

Projectnr.: 801.71.699.01
Titel : projectvisprogramming

Projectleider: L.A.P. Hoogenboom

Rapport 2003.015

december 2003

Contaminanten in vis- en visproducten
Mogelijke risico's voor de consument en adviezen voor monitoring

L.A.P. Hoogenboom, T.H.F. Bovee, D. Kloet, E. de Waal, G. Kleter (RIKILT)
S.P.J. van Leeuwen, H. Pieters en J. de Boer, (RIVO)

Business Unit: Veiligheid en Gezondheid
Cluster: Voedselcontaminanten

RIKILT - Instituut voor Voedselveiligheid
Bornsesteeg 45, 6708 PD Wageningen
Postbus 230, 6700 AE Wageningen
Telefoon 0317-475400
Telefax 0317-417717
Internet: www.rikilt.wur.nl

Copyright 2003, Instituut voor voedselveiligheid (RIKILT).

Het is de opdrachtgever toegestaan dit rapport integraal openbaar te maken en ter inzage te geven aan derden. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van RIKILT-Instituut voor Voedselveiligheid is het niet toegestaan:

- a) dit door RIKILT-Instituut voor Voedselveiligheid uitgebracht rapport gedeeltelijk te publiceren of op andere wijze gedeeltelijk openbaar te maken;*
- b) dit door RIKILT-Instituut voor Voedselveiligheid uitgebracht rapport, c.q. de naam van het rapport of RIKILT-Instituut voor Voedselveiligheid, geheel of gedeeltelijk te doen gebruiken ten behoeve van het instellen van claims, voor het voeren van gerechtelijke procedures, voor reclame of antireclame en ten behoeve van werving in meer algemene zin;*
- c) de naam van RIKILT-Instituut voor Voedselveiligheid te gebruiken in andere zin dan als auteur van dit rapport.*

VERZENDLIJST

INTERN:

directeur

auteur(s)

Business Unit Managers

programmaleiders (4x)

marketing & communicatie (2x)

bibliotheek (3x)

EXTERN:

Ministerie van LNV, Directie Vis, (dr. R.J.T. van Lint, mr. A.L. de Kok, drs. H. van de Giesen)

Ministerie van LNV, Directie VVA, (dr. R.M.C. Theelen)

AFKORTINGEN

ADI	acceptabele dagelijkse inname
BCR	Community Bureau of Reference
BFR	gebromeerde vlamvertrager
BROC	Biological Reference materials for Organic Contaminants
CHRONO	Chub and Herring as Reference Materials for Ortho and Non-ortho Chlorobiphenyls
CRM	gecertificeerd referentie materiaal
DIFERENCE	Dioxins in Food and Feed – Reference Methods and Certified Reference Materials
FIRE	Flame retardants Integrated Risk assesment for Endocrine effects
GPC	gel permeatie chromatografie
HPLC	hoge druk vloeistof chromatografie
HRMS	hoge resolutie massaspectrometrie
ICES	International Council for Exploration of the Sea
JAMP	joint assesment monitoring programma
LAC	landbouw advies commissie
Ig	lichaamsgewicht
LNV	Landbouw, Natuurbeheer en Visserij
Iw	lipid weight (vetgewicht)
MATT	Investigation into the Monitoring, Analysis en Toxicity of Toxaphene
MCWG	Marine Chemistry Working Group
me-TBBP-A	methyl-tetrabromobisphenol-A
MS	massaspectrometrie
NCI	negatieve chemische ionisatie
NIST	National Institute for Standards and Technology
NP	nationaal plan
NP	nonylfenol
OCP	Organochloorpesticide
OSPARCOM	Oslo Paris Commission
PAK	Polyaromatische Koolwaterstoffen
PBDE	Polybroom difenylethers
PCA	Polychlooralkanen
PCB	Polychloorbifenyyl
PCDD	Polychloordibenzodioxine
PCDF	Polychloordibenzofuraan
PCN	Polychloornaftalenen
PCT	Polychloorterfenylen
PFOS	Perfluorooctaansulfonaat
PFOA	Perfluorooctaanuur
PTWI	provisional tolerable weekly intake
QA	Quality assurance
QUASIMEME	Quality Assurance of information for Marine Environmental Monitoring in Europe
RSD	relatieve standaard deviatie
SCAN	Scientific Committee for Animal Nutrition
SCOOP	Scientific Cooperation
SIM	selectieve ion monitoring

TBBP-A	Tetrabromobisphenol-A
TCPM	Tris(4-chlorophenyl)methanol
TCPMe	Tris(4-chlorophenyl)methaan
TEF	toxic equivalency factor
TEQ	toxic equivalents
TIC	totale ionstroom
ww	wet weight (natgewicht)

	blz.
AFKORTINGEN	1
INHOUDSOPGAVE	3
SAMENVATTING EN CONCLUSIES	5
1 INTRODUCTIE	11
2 ZWARE METALEN	13
3 ORGANOTINVERBINDINGEN	41
4 RADIONUCLEIDEN	47
5 POLYCHLOORBIFENYLEN	49
6 DIOXINES EN DIOXINE-ACHTIGE POLYCHLOORBIPHENYLEN	56
7 POLYAROMATISCHE KOOLWATERSTOFFEN	64
8 POLYBROOMDIPHENYLETHERS EN ANDERE GEBROMEERDE VLAMVERTRAGERS	69
9 CHLOORPARAFFINES	76
10 POLYCHLOORTERPHENYLEN	80
11 POLYCHLOORNAFTALENEN	83
12 CHLOORBENZENEN	86
13 ORGANOCHLOORPESTICIDEN	92
14 TOXAFEEN	102
15 TRIS(4-CHLOROPHENYL)METHAAN EN TRIS(4-CHLOROPHENYL)METHANOL	108
16 ALKYLFENOLEN EN ALKYLFENOLETHOXYLATEN	111
17 SYNTHETISCHE MUSK VERBINDINGEN	115
18 PERFLUOROCTAANSULFONAAT EN ANDERE PERGEFLUOREERDE VERBINDINGEN	121
19 CONCLUSIES	125
LITERATUUR	130

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Algemeen

In het onderliggende rapport is een overzicht gemaakt van een aantal chemische contaminanten die kunnen voorkomen in vis en mogelijk een bedreiging vormen voor de volksgezondheid. Het gaat daarbij om stoffen die ingedeeld kunnen worden in de klassen zware metalen, polygehalogeneerde koolwaterstoffen, polycyclische aromatische koolwaterstoffen, pesticiden, muskverbindingen, en oppervlakte actieve stoffen (surfactants). Alhoewel in veel gevallen sprake lijkt van een ruime veiligheidsmarge, moet worden aangetekend dat deze conclusie vaak berust op een zeer beperkte set data. Bovendien moet zeker bij vis rekening worden gehouden met blootstelling aan combinaties van stoffen, waarover vaak maar weinig toxicologische data beschikbaar zijn.

Het gebruik van bioassays in combinatie met chemisch analytische methodes kan in belangrijke mate bijdragen aan de kennis omtrent combinaties van stoffen en mogelijk leiden tot identificatie van nog onbekende contaminanten met een bepaald type werking. Juist vanwege mogelijke effecten door gecombineerde blootstelling is het van belang om meerdere contaminanten per product te meten. Het gebruik van zogenaamde multi-analiet-methoden past goed in deze benadering. Mogelijk leidt deze benadering ook tot het identificeren van bepaalde markerstoffen, waarmee de gehalten van andere stoffen voorspeld kunnen worden en die daardoor geschikt zijn voor screening.

Van een aantal stofgroepen zoals dioxines en PCBs zijn voldoende gegevens voorhanden m.b.t. voorkomen en toxiciteit in vis. Op basis hiervan wordt monitoring aangeraden. Met betrekking tot andere stof(groepen) zijn minder gegevens bekend en wordt derhalve geadviseerd om een survey uit te voeren of pro-actief te monitoren om inzicht te krijgen in de situatie rond deze stof(groepen). De omvang van monitoring dient afgewogen te worden per stof(groep). Bij de keuze van de producten dient meer nadruk gelegd te worden op zeevis omdat deze in omvang het meest geconsumeerd wordt waardoor analyses mogelijk zijn. Tenslotte kan de inrichting van monitoring heroverwogen worden bij b.v. het beschikbaar komen van meer (toxiciteit)gegevens. Opgemerkt dient te worden dat voor de meeste van de hier besproken componenten een analytische of bioassay methode beschikbaar is bij laboratoria in Nederland.

Zware metalen

Er zijn geen directe aanwijzingen dat zware metalen in vis een probleem opleveren voor de volksgezondheid. Daarbij moet worden aangetekend dat er vrij weinig recente gegevens zijn en daarom is het verstandig om zware metalen op te nemen in een survey of monitoringprogramma.

Organotin verbindingen

In vis- en visproducten zijn een groot aantal verschillende organotin-verbindingen aangetroffen in gehalten tot 1 mg/kg voor tributyl-tin. Bij proefdieren leidt blootstelling aan deze stof tot effecten op het immuunsysteem met no-effect levels rond de 25 µg/kg lg/dag. Een beperkte monitoring wordt aanbevolen.

Radionucliden

Radionucliden zijn tot 1993 intensief gemonitord. Er zijn echter geen recente data over de gehalten in Nederlandse producten. Daarom wordt een beperkte survey aanbevolen.

Niet dioxine-achtige Polychloorbifenylen

Polychloorbifenylen (PCBs) zijn een groep van 209 verschillende congenere die qua toxiciteit onderverdeeld worden in dioxine-achtige en niet-dioxine-achtige PCBs. Dioxine-achtige PCBs zullen in de toekomst in de normen voor dioxines worden opgenomen. Omdat de niet-dioxine-achtige PCBs hun eigen specifieke effecten hebben, bestaat er ook behoefte aan een verdere beperking van de blootstelling aan deze stoffen, onder meer door het vaststellen van blootstellingsnormen. Bovendien duidt de aanwezigheid van deze congenere op de aanwezigheid van dioxine-achtige PCBs en vaak ook dioxines. Deze ontwikkeling zal mogelijk leiden tot een verlaging van de huidige normen voor vis, die vooral bij vette vis tot overschrijdingen kan leiden. Monitoring wordt momenteel uitgevoerd in aal (Monitoring Sportvisserij) en kabeljauwlever (Monitoring kabeljauwlever). Monitoring is daarnaast gewenst voor magere en vette zeevis (wegens groot aandeel in consumptie) en geïmporteerde vis (n.a.v. relatief hoge gehalten in tonijn en ansjovis uit Italië en zeebaars uit Frankrijk).

Dioxine-achtige verbindingen

(dioxine-achtige PCBs, dioxines, chloornaphthalenen, broombifenylen, broomdioxines)

De grootste dreiging voor visproducten gaat uit van dioxines en dioxine-achtige PCBs, omdat met name de consumptie van vette vis snel kan leiden tot een overschrijding van de p-TWI van 14 pg TEQ/kg lichaamsgewicht/week. In juli 2002 is de nieuwe EU norm van 4 pg TEQ/g vis voor alleen dioxines van kracht geworden en duidelijk is dat dit voor vette vis in een aantal gevallen (b.v. paling uit de grote rivieren) kan leiden tot afkeuring. In de nabije toekomst zullen ook de dioxine-achtige PCBs in deze norm worden opgenomen, waardoor de problematiek met name bij paling aangescherpt kan worden. Verder is het van belang dat mogelijk ook nog een aantal andere klassen van stoffen zich gedragen als dioxines en feitelijk ook in de norm voor dit type stoffen zouden moeten worden opgenomen. Tot dusver wijst de zeer beperkte dataset erop dat de bijdrage aan het TEQ-gehalte van stoffen als polychloornaphthalenen, non- en mono-ortho polybroombifenylen en broomdioxines relatief onbelangrijk is, maar mogelijk zijn er wel lokatieverschillen. Met name het gebruik van bio-assays als de CALUX in combinatie met chemisch-analytische methodes, kan bijdragen aan het identificeren van monsters met verhoogde gehalten van dit soort verbindingen. Monitoring van deze verbindingen wordt sterk aangeraden, zeker ook in het licht van een verdere normverlaging, cq het opnemen van dioxine-achtige PCBs in de norm, waarbij de nadruk van het monitoren gelegd zou moeten worden op vette zout- en zoetwatervis.

Polyaromatische koolwaterstoffen

Polyaromatische koolwaterstoffen (PAKs) worden gevormd in verbrandingsprocessen en komen voor in fossiele brandstoffen. Ze komen tijdens en na het gebruik van deze brandstoffen in het milieu terecht. Deze deels carcinogene verbindingen zijn met name aangetroffen in schaal- en schelpdieren. Omdat de huidige data verouderd zijn wordt een beperkte survey naar gehalten in schaal- en schelpdieren afkomstig uit de Waddenzee, de Oosterschelde en de import aangeraden. Het is eveneens van belang om na te gaan in hoeverre deze visserijproducten bijdragen aan de totale blootstelling aan PAKs. Diverse kwalitatief goede analysemethoden zijn beschikbaar evenals diverse middelen voor kwaliteitscontrole.

Vlamvertragers

Diverse gebromeerde vlamvertragers (BFRs) worden in grote hoeveelheden geproduceerd. Tijdens productie, gebruik en na gebruik van de materialen waarin BFRs zijn verwerkt, komen de BFRs in het milieu terecht. De BFRs zijn meestal lipofiel en hoge gehalten (tot 110 µg/kg in Nederlandse aal) zijn aangetroffen in vis. De gehalten van gebromeerde vlamvertragers (polybroomdifenylethers (PBDEs), hexabroomcyclododecaan (HBCD) en tetrabroombisphenol-A (TBBP-A)) zijn vergelijkbaar met die van de PCBs. Hoewel de gehalten van de meeste PBDEs dalende zijn, is de accumulatie van met name BDE-209 in het milieu een punt van zorg, omdat onvoldoende duidelijk is of deze verbinding kan worden afgebroken in lager gebromeerde PBDEs.

Van BDE 209 is vastgesteld dat deze tot gedragseffecten kan leiden terwijl voor de lagere BDEs en TBBP-A effecten als embryotoxiciteit, leverenzyminductie, oestrogene effecten, neurotoxische effecten evenals effecten op de schildklierhormoonhuishouding zijn vastgesteld. HBCD heeft met name effecten op het levergewicht en de schildklier, maar specifieke studies naar het mechanisme ontbreken. Tot dusver zijn er echter geen blootstellings- en productnormen vastgesteld voor vlamvertragers.

Een toenemend aantal laboratoria analyseert BFRs. Goede analysemethodes zijn bekend maar enkele kritische stappen moeten goed uitgevoerd worden om de kwaliteit van de resultaten te verbeteren. Een toenemend aantal middelen voor kwaliteitsborging komt beschikbaar.

BDE 47 en BDE 99 gehalten in paling zijn gedurende de laatste twee decenia gedaald, parallel aan de afgenomen productie. De productie van HBCD en TBBP-A zijn daarentegen toegenomen maar bij gebrek aan data is het niet duidelijk welke gehalten op verschillende zoetwaterlocaties en in zeevis kunnen worden verwacht. Derhalve wordt monitoring aanbevolen om een duidelijk beeld te krijgen van deze stoffen in de vis die op de Nederlandse markt verschijnt.

Chloorparafines

Chloorparafines (PCAs) zijn sterk accumulerend (vergelijkbaar en sterker dan de PCBs, afhankelijk van de ketenlengte) in biota. Gehalten in vis in recente buitenlandse studies variëren van 82 (Atlantische Oceaan) tot 3700 (tarbotlever) µg/kg lw. Er zijn geen Nederlandse data bekend.

Herhaalde blootstelling aan deze stoffen leidt bij proefdieren tot lever-, nier- en schildkliertoxiciteit waarbij de toxiciteit het grootst is bij de kortketenige, hoog gechlorideerde verbindingen. Bij langdurige blootstelling resulteert dit in lever- en schildkliertumoren, maar de stoffen zijn niet genotoxisch. Door de WHO is daarom een TDI voor chronische blootstelling vastgesteld van 11 µg/kg lg/dag. Er zijn geen productnormen voor PCAs.

Het PCA mengsel is vele malen ingewikkelder dan b.v. het PCB mengsel, hetgeen nauwkeurige analyse moeilijk maakt vanwege vele mogelijke foutenbronnen. De QA middelen ter controle van de analyse zijn beperkt en ringonderzoeken of gecertificeerde referentie materialen (CRM) zijn niet structureel voorhanden. Data moeten daarom met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Op basis van de beperkte hoeveelheid data en de toxiciteit van deze stoffen lijkt er voldoende veiligheidsmarge te bestaan. Een beperkte inventariserende survey wordt echter aanbevolen.

Polychloorterphenylen

Polychloorterphenylen (PCTs) zijn in veel mindere mate geproduceerd dan b.v. PCBs en worden voor zover bekend niet meer geproduceerd. PCTs accumuleren in biota. De zeer beperkte data uit Nederland en Spanje tonen gehalten van 1- 410 µg/kg ww in vis(lever). Ook over de toxiciteit is weinig bekend. Er lijkt met name sprake van effecten op de lever. Er zijn geen blootstellings of

productnormen voor PCTs. Analyse is vanwege het grote aantal congenen ingewikkeld. Calibratie berust op vergelijking met een technisch mengsel hetgeen niet overeen hoeft te komen met het patroon zoals in monsters. QA middelen ontbreken grotendeels en derhalve moet data met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Polychloornaftalenen

Polychloornaftalenen (PCNs) zijn geproduceerd als technische mengsels zoals Halowax, maar kunnen ook ontstaan bij thermische processen. PCNs zijn lipofiel en accumuleren in het milieu. Beroepsmatige blootstelling aan PCNs leidt tot effecten als chlooracne and leverbeschadiging. PCNs kunnen net als dioxines binden aan de Ah-receptor en kunnen in specifieke gevallen een wezelijke bijdrage leveren aan de dioxine-achtige activiteit in een monster. Er zijn geen blootstelling of productnormen voor PCNs.

De analyse is vergelijkbaar met die van andere planaire verbindingen, maar wordt slechts door een klein aantal laboratoria uitgevoerd.

Chloorbenzenen

Chloorbenzenen worden vooral gebruikt bij de synthese van pesticiden en andere chemicalien, maar worden ook gebruikt als ontsmettingsmiddel, insecticiden, fungicide en als componenten van diëlectrische vloeistoffen. De stoffen zijn persistent in het milieu. Met uitzondering van HCB vindt de meeste blootstelling plaats via de lucht. Na blootstelling van proefdieren worden meestal effecten op nier en met name de lever (porfyriogeen) waargenomen. Door de WHO zijn voor de mono- tot pentachloorbenzenen blootstellingsnormen vastgesteld van 10-100 µg/kg lg/dag. Bij HCB treden er langs indirecte weg, nl versnelde afbraak van hormonen, ook effecten op de schildklier op. Bovendien is HCB als mogelijk carcinogeen voor de mens geclassificeerd. Voor HCB zijn door de WHO TDIs van 0,16 en 0,17 µg/kg lg/dag afgeleid. HCB wordt meegenomen in de analyse op OCPs. In vis zijn HCB gehalten van 1-80 µg/kg gemeten.

Organochloor Pesticiden

Vette vis zoals paling accumuleert in grote mate organochloorpesticiden (OCPs). Stoffen als DDT, aldrin, dieldrin, chloordaan en hexachloorbutadieen zijn bij proefdieren toxisch voor de lever en het zenuwstelsel en veroorzaken levertumoren. Ze lijken niet-genotoxisch. Wel is er sprake van hormonale, oestrogene, effecten. Door de ATSDR zijn voor deze stoffen normen voor chronische blootstelling vastgesteld in de range van 0,03 tot 0,6 µg/kg lg/dag. Voor acute blootstelling zijn iets hogere normen vastgesteld (0,1-2 µg/kg lg/dag). Er zijn geen productnormen. Gehalten liggen in vergelijkbare of iets lagere ordegrootte als PCBs. Over het algemeen dalen trends langzaam, al verschilt dit per locatie en worden in enkele gevallen stijgende trends waargenomen. Voor een selectie van deze stoffen (DDT, HCHs, HCB en OCS en in beperkte mate chloordaan) wordt monitoring aangeraden.

Toxafeen

Toxafeengehalten in vis uit de Noordzee en Nederlands zoetwater zijn relatief laag (1-50 µg/kg lw voor de som van 3 congenen) in vergelijking met vis uit Noordelijke gebieden zoals de Barentz zee en de kust van Noorwegen (20-180 µg/kg lw). In hoeverre toxafeengehalten een probleem vormen in voor de Noordelijke kust van Noorwegen gevangen Nederlandse haring is onbekend. De verwachting is dat deze gehalten maximaal 100 µg/kg lw zullen bedragen.

Bij proefdieren veroorzaakt technisch toxafeen schildklier- en levertumoren, waardoor dit mengsel als potentieel carcinogeen is geclassificeerd. De genotoxiciteit is echter niet duidelijk vastgesteld. Vanuit het MATT project is een TDI berekend van 7 µg/kg lg/dag, die aanzienlijk hoger ligt dan een in Canada gehanteerde TDI van 0,2 µg/kg lg/dag. In Nederland geldt voor alle voedingsmiddelen een norm van 0,1 mg/kg product. In Duitsland wordt voor vis een zelfde norm gehanteerd voor de som van de congenere Parlar 26, 50 en 62.

De analyse van toxafeen is complex vanwege het grote aantal individuele verbindingen: slechts enkele congenere kunnen met goede precisie bepaald worden. Er bestaan geen CRMs voor biota. QUASIMEME organiseert jaarlijks ringonderzoeken. Tot nu toe lijken de toxafeengehalten in visproducten geen bedreiging te vormen voor de Nederlandse consument. Monitoring wordt derhalve niet nodig geacht.

Tris(4-chloorbenzeen)-methanol en -methaan

De herkomst van Tris(4-chloorbenzeen)-methanol en methaan (TCPM en TCPMe) zijn niet exact bekend. Het accumuleert in biota en biomagnificatiefactoren van 125-316 zijn voor deze stoffen vastgesteld. Er zijn weinig data maar de gegevens van Nederlandse vis tonen gehalten van 0,6-360 µg/kg ww, waarbij de hoogste gehalten in zoetwatervis zijn aangetroffen. Andere data uit het buitenland (de Mediteranee en de Baltische zee) tonen gehalten van maximaal 30 µg/kg ww.

Er zijn weinig gegevens over de toxiciteit van deze stoffen bekend. Bij ratten zijn effecten op de lever en milt waargenomen, naast inductie van leverenzymen een toename in witte bloedcellen. Op basis daarvan kan een TDI worden afgeleid van 1 µg/kg/dag. Er zijn geen productnormen.

De analyse is verloopt vergelijkbaar met die van de OCPs en kan daarmee gecombineerd worden. Er zijn beperkte QA middelen (geen CRM of structurele ringonderzoeken). De veiligheidsmarge tussen toxiciteit en inname lijkt voldoende groot maar het is verstandig om deze stoffen op te nemen in studies naar de gehalten van organochloor-pesticiden.

Nonylphenol-ethoxylaten

De mogelijke blootstelling aan deze mengsels via het gebruik van cosmetica lijkt voor de mens belangrijker dan die via consumptie van vis en visproducten. Van belang is echter wel, dat in vis met name de actieve vrije vormen voorkomen (nonylphenolen en enkele lagere nonylethoxylaten) waarvan de oestrogene activiteit is vastgesteld. In cosmetica zijn het vooral de hogere ethoxylaten. Nonylphenolmengsels bezitten oestrogene eigenschappen, zowel *in vitro* als *in vivo*. Er zijn voor deze stoffen geen blootstellings- of productnormen opgesteld.

Extractie en opzuivering van een monster is vergelijkbaar met andere lipofiele contaminanten. Analyse en detectie van alkylfenolen en hun ethoxylaten kan worden uitgevoerd met GC-MS, LC-fluorescentie en LC-MS. Er bestaan geen CRMs en ringonderzoeken zijn voor zover bekend niet georganiseerd. Omdat weinig bekend is t.a.v. het voorkomen van nonylfenol in Nederlandse vis is een beperkte studie naar het voorkomen van deze stoffen toch gewenst. Ook zou er meer informatie moeten komen over de actieve component in deze mengsels, zodat hier actief op gemonitord kan worden.

Musk-verbindingen

Ook voor opname van muskverbindingen is de voornaamste route vooralsnog de opname via de huid door gebruik van verzorgingsproducten. Nitromusks komen in lage gehalten voor in de vis. Via zuiveringsinstallaties komen de in consumentenproducten toegepaste polycyclische musks in het

aquatische milieu terecht en hoge gehalten zijn vastgesteld in vis stroomafwaards van een zuiveringsinstallatie. Polycyclische musks worden gemetaboliseerd door vis en derhalve wordt de monitoring van muskcomponenten in vis niet aangeraden.

Perfluorooctaansulfonaat

Perfluorooctaansulfonaat (PFOS) is een oppervlakte actieve stof die in grote hoeveelheden is geproduceerd en wereldwijd in het aquatische milieu wordt aangetroffen. M.b.t. toxiciteit is nog niet veel bekend maar deze wordt ingeschat als toxischer dan DDT. Deze uiterst persistente stof accumuleert in vis. In afwachting van het verschijnen van toxiciteitsgegevens wordt aangeraden om een beperkte studie uit te voeren naar het voorkomen van deze stof in vis uit de Nederlandse zoete en zoute wateren. In schollevier uit de Westerschelde zijn hoge gehalten PFOS vastgesteld, hetgeen gerelateerd is aan productie en gebruik van PFOS langs de Schelde.

1 INTRODUCTIE

Residuen in voedsel zijn een bron van zorg voor consumenten. Inventarisaties onder consumenten wijzen uit dat chemische residuen boven in de lijst voorkomen van de dingen die hen zorgen baren. Hoewel er zeker een risico bestaat, moet het risico van chemische contaminanten in voedingsmiddelen wel in perspectief geplaatst worden. Microbiologische gevaren, ongebalanceerde en vetrijke diëten betekenen een hoger risico voor de consumenten.

Verschillende incidenten in het verleden, zoals de Belgische dioxine-kippen crisis in 1999 en de contaminatie van citruspulp met dioxines hebben het bewustzijn m.b.t. chemische residuen in voedsel verder doen toenemen, maar monitoringsprogramma's in de Europese Unie (EU) zijn nog onvoldoende uitgerust om de veiligheid van het voedsel te kunnen garanderen.

Tot 1994 liepen in Nederland een aantal monitoringsprogramma's voor chemische contaminanten in voedsel onder de vlag van de Landbouw Advies Commissie (LAC). Echter, verschillende van deze programma's, waaronder één voor visserijproducten, zijn gestopt in 1992. Momenteel zijn er goede redenen om deze programma's weer te activeren:

1. recente crises m.b.t. chemische residuen in voedsel hebben de noodzaak voor regelmatige monitoring aangetoond
2. de toxicologische inzichten van diverse contaminanten zijn verder ontwikkeld en hebben in enkele gevallen geleid tot een striktere adviezen over de dagelijkse inname
3. nieuwe contaminanten zijn in het laatste decennium gevonden in toenemende concentraties in visserijproducten
4. maximale residu limieten (MRL) worden momenteel op Europees en nationaal niveau ontwikkeld. Monitoring is noodzakelijk voor zowel de vaststelling als de controle van deze MRLs.

In dit rapport worden contaminanten geprioriteerd welke kunnen voorkomen in consumptievis die verkocht wordt op de Nederlandse markt. Hierdoor kan bepaald worden welke contaminanten in aanmerking dienen te komen voor opname in een nieuw monitoringsprogramma voor chemische residuen in vis en visserijproducten. Vanuit het oogpunt van humane gezondheid worden normaliter de volgende criteria gehanteerd voor het beoordelen van de belangrijkheid:

- i) persistentie
- ii) bioaccumulatie
- iii) toxisch effect

Deze criteria zijn gesommeerd in de zogenaamde PBT criteria, de EU Water Framework Directive (OSPARCOM) en in de UN POP conventie (Poremski, 2001). Nog niet alle potentieel gevaarlijke stoffen zijn op deze wijze geïdentificeerd als PBT stoffen. Het proces om de verschillende stoffen te evalueren is betrekkelijk langzaam. Als gevolg hiervan kunnen sommige stoffen, die pas recent zijn ontdekt in het milieu en welke echte PBT karakteristieken hebben, niet als zodanig 'officieel' worden geoordeeld. In dit rapport worden schattingen gemaakt van persistentie, bioaccumulatie potentie en de toxiciteit van een aantal contaminanten. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van hun voorkomen in vis en visserijproducten in Nederland.

Een ander aspect dat wordt meegenomen in de beoordeling is het productievolume van de chemicaliën. Hoewel productievolumes soms moeilijk te achterhalen of soms zelfs volledig onbekend zijn, is het een bruikbare parameter om de importantie van een contaminant in te schatten. Een zeer toxische stof kan weinig belangrijk zijn wanneer het productievolume erg laag is.

Tabel 1. Criteria voor PBT stoffen zoals de gehanteerd worden door OSPARCOM (EU) en UN (Poremski, 2001).

	OSPARCOM	UN-POP Convention
Persistentie	$t_{1/2} > 50d$ in water	$t_{1/2} > 60d$ in water aanvullende criteria voor sediment
Bioaccumulatie	Log $K_{ow} > 4$ BCF > 500	Log $K_{ow} > 5$ BCF > 5000
Toxiciteit (lange-termijn NOEC)	Acute L(E), 1 mg/l < 0,1 mg/L	Bewijs van nadelig effect op humane gezondheid of milieu

Er kan dan lokaal een probleem bestaan, maar wereldwijd zijn de effecten verwaarloosbaar. Normaliter leiden alleen hoog volume chemicaliën met productievolumes van 50.000 –100.000 ton per jaar gedurende een aantal jaren tot zorgwekkende concentraties in visserijproducten. Gebaseerd op de aanwezige informatie m.b.t. productie, voorkomen, persistentie, toxiciteit en bioaccumulatie potentie worden de contaminanten naar prioriteit gerangschikt voor mogelijke opname in een nieuw op te zetten monitoringprogramma voor visserijproducten.

Als laatste worden de mogelijkheden voor betrouwbare analyse aangegeven. Voor sommige contaminanten zijn volledig gevalideerde methoden beschikbaar, waarbij informatie m.b.t. herhaalbaarheid, reproduceerbaarheid en juistheid bekend zijn. Voor andere contaminanten zijn de analytische methodes niet of nauwelijks gevalideerd. Voor een aantal contaminanten zijn gecertificeerde referentiematerialen (CRMs) en (internationale) ringonderzoeken aanwezig om de juistheid van analytische methodes te testen.

Doelstelling

Dit rapport is onderdeel van een inventarisatie ten behoeve van de LNV-Directie Visserij van risicovolle stoffen in visserijproducten, vooral met het oog op eventuele monitoring in visserijproducten. Het betreft een eerste inventarisatie, op basis van een nationaal gehanteerde lijst van prioritair stoffen en direct beschikbare literatuur- en analysegegevens.

Beoordelingscriteria en methode

De criteria die zijn gehanteerd voor het beoordelen van de stoffen zijn in volgorde van importantie hieronder genoemd:

1. de contaminanten zijn antropogeen en komen voor, tijdens of na het gebruik in het aquatische milieu terecht
2. de contaminanten zijn significant toxisch (zoals b.v. kwik en dioxines)
3. de contaminanten kunnen bioaccumuleren in visserijproducten (zoals b.v. cadmium en PCBs)
4. de contaminanten komen in significante gehalten voor in vis en visserijproducten
5. een nieuwe contaminant waarvan nog nauwelijks gegevens bekend zijn (zoals b.v. PFOS)

Voor de beoordeling van de risico's van de contaminanten zijn in principe alleen recente gegevens gebruikt omdat dit de huidige situatie het best beschrijft (zoals bij gehalten) of omdat er van wordt uitgegaan dat de recent gehanteerde onderzoeksmethoden betrouwbaarder zijn dan de oudere methoden (zoals bij b.v. analysemethodes, toxiciteitsbepalingen en gehaltesbepalingen). Echter, wanneer geen recente data zijn gevonden zijn oudere data in het rapport opgenomen.

2 ZWARE METALEN

Samenvatting

De bestaande monitoring in het kader van het Nationaal Plan voor de controle in vis en visserijproducten, nu gericht op alleen cadmium en lood in aquacultuurproducten, is erg beperkt en behoeft aanvulling. Het lijkt gewenst om dit op onderdelen meer specifiek te evalueren; het periodiek via een roulerend programma volgen van een aantal andere substraten zou nuttig kunnen zijn. Verder zou het goed zijn om enkele andere elementen periodiek te volgen. Dit geldt in ieder geval voor kwik, waarvoor normen in vis bestaan, en verder ook voor bijv. koper, zink, arseen en seleen. Ook lijkt het wenselijk om adviezen te ontwikkelen voor het volgen en evalueren van de situatie voor wat betreft een aantal andere elementen, die nu niet via het Nationaal Plan worden gemeten en waarvoor dat ook niet gerechtvaardigd lijkt, maar waarvoor toch wel wat meer kennisverzameling en beleidsmatige aandacht nodig lijkt, mogelijk aangevuld met wat survey-onderzoek. Dit geldt vooral voor kobalt, nikkel, tin.

Inleiding

De elementen op deze lijst kunnen als de meest relevante potentieel schadelijke spoorelementen worden gezien, en bevatten in ieder geval de metalen en metalloïden die internationaal in discussie zijn m.b.t. eventuele normstelling vanuit gezondheidsoverwegingen. Het is echter denkbaar dat bij een verdere analyse nog meer elementen besproken zouden moeten worden. Met de term zware metalen wordt hier bedoeld de groep van elementen die als metalen of metalloïden worden beschouwd, ongeacht het soortelijk gewicht van de elementaire vorm en de bindingsvorm ervan. Zware metalen komen van nature in de bodem en in planten voor, maar de gehalten en de verspreiding kan door menselijke activiteiten worden beïnvloed. Sommige zware metalen zijn tot op zekere hoogte van essentieel belang voor het dierlijk organisme, maar een teveel kan schadelijk zijn; van andere zware metalen zijn geen nuttige eigenschappen voor organismen bekend en zijn alleen de toxische eigenschappen relevant. De verspreiding in het milieu, de opname door plant en dier en de toxische effecten kunnen overigens sterk variëren, afhankelijk van de verontreinigingsbron en de bindingsvorm van de zware metalen. Zware metalen kunnen op vele manieren in dierlijke producten terechtkomen. Voor vis en visserijproducten is met name de milieuverontreiniging, en ook het natuurlijk gehalte van het plaatselijke aquatische milieu (met inbegrip van de bodem, sedimenten e.d.) bepalend, en verder de mate van bioaccumulatie en de plaats van het dier in de voedselketen. Bij aquacultuur is het gebruikte diervoeder van belang. Bij de verwerking van dierlijke producten moet ook worden gelet op mogelijke verontreinigingsbronnen vanuit bijv. gebruikte apparatuur, transportmiddelen, hulpstoffen, verpakkingsmateriaal en milieucontaminatie.

Voor de prioriteitstelling van de aandacht voor zware metalen als risicovolle stoffen in de visserijsector zijn vooral van belang de mate van milieuverontreiniging, de blootstelling en de toxiciteit van het betreffende element voor mens en dier; verder natuurlijk de in relatie hiermee vastgestelde of in overweging zijnde normen en advieswaarden voor dierlijke producten. Op basis van deze aspecten kan de aandacht voor de grote groep van metalen en metalloïden (ca 80 elementen) worden ingeperkt tot een hanteerbaar aantal. De bespreking hier blijft daarom in eerste instantie beperkt tot de voor Nederlandse omstandigheden (inclusief exportbelangen) belangrijkste groep, namelijk lood, cadmium, kwik, arseen, koper en zink, terwijl kort ook aandacht wordt gegeven aan aluminium, antimoon, chroom, kobalt, nikkel, seleen, tin, vanadium en enkele zeldzame aardmetalen.

De hierna volgende bespreking van de verschillende elementen blijft beperkt tot een korte behandeling van de algemene eigenschappen en de voor de visserij belangrijkste aspecten, met wat bronverwijzingen en voorlopige indicatieve conclusies gericht op monitoring, survey en controle. De conclusies zijn in algemene zin samengevat en ook te vinden in de per element uitgewerkte tekst

Analyse van metalen

De analyse van metalen bestaat doorgaans uit 2 stappen. In de eerste stap, de voorbereiding, wordt het metaal vrijgemaakt uit de matrix. Omdat metalen zelf niet te destrueren zijn is deze voorbereiding doorgaans erg destructief zodat de "hele" matrix in een stap verwijderd is. In de tweede stap wordt het metaal gemeten. Hiervoor zijn veel methoden ontwikkeld maar globaal zijn er een paar principes welke hieronder genoemd worden.

Vorbewerking: In veel gevallen wordt gekozen voor een volledige digestie van het monstermateriaal zodat alleen de mineralen achterblijven. Als organische vormen van metalen moeten worden gemeten (arsenobetaine, methylkwik) dan moet een zodanige digestie/extractie ontwikkeld worden dat het metaal in de organische vorm blijft en niet wordt afgebroken. Verassen resulteert in een volledige destructie van het monstermateriaal, de mineralen blijven achter in de droge asrest. De mineralen worden dan weer opgelost in zuur en zijn dan al vrijwel gereed voor analyse. De volgende verassingsmethodes worden onderscheiden:

- Droge verassing: het monster wordt m.b.v. hoge temperatuur (500 graden) volledig verast in een moffeloven. De droge asrest wordt in zuur opgelost
- Verassing met behulp van zuur: het monster wordt in een bepaalde hoeveelheid zuur (salpeterzuur of zwavelzuur) opgenomen en dan verhit. Dit kan in een open systeem zodat een droge asrest overblijft. Het voordeel van deze twee methoden is dat er met een grote inweeg gewerkt kan worden, hetgeen de gevoeligheid van de methode ten goede komt.
- Een variant hierop is de zure digestie, waarbij met een gesloten systeem wordt gewerkt bij verhoogde druk en temperatuur (magnetron). Het monster wordt gedestruerd in de aanwezigheid van een sterk zuur (b.v. salpeterzuur). Het metaal bevindt zich in de heldere destructievloeistof. Deze methode is snel, maar er kan slechts een beperkte hoeveelheid monster in bewerking genomen worden.

Voor alle voorbereidingstappen geldt dat het resulterende digest moet worden verdund, opgenomen in een voor de volgende analysemethode gewenste (zure) oplossing.

Bepaling: De analyse van sporenelementen kan op diverse manieren plaatsvinden:

Colorimetrisch: Een wat oudere methode berust op colorimetrie waarbij aan het meetoplossing stoffen worden toegevoegd die specifiek met de gewenste analiet complexeren. Dit complex heeft een specifieke absorptie bij een bepaalde golflengte. De concentratie van het metaal kan tegen een standaardlijn gemeten worden.

Atomic Absorption Spectrometrie (AAS): Dit apparaat werkt volgens het principe dat elk metaal een specifieke golflengte licht kan absorberen. Er bestaan enkele principes:

Vlam-AAS:

Het metaal wordt in oplossing door een vlam geleid. De metaalionen komen vrij door de verbranding van de vloeistof en bewegen in het optische gedeelte door de lichtbaan van een

specifieke golflengte. De hoeveelheid licht die door de metalen in de vlam wordt geabsorbeerd wordt gemeten en is bepalend voor de hoeveelheid metaalionen die in het monster aanwezig zijn.

Vlamloze AAS.

Hier wordt geen vlam gebruikt om de metaalionen vrij te maken. Er zijn 3 mogelijkheden

1. De grafietoven. Het vloeibare monster wordt in een grafietoven snel tot hoge temperatuur opgestookt waardoor de metalen verdampen en door een meetcel (met ook een lichtbundel) worden geleid. De absorptie wordt gemeten. Deze methode is gevoeliger dan de Vlam-AAS
2. Hydridevorming. Sommige metalen zijn met natriumboorhydride te reduceren tot een hydride (seleen b.v.). Hierdoor neemt de vluchtigheid enorm toe. In een gas-vloeistof separator worden de vluchtige hydrides uit de vloeistof gehaald en daarna door een meetcel geleid. De absorptie wordt gemeten.
3. Metallisch kwik. Kwik is als metallisch metaal zo vluchtig, dat in dit geval de reductie tot metallisch kwik (m.b.v. SnCl_2) al leidt tot een goede scheiding uit de vloeistoffase. De kwikdamp wordt dan door een meetcel geleid en de concentratie wordt aan de hand van de absorptie bepaald.

De gevoeligheid van de metingen is in deze twee laatste methodes hoger vanwege de afwezigheid van andere storende elementen.

Inductief gekoppeld plasma-Massa Spectrometrie (ICP-MS):

Hier wordt gebruik gemaakt van de massaspectrometer om de metalen te identificeren en quantificeren. De meetoplossing wordt door een zeer heet argonplasma (6000 °K) geleid, waardoor het ontleedt tot atomaire eenheden. De ionen worden door de massaspectrometer geleid en gedetecteerd op de karakteristieke massa voor dat element. Het grote voordeel van dit systeem is dat in 1 monster tegelijk meerdere ionen bepaald kunnen worden. Niet alle metalen ioniseren echter even goed in het plasma (en zijn dus minder nauwkeurig te bepalen) en door de vorming van dubbelionen zijn sommige massa's moeilijk te bepalen (b.v. Argon-zuurstof heeft massa 56, wat overeenkomt met het hoofdisotoop van ijzer).

Met behulp van de ICP-MS kunnen in principe alle isotopen van een bepaald element gemeten worden. Dit kan worden gebruikt bij experimenten met een verrijkt element; er kan worden vastgesteld welk ijzeratoom van waar afkomstig is (veel gebruikt bij voedingsonderzoek). De voordelen van ICP-MS zijn dat het een snelle methode is waarmee tegelijkertijd een groot aantal elementen bepaald kan worden. Isotoopratio's leveren additionele informatie. Nadelen zijn de hoge prijs en het feit dat niet alle metalen even lees even nauwkeurig binnen een meetserie gemeten kunnen worden. De maximaal aanvaardbare waarden in vis- en visproducten liggen doorgaans ruim boven de bepalingsgrenzen in biota (zie Tabel 2).

Tabel 2. Maximaal aanvaardbare waarden (Anon., 2001a) en bepalingsgrenzen (mg/kg ww) van analysemethoden voor kwik, lood en cadmium, bij bewerking van 1 gram monster.

	Vis	Schaal- en schelpdieren	Inktvisachtigen (cefalopoden)	Bepalingsgrens
Kwik	0,5-1	0,5	-	0,0036
Lood	0,2-0,4	0,5-1,0	1,0	0,068
Cadmium	0,05-0,1	0,5-1,0	1,0	0,004

Monitoring, survey en controle

Monitoring-onderzoek naar enkele prioritaire zware metalen in vis en visserijproducten is tot 1991 uitgevoerd door RIVO in het kader van het LAC programma. Momenteel vindt alleen monitoring van kwik in aal en snoekbaars plaats in het kader van het Monitoring Sportvisserijprogramma. Verder is er soms controle- of survey-onderzoek uitgevoerd door Keuringsdiensten van Waren en/of door het RIVM. In het verleden was er een programma van monitoring-onderzoek in opdracht van de Directie Visserij van het Ministerie van LNV, dat ook werd begeleid door en gerapporteerd door de LAC (Landbouwadviescommissie Milieukritische stoffen). De huidige situatie is dat in opdracht van de RVV in het kader van het Nationaal Plan voor de controle op residuen in dieren en dierlijke producten nu regelmatig monitoring plaats vindt op dierlijke producten, waarbij voor de zware metalen vooral nier als indicatororgaan wordt bemonsterd (voor pluimvee: de lever); ook vis en visserijproducten zijn hierin de laatste jaren opgenomen, maar nog niet als een omvattend monitoring-programma (alleen gericht op aquacultuurproducten).

De opzet van het Nationaal Plan wordt in grote lijnen bepaald door de EU-regelgeving over bemonstering en controle (Richtlijn 96/23/EG). De hierop gebaseerde op enkele prioritaire elementen gerichte monitoring is goed verdedigbaar, hoewel de mate van bemonstering wat te veel wordt bepaald door de grootte van de productie, en te weinig door de kennis over de gehalten en de kans op ernstige verontreiniging. Verder lijkt het gewenst dat zo nu en dan survey's plaats vinden waarbij ook de andere producten bemonsterd worden en dat bijgehouden wordt of enige aandacht voor andere elementen gerechtvaardigd is.

Bij de beoordeling van de noodzaak tot bemonstering wordt nog te weinig rekening gehouden met de geplande internationale harmonisatie van normen in de Codex en de EU, waarbij de tendens is om tot lagere normen te komen, waardoor de overschrijdingskans zal toenemen. Verder dient de monitoring in algemene zin wat beter ingebed te worden in een algemene aanpak, waarin aandacht is voor de ontwikkeling van de totale situatie inzake zware metalen, de humane inname, de bekende verontreinigingsbronnen, mogelijke lokale problemen e.d. en waarin ruimte is voor extra controle op mogelijk kritische producten en op producten die niet in de routinematige controle zijn opgenomen. E.e.a. zou in een samenwerkingsverband met andere betrokken organisaties vorm dienen te krijgen.

Aluminium (Al)

Productie en gebruik

Dit metaal komt in de vorm van verbindingen zeer algemeen voor in de aardkorst; voor zover bekend is het echter geen essentieel element voor organismen. De oplosbaarheid van in de bodem aanwezig aluminium is normaal vrij laag, maar neemt toe bij lagere pH, en dan kan in planten verhoogde opname en ook aluminium-toxiciteit optreden. Normale gehalten in plantedelen variëren tussen ca 10 - 200 mg/kg op drogestof; hogere gehalten zouden echter door geringe hoeveelheden aanhangende grond kunnen zijn veroorzaakt. In plantaardige voedingsmiddelen wordt meestal niet meer dan ca 1-10 mg/kg gevonden op vers product. Grazende dieren nemen vooral aluminium op door ingestie van grond; de absorptie in de darmen is echter laag.

Toxiciteit en normstelling

Toxiciteit van aluminium via natuurlijke inname routes voor landbouwhuisdieren komt in de praktijk vrijwel niet voor. Voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong bevatten lage aluminium-concentraties.

Er zijn geen aanwijzingen voor mogelijk verhoogde concentraties aluminium in vis en visserijproducten. De grootste bijdrage aan de inname van aluminium door de mens wordt geleverd door plantaardige producten; verder zijn ook aluminium-houdende additieven van belang en is er een (kleine) bijdrage vanuit aluminium kookgerei. De totale inname via de voeding is gemiddeld ca 3-10 mg aluminium per dag. Er is een PTWI van 7 mg aluminium/kg lw/week vastgesteld door de WHO, equivalent aan ca 65 mg aluminium per dag voor een volwassene, dus de feitelijke inname is belangrijk lager dan de aanvaardbare inname. Aluminium accumuleert niet, geabsorbeerd Aluminium wordt vrij snel via de urine uitgescheiden.

Monitoring, survey en controle

Er vindt geen monitoring plaats t.a.v. aluminium in Nederlandse voedingsmiddelen; er zijn geen normen vastgesteld voor het aluminium-gehalte in voedingsmiddelen en er lijkt ook geen reden aanwezig om gezondheidsproblemen te verwachten via voedselcontaminatie met aluminium. Behalve een globaal volgen van de totale inname en van de toxicologische en milieukundeliteratuur lijken daarom geen verdere acties noodzakelijk inzake aluminium in vis en visserijproducten.

Antimoon (Sb)

Productie en gebruik

Over antimoon is betrekkelijk weinig bekend. Behalve plaatselijk in mijnbouw- en ertsverwerkingsgebieden zijn er geen aanwijzingen over ernstige verontreiniging van milieu en/of voedsel. Het lijkt geen essentieel element te zijn; de toxiciteit is waarschijnlijk ook niet zo hoog. Chemisch is het verwant met arseen.

Toxiciteit en normstelling

De inname door de mens via de voeding lijkt in de orde van ca 1 - 3 µg per dag te liggen; hogere gehalten die gerapporteerd zijn kunnen samenhangen met hogere blootstelling, maar mogelijk ook met analytische problemen. Er is geen WHO-uitspraak over de toxiciteit. Er zijn geen aanwijzingen voor mogelijk verhoogde gehalten in vis en visserijproducten. Incidenteel is in buitenlandse literatuur wel gerapporteerd over verhoogde antimoon-gehalten in planten en dieren.

Monitoring, survey en controle

Er vindt geen monitoring plaats; er zijn ook geen Nederlandse of Europese normen vastgesteld voor het antimoon-gehalte in voedingsmiddelen en er lijkt ook geen reden aanwezig om gezondheidsproblemen te verwachten via voedselcontaminatie met antimoon. Een betere inventarisatie van de situatie lijkt wel gewenst. Behalve een globale evaluatie van de totale inname en van de toxicologische en milieukundeliteratuur lijken daarom geen verdere acties noodzakelijk inzake antimoon in vis en visserijproducten.

Arseen (As)

Productie en gebruik

Arseen is een metalloïde dat normaal in de aardkorst voorkomt; hogere gehalten van natuurlijke oorsprong zijn vaak verbonden met ijzerrijke gronden. Emissies in het milieu kunnen samenhangen met o.a. zuiveringsslib, rivierslib, luchtverontreiniging vanuit non-ferrometaalindustrie,

afvalverbranding en kolenstook. Arseen-verbindingen worden toegepast als bestrijdingsmiddel (sterk teruggedrongen; nog wel houtconservering), (dier)geneesmiddel (in Europa waarschijnlijk niet meer; mogelijk nog elders), in metaallegeringen e.d..

Toxiciteit en normstelling

De bindingsvorm van arseen is van belang voor de toxiciteit: anorganisch arseen (met name As(III)) is vrij toxisch (WHO-pTWI 15 µg/kg lg/week, dat is 2,1 µg/kg lg/dag); organisch gebonden arseen, met name de vorm waarin het in hoge gehalten in zeevisserijproducten wordt gevonden (arsenobetaine) is vrij onschuldig. Andere vormen zoals de methyl- en dimethylmetaboliëten van As(III) lijken op zijn minst even toxisch. Het RIVM hanteert voor arseen een TDI van 1,0 µg/kg lg/dag. Eenmalige blootstelling aan arseen kan ook tot effecten leiden. De ATSDR heeft arseen uitvoerig beoordeeld en daarbij o.a. een overzicht gemaakt van alle rapportages over vergiftigingen bij mensen, waaronder een viertal gevallen waarbij mensen zijn overleden na eenmalige orale blootstelling. Daarbij liggen de geschatte innames in een range van 22-121 mg/kg lg. Ernstige effecten waarbij de slachtoffers het overleefden werden waargenomen bij éénmalige orale innames van 6-121 mg/kg lg, minder ernstige effecten traden op in een range van 2-6 mg/kg lg al werd er ook al melding gemaakt van effecten als diarree en duizeligheid na een éénmalige blootstelling van 0,05 mg/kg lg. Op basis van de hierboven genoemde LOAEL van 2 mg/kg zou via een veiligheidsfactor van 10 een NOAEL kunnen worden berekend van 0,2 mg/kg. De ATSDR heeft een zogenaamde acute oral minimal risk level (MRL) berekend op basis van effecten na blootstelling gedurende 2-3 weken aan 0,05 mg/kg lg/dag. Via een extrapolatiefactor van 10 om vanuit deze effectieve dosis en no-effect level te berekenen komen zij op een MRL van 5 µg/kg lg/dag. Het is echter de vraag of dit een echte grenswaarde voor acute toxiciteit is of eerder voor semi-chronische blootstelling.

Gehalten in plantaardige voedingsmiddelen zijn laag (meest < 0,05 mg/kg); vanwege het (vroegere) gebruik van arseenhoudende bestrijdingsmiddelen zijn er normen voor arseen in plantaardige producten in de Regeling residuen van bestrijdingsmiddelen (0,1 mg/kg in fruit, groenten en aardappelen). Er zijn ook normen gesteld voor arseen in diervoeders. Er is slechts een geringe overdracht van arseen vanuit de diervoeding naar vlees; in de lever en de nier vindt enige accumulatie plaats. Normale gehalten liggen in de orde van 0,005 mg/kg in vlees, 0,01 in lever en 0,05 mg/kg in nier, voor runderen. Er zijn voor arseen geen normen in dierlijke producten en visproducten gesteld.

De belasting van de voeding van de mens met arseen is gemiddeld < 50 µg/dag, waarvan omstreeks 50% organisch arseen is. Hogere inname van arseen hangt meestal samen met hogere visconsumptie. De inname van anorganisch arseen is dus lager dan de PTWI, er lijkt weinig reden tot zorg (al is de marge t.o.v. de wat lagere nieuwe RIVM-TDI klein). Verder onderzoek naar de situatie lijkt op zich wel gewenst.

Gehalten in vis

Gehalten van arseen gerapporteerd voor zeevis bedragen 0,22-1,42 mg/kg ww voor vis uit de zuid Baltische zee, 0,6 tot 17 mg/kg ww in Zweden en 1,2 tot 8,7 in Schotland. Platvis uit Schotland toonde gehalten van 4,3 tot 12,2 mg/kg ww, platvis gevangen in de Noordzee en het Kanaal gehalten tot 76,1 mg/kg ww (Gieter et al. 2002). Daarbij lag het percentage toxisch arseen beneden de 2%.

In de tachtiger jaren varieerden arseengehalten in Nederland aangelande vis (LAC Monitoring programma, Tabel 3) van 0,8 tot 6,8 mg/kg ww, waarbij een licht afnemende trend over die

periode is waargenomen. Arseengehalten in garnalen namen af van 4,3 tot 1,3 mg/kg ww over dezelfde periode.

In zoetwatervis zijn arseengehalten veel lager (meer dan een factor 4) dan in zeevis; gehalten variëren van 0,04 tot 0,3 mg/kg ww (1991). Arseen in marine vis bestaat voornamelijk uit arsenobetaine hetgeen een onschadelijke vorm is voor humane consumenten.

Monitoring, survey en controle

Na een periode van onderzoek naar arseen in vlees en in vis en visserijproducten in de 80-er jaren vond lange tijd geen monitoring naar arseen plaats in dierlijke producten, er zijn ook geen normen voor ingesteld, maar in het NP voor 2001 is arseen weer opgenomen in het analyseprogramma in varkensvlees . In het verleden zijn wel inventariserende onderzoeken uitgevoerd; na evaluatie hiervan is besloten dat normstelling niet nodig was en is ook afgezien van verdere monitoring. Gezien het mogelijk gebruik als diergeneesmiddel in importproducten, de mogelijke belasting van diervoeders via vismeel en de nog enigszins in discussie zijnde situatie rond arseen zou het nuttig kunnen zijn toch weer incidenteel onderzoek te doen naar arseen. Gelet op de hoge natuurlijke gehalten aan arseen in diverse vis en visserijproducten is het op zich ook zinvol hier de vinger aan de pols te houden om de mogelijkheid dat verontreinigingsinvloeden hierbij een rol spelen verder na te gaan. Vanwege het verschil in toxiciteit tussen anorganisch en organisch gebonden arseen is het gewenst bij onderzoek naar arseen de speciatie van het arseen te bepalen; dit is analytisch echter nog problematisch.

Beryllium (Be)

Productie en gebruik

Beryllium is als element een licht metaal dat wijd verspreid als minerale verbindingen in de aardkorst voorkomt. Het wordt als metaal gebruikt in legeringen met bijzondere eigenschappen. De belangrijkste emissies naar het milieu komen voort uit kolenstook en metaalindustrieën. De natuurlijke gehalten in de bodem zijn meest tussen 1 en 7 mg/kg; in planten meest < 0,1 mg/kg. De gehalten in dierlijke producten zijn waarschijnlijk vergelijkbaar; er zijn weinig gegevens over bekend. Er zijn aanwijzingen dat de gehalten in sommige visserijproducten (schaal- en schelpdieren) verhoogd kunnen zijn. De totale blootstelling via de voeding is onzeker, maar waarschijnlijk minder dan enkele tientallen µg/dag.

Toxiciteit en normstelling

Er zijn geen toxicologische adviezen over de maximaal aanvaardbare inname via de voeding; er lijkt weinig aanleiding om in de praktijk voorkomende gezondheidsproblemen voor mens of dier te vrezen, anders dan in zeer specifieke blootstellingsituaties. Blootstelling in arbeidssituaties toont wel aan dat er gezondheidsrisico's kunnen zijn.

Monitoring, survey en controle

Er is geen monitoring, er zijn geen normen in dierlijke voedingsmiddelen. Het lijkt gewenst wat meer informatie te verzamelen over de blootstelling; survey-onderzoek in vis en visserijproducten zou daaraan kunnen bijdragen.

Cadmium (Cd)

Productie en gebruik

Cadmium als contaminant van milieu en voedingsmiddelen staat al vrij lang in de aandacht. Het wordt vaak gevonden als aan zink verwant element in ertsen en kan als verontreiniging bij zinkfabricage, via toepassingen van zink, in fosfaten, kunstmeststoffen e.d. in het milieu terecht komen. Cadmium wordt o.a. gebruikt in batterijen en in pigmenten; de laatste toepassing wordt zo veel mogelijk teruggedrongen.

Toxiciteit en normstelling

De mens wordt vooral via de voeding met cadmium belast; de voornaamste bijdragen komen uit granen en groenten. De gemiddelde bijdrage aan de inname vanuit vlees en organen is klein, in de grootteorde van 0,3 - 0,4 µg per persoon per dag, op een gemiddelde totale inname van ca 10-18 µg per dag voor een volwassene, terwijl de nu geldende toelaatbare inname volgens de WHO 1 µg/kg lichaamsgewicht per dag bedraagt, dus ca 65 µg voor een volwassene; er is echter een herevaluatie door de WHO (JECFA) gepland en RIVM adviseert een TDI van 0,5 µg/kg lg. Te hoge inname van cadmium kan op de duur bij de mens leiden tot voortgaande accumulatie in de nier, en bij gehalten hoger dan 200 mg/kg tot schade aan de nierfuncties. Bij verhoogde (liefhebbers)-consumptie van lever en vooral nier zal de inname van cadmium verhoogd zijn, maar het is uiterst onwaarschijnlijk dat een belasting bereikt wordt die schadelijk kan worden voor de mens.

Cadmium concentreert zich bij opname door het dier in de organen: lever en vooral nier, waarin doorgaande accumulatie optreedt. De gehalten in het vlees blijven normaal zeer laag, behalve in het geval van ernstige verontreiniging. Bij paarden zijn wel hogere gehalten in vlees gerapporteerd.

Vanuit de EU is een norm voor vis vastgesteld van 0,05 mg/kg vers gewicht, met uitzondering van o.a. paling, ansjovis en sardien waarvoor een norm van 0,1 mg/kg geldt, en schelpdieren waarvoor de norm 1,0 mg/kg bedraagt (Anon. 2001a).

Gehalten in vis

Van cadmium gehalten in vinvis en andere marine organismen wordt aangenomen dat ze voornamelijk worden veroorzaakt door de voeding van de vis. De cadmiumgehalten in vis kunnen significant variëren met parameters zoals seizoen, grootte van de vis, locatie en de aanwezigheid van andere vervuilingen. Baltische haring bevat hogere gehalten dan Atlantische haring. In het algemeen variëren gehalten in zeevis van 0,0003 tot 0,034 mg/kg ww, met de hoogste gehalten in de Baltische zee. De meest recente data (1991) van eetbare gedeelten van Noordzeevis zijn afkomstig uit het LAC programma met een range van 0,002 – 0,007 mg/kg ww (Tabel 3)

Zoetwatervis bevat cadmium in gehalten van <0,001 tot 0,1 mg/kg ww. De hoogste gehalten zijn in Polen gevonden (1,2 mg/kg), hoewel deze op drooggewicht zijn uitgedrukt en daardoor hoger uitvallen dan wanneer ze op natgewicht zijn uitgedrukt. Cadmiumgehalten in schelpdieren zijn hoger dan in vis. Gehalten variëren van 0,08 tot 0,64 mg/kg ww. In tonijn en ingeblikte vis zijn eveneens relatief hoge gehalten gevonden.

Trendgegevens uit de Baltische zee en rond Schotland laten gehalten zien die in de tachtiger jaren een orde lager liggen (< 0,002 mg/kg ww) dan in de zeventiger jaren. Uit LAC studies naar marine en zoetwatervis gedurende de tachtiger jaren komt duidelijk geen neergaande trend (zie Tabel 3) naar voren (LAC, refs toevoegen). In een aantal gevallen zijn, na een aanvankelijke daling in de late jaren tachtig, de gehalten in 1991 weer hoger dan eerder. Uit JAMP data blijkt dat gehalten

in mosselen uit de Eems-Dollard en de Westerschelde een lichte stijging laten zien, terwijl gehalten in scharlever uit de Centrale Noordzee ongeveer gelijk zijn gebleven (zie Tabel 5).

Monitoring, survey en controle

De lopende monitoring via het NP omvat alleen gekweekte vis; het aantal monsters hierbij is overigens laag. Voor cadmium in vis en visserijproducten is extra aandacht gewenst, vooral v.w.b. schaal- en schelpdieren. I.h.a. is het gewenst dat de situatie t.a.v. cadmium nauwgezet wordt gevolgd, vanwege de geplande internationale normstelling, waarbij ook aandacht nodig is voor nu niet in de bemonstering opgenomen producten

Chroom (Cr)

Productie en gebruik

Chroom is een algemeen als spoorelement in de aarde voorkomend metaal, dat meestal in de vorm van weinig toxische Cr(III)-verbindingen wordt gevonden. Het is ook een micronutriënt (Cr(III) is een component van de glucose tolerantiefactor voor insuline actie om een ternair complex te vormen met de insuline receptor), en hoopt zich niet op in het lichaam. De Cr(VI)-vorm is toxischer voor mens en dier; de TDI voor Cr(III) is 5 µg/kg lg (RIVM); voor Cr(VI) 0,4 ng/kg (in revisie, wordt waarschijnlijk hoger). In het VK adviseert de COMA een minimum-inname van 25 µg/dag chroom voor een volwassene. De inname van Cr(III) via de voeding wordt op maximaal 2,9 µg/kg lg geschat; gemiddeld waarschijnlijk ca 1-2 µg/kg lg per dag (ca 100 µg voor een volwassene). Ook lagere gehalten worden in de literatuur genoemd (25-35 µg/dag). De voornaamste bijdrage aan chroom in de voeding komt van plantaardige producten. Cr(VI) wordt normaliter niet in de voeding gevonden, omdat Cr(III) in de bodem de meest stabiele vorm is; Cr(VI) is een sterke oxidator, zal reageren met organische stoffen en wordt daarmee zelf gereduceerd tot Cr(III); Cr(VI) zal dus alleen in zeer bijzondere omstandigheden via de voeding de mens kunnen belasten.

Chroom kan als verontreiniging in het milieu komen door lozingen van chroomzouten. Chroom heeft toepassingen als metaal (in staal, verchromde producten e.d.) en verder als verbinding in pigmenten, magneetbanden e.d.. Chroom wordt als (waarschijnlijk complex gebonden) ion vanuit de bodem door planten opgenomen en wordt vooral in de wortel en de stengel gevonden. De opname door dieren vanuit de veevoeding is gering. Er worden in de organen wel hogere gehalten gevonden. In vis worden slechts lage gehalten gevonden; in schelpdieren echter veel hogere gehalten. Het aantal gegevens is beperkt.

Gehalten in vis

In het algemeen bedragen gehalten in zoetwatervis ongeveer 0,09 tot 0,57 mg/kg ww. In Zweden en in Nederland zijn veel lager gehalten waargenomen; van 0,004 tot 0,13 mg/kg ww en < 0,1 mg/kg ww, respectievelijk. Zeemosselen uit Engeland en Schotland bevatten gehalten 1,6 tot 22 mg/kg dw, hetgeen op natgewichtsbasis in dezelfde orde grootte ligt als zoetwatervis (bij 1% drogestof). Gehalten in mariene vis zijn vergelijkbaar als in zoetwatervis. Uit JAMP gegevens blijkt dat gehalten in mosselen uit de Westerschelde en de Eems Dollard ongeveer gelijk zijn gebleven. (zie Tabel 5).

Monitoring, survey en controle

Er vindt geen monitoring op chroom plaats; er zijn ook geen normen gesteld voor de gehalten in de voeding. Incidenteel heeft wel survey-onderzoek plaatsgevonden. De gehalten in dierlijke producten zijn gemiddeld lager dan in plantaardige producten (de laatste gemiddeld variërend tussen 0,1 en 2 mg/kg, soms nog hoger). Er lijkt al met al geen reden aanwezig om in vis en visserijproducten te gaan monitoren; een survey-onderzoek, bijv. gericht op schelpdieren, kan nuttig zijn.

Kobalt (Co)

Productie en gebruik

Kobalt is een in vrij lage gehalten algemeen voorkomend element in de natuur, dat essentieel is vanwege het voorkomen in vitamine B₁₂. Dit vitamine kan bij herkauwers door de micro-organismen in de pens worden gevormd mits voldoende kobalt aanwezig is. Kobaltdeficiëntie kan in de praktijk voorkomen, ook bij herkauwers, als de kobaltgehalten in de grond en in de veevoeding te laag zijn. Gehalten aan kobalt in de lever van omstreeks 0,05 mg/kg zijn normaal; lager dan 0,01 mg/kg wijst op deficiëntie. De gehalten in de nieren kunnen nog iets hoger liggen dan in de lever; in spiervlees wat lager. De variatie in de gehalten is waarschijnlijk niet zo groot. Kobalt accumuleert niet met de leeftijd.

Toxiciteit en normstelling

Voor de mens geldt dat kobalt alleen in de vorm van vitamine B₁₂ nuttig is. De inname aan totaal kobalt is vrij variabel, waarschijnlijk in de orde van 10 - 20 µg/dag (er zijn vrij weinig betrouwbare cijfers). Het RIVM adviseert een TDI van 1,4 µg/kg lg. Het lijkt niet waarschijnlijk dat te hoge inname van kobalt een probleem is.

Gehalten in vis

Er is nauwelijks informatie over kobaltgehalten in vis. In Polen zijn gehalten van 4 tot 7 µg/kg ww gemeten. In de Donau is in de negentiger jaren een afnemende trend geconstateerd van 0,05 – 0,18 tot 0,01 - < 0,01 mg/kg ww.

Monitoring, survey en controle

Er is geen monitoring op kobalt in dierlijke producten en er zijn geen normen voor. Uit oogpunt van mogelijke schadelijkheid van kobalt lijkt monitoring ook niet nodig. Vanwege de positieve kanten van kobalt in de voeding (mits in de vitaminevorm) zou wat meer aandacht voor kobalt in dierlijke producten nuttig kunnen zijn. Verdere inventarisatie van de beschikbare kennis is gewenst.

Koper (Cu)

Productie en gebruik

Koper is een algemeen voorkomend element, dat voor alle levende organismen een essentieel micronutriënt is, maar in te grote doseringen schadelijk kan zijn. Het wordt als metaal en in legeringen veel gebruikt; in veel mindere mate ook als verbindingen. Vanwege de toevoeging van kopersulfaat aan varkensvoer zijn in het verleden landbouwgronden bemest met extra hoeveelheden koperverbindingen. De overige bijdragen aan de accumulatie van koper in landbouwgronden zijn

daaraan ondergeschikt (via kunstmest, gebruik zuiveringsslib e.d. meststoffen bijv.). Door beperking van de kopertoevoeging aan diervoer zijn de problemen verminderd. In beperkte mate worden koperverbindingen ook als bestrijdingsmiddel toegepast. Koper kan verder in het milieu komen vanuit de toepassing in legeringen, bijv. voor instrumenten, siervoorwerpen, in de bouw, in elektrische bedradingen, bovenleidingen voor trams en spoorwegen e.d..

Toxiciteit en normstelling

In dieren hoopt koper zich op in de lever en nieren en kan daarin hoge gehalten bereiken bij toxische blootstelling (tot ca 1000 mg/kg in lever en 6000 mg/kg in nier). Sommige dieren (vooral schapen) zijn vrij gevoelig voor koper en de gehalten in graslanden kunnen door overdadige bemesting met varkensmest zo hoog worden dat deze gronden een risico vormen voor de gezondheid van de schapen. Kalveren kunnen vrij veel koper uit het voer absorberen vanwege het lage gehalte aan ijzer in het voer. Er zijn specifieke normen voor het maximale gehalte aan koper in het voer voor diverse diersoorten.

De humane koperbehoefte bedraagt ca 20-50 µg/kg lichaamsgewicht per dag; de dagelijkse inname via de voeding ligt waarschijnlijk rond het minimum, ca 1 - 2 mg per dag. Bij blootstelling aan meer dan 170 µg/kg lg zou volgens de WHO van een teveel kunnen worden gesproken. RIVM adviseert een TDI van 0,14 mg/kg lg, dus ca 8 mg/dag. Ca 15-30% van de koperinname van de mens via de voeding is afkomstig van dierlijke producten (vooral vlees, vis en ei). De gehalten in vlees liggen waarschijnlijk in de grootteorde 2 -4 mg/kg. In de meeste visserijproducten zijn de gehalten lager; alleen voor garnaal zijn er indicaties voor hogere gehalten. Ook via drinkwater kan relatief veel koper worden opgenomen (vooral i.v.m. koperen waterleidingen). In melk komt slecht zeer weinig koper voor; hogere gehalten leveren een kwaliteitsprobleem vanwege de bevordering van de oxidatie van het melkvet en van ascorbinezuur.

Gehalten in vis

Koper gehalten in zoetwatervis lopen uiteen van 0,23 tot 0,47 mg/kg ww in de Donau en van 0,67 tot 0,83 mg/kg ww in Polen (Baltisch gebied) (Tabel 4). In marine vis zijn kopergehalten waargenomen van 0,33 tot 1,35 in Polen en van 0,14 tot 0,56 in het zuiden van de Baltische zee. In schelpdieren en crustacea zijn veel hogere gehalten waargenomen van 0,7 tot 7,6 mg/kg ww in Baltisch Polen en 0,8 tot 43 mg/kg ww aan de Belgische kust.

Een tijdstrend van kopergehalten in scharlever in de jaren negentig uit de centrale Noordzee is lastig vast te stellen omdat de gehalten met een factor 2 schommelen. De trends in mosselen uit de Eems-Dollard en de Westerschelde laten nauwelijks veranderingen van het kopergehalte zien.

Monitoring, survey en controle

Er zijn geen eisen gesteld aan het kopergehalte van voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong. Vanwege het gebruik als bestrijdingsmiddel zijn in de Residue-regeling bestrijdingsmiddelen wel normen voor plantaardige producten opgesteld; controle hierop is echter vrijwel afwezig (er worden geen problemen verwacht, het gaat meestal meer om de natuurlijke gehalten). Er wordt slechts incidenteel onderzoek uitgevoerd naar koper in dierlijke producten (vooral in lever of nier). Het lijkt gewenst dat de ontwikkeling in de gehalten wat meer planmatig via een survey-programma wordt gevolgd. Een survey in visserijproducten zou daarbij kunnen passen.

Kwik (Hg)

Productie en gebruik

Kwik is als element een vloeibaar en enigszins vluchtig metaal, dat in kleine concentraties wijd verspreid voorkomt in de aardkorst en plaatselijk in ertsen wordt gevonden. Het is tamelijk giftig vanwege de blokkering van enzymsystemen met SH-groepen; seleen werkt hier antagonistisch tegen. Milieuverontreiniging met kwik is sterk teruggedrongen, bijv. het gebruik van kwikhoudende bestrijdingsmiddelen is verboden, emissies uit chlooralkalibedrijven en het kwikgehalte van batterijen zijn sterk teruggebracht, het gebruik van kwikthermometers neemt af. Resterende verspreiding van kwik in het milieu is deels afkomstig van kolenstook, ertsverwerking e.d., maar voor een belangrijk deel van natuurlijke oorsprong (vulkanisme). In plantaardige producten is het kwikgehalte normaal zeer laag (meest <0,01 mg/kg). In dierlijke producten is het kwikgehalte normaal ook zeer laag, behalve bij visserijproducten. Met name bij hoger in de voedselketen staande roofvissen kunnen hoge kwikgehalten worden gevonden; dit gaat meestal wel samen met seleen, zodat de giftige eigenschappen deels worden geneutraliseerd. De hogere kwikgehalten in vis zijn veelal van natuurlijke oorsprong en hangen samen met de omzetting in het aquatisch milieu van anorganisch kwik in methyalkwik, wat gemakkelijker dan anorganisch kwik wordt opgenomen en in de voedselketen accumuleert. Daardoor kan het kwikgehalte in vismeel dat als diervoer wordt gebruikt ook vrij hoog zijn en kunnen bij veel verwerking van vismeel in de diervoeding ook hogere kwikgehalten in dierlijke producten optreden.

Toxiciteit en normstelling

Kwik accumuleert vooral in de lever en de nieren. Omdat in de praktijk al lang geen hoge gehalten meer gevonden zijn de in het kader van de Warenwet vastgestelde normen in dierlijke producten verlaagd naar 0,05 mg/kg voor de belangrijkste vleessoorten en 0,03 mg/kg in eieren. Ook in diervoeders zijn normen vastgesteld: 0,1 mg/kg in volledige diervoeders en in voedermiddelen, m.u.v. voedermiddelen die verkregen zijn door verwerking van visserijproducten, waaraan een norm is gekoppeld van 0,5 mg/kg. Als het kwik hierin als methyalkwik zou voorkomen is normoverschrijding in dierlijke producten niet uitgesloten. In visproducten zelf is de norm 0,5 mg/kg, met uitzondering van o.a. paling, tonijn en zeewolf, waarvoor een norm van 1,0 mg/kg geldt (Anon. 2001a).

De belasting van de mens met kwik is redelijk laag (ca 8 µg/dag, t.o.v. een toelaatbare inname van 43 µg/dag voor een volwassene). RIVM adviseert recent een TDI van 2 µg/kg lg voor anorganisch kwik en 0,1 µg/kg lg voor organisch gebonden kwik; dat is wat organisch kwik betreft een drastische verlaging t.o.v. eerdere adviezen en zou kunnen betekenen dat kwikinname via vis als problematisch gezien kan worden.

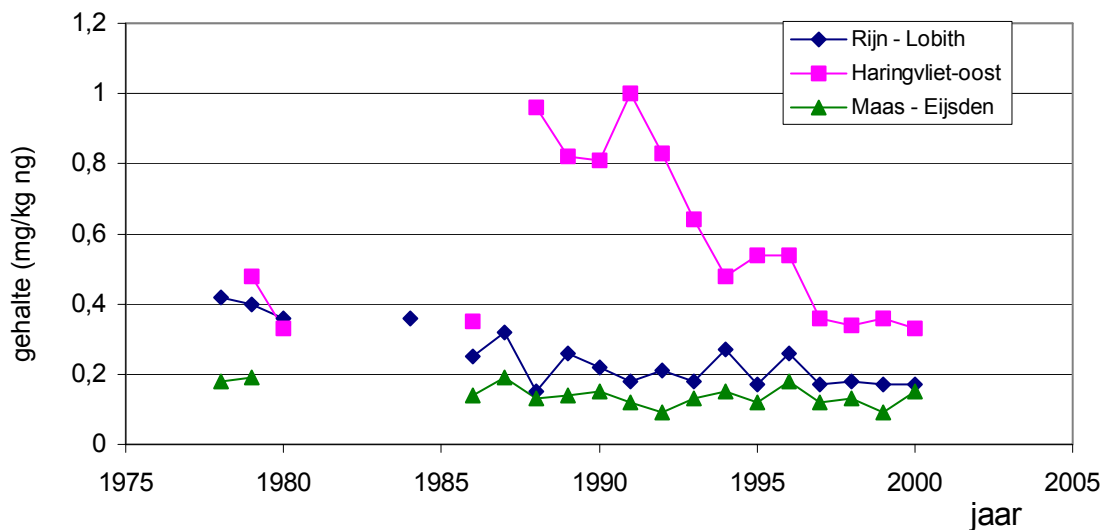
De FAO/WHO heeft een PTWI van 300 µg voor de algemene bevolking voor kwik vastgesteld, waarvan niet meer dan 200 µg aanwezig mag zijn als methyalkwik (gelijk aan ca. 5 en 3 µg/kg lg, respectievelijk). Uitgebreide data m.b.t. wekelijkse inname van kwik door volwassenen in de periode 1980 – 1990 laat gemiddelde innames zien van 0,25 tot 2 µg/kg lg (Jelinek, 1992). De hoogste gemiddelde innames (in Polen en Denemarken) bedroegen ongeveer 60% van de PTWI voor methyalkwik. De gemiddelde inname voor Nederland bedroeg 1,1 µg/kg lg, hetgeen ongeveer 30% van de PTWI betreft.

Gehalten in vis

Kwikgehalten in marine vis varieerden in de negentiger jaren van 0,02 tot 0,25 mg/kg ww (Baltische zee, Polen). In Schotse wateren lagen kwikgehalten beneden 0,5 mg/kg ww, terwijl gehalten in Noordzeevis in 1991 0,03-0,13 mg/kg ww bedroegen (1991, LAC). In zoetwatervis in de Donau varieerden kwikgehalten van 0,12 tot 0,54 mg/kg ww in de tachtiger jaren en 0,14 tot 0,23 in 1996, hetgeen ongeveer gelijk is aan de gehalten welke in 1991 in enkele monsters aal en snoekbaars zijn gemeten (0,17 tot 0,29 mg/kg ww) (zie Tabel 3).

Geïmporteerde vis zoals tonijn, zwaardvis, tilapia etc. kan hoge gehalten (methyl)kwik bevatten (2 – 20 mg/kg ww). Deze hoge gehalten kunnen aanzienlijk bijdragen aan de totaal kwik inname van risicogroepen in de Nederlandse populatie.

Uit de LAC data (Tabel 3) blijkt een neergaande trend is waargenomen voor kwik in snoekbaars uit het IJsselmeer, terwijl voor de overige locaties geen of nauwelijks afname is waargenomen tot ongeveer het midden van de tachtiger jaren, waarna de gehalten ongeveer gelijk zijn gebleven. In Figuur 1 zijn de kwikgehalten van 1978 tot 2001 weergegeven in aalfilet. Uit de JAMP gegevens in de periode 1991-1999 blijkt dat kwikgehalten in mosselen (Eems-Dollard en Westerschelde) en scharlever (centrale Noordzee) ongeveer gelijk zijn gebleven (zie Tabel 5).



Figuur 1. Tijdstrends van kwik in aal.

Monitoring, survey en controle

De huidige monitoring bij slachtdieren in het kader van het NP beperkt zich tot een klein aantal monsters nieren van koeien en varkens en is niet uitgebreid naar aquacultuurproducten. In principe lijkt monitoring nodig vanwege het niet uitgesloten zijn van normoverschrijding en zou dit ook voor andere diersoorten en zeker voor de visserijproducten gerechtvaardigd zijn; de tot nu toe gevonden gehalten zijn geruststellend laag. Als de belasting van de mens met kwik beoordeeld moet worden op het organisch of anorganisch gebonden zijn van kwik moet bij de monitoring daarop gelet worden, en als het aandeel van organisch kwik hoog blijkt is uit oogpunt van volksgezondheid versterkte aandacht voor kwik nodig.

Lood (Pb)

Productie en gebruik

Aan lood als contaminant van milieu en voedingsmiddelen is de afgelopen tientallen jaren veel aandacht gegeven, en er is een milieubeleid gevoerd dat tot duidelijke vermindering van de emissies geleid heeft. De belangrijkste verontreinigingsbronnen zijn luchtverontreiniging (waarbij het gebruik als antiklop middel in de benzine het belangrijkste was, maar inmiddels vergaand is teruggedrongen), loodhoudende verf, accu's, loodhagel, loodgebruik in de bouw, in drinkwaterleidingen, soldeer en het gebruik van lood in glazuur bij keramiek.

De mens wordt vooral via de voeding met lood belast, gemiddeld ca 20 µg/dag; het aandeel van dierlijke producten is daarbij ca 1/4 van het gehele aandeel van de voeding. De belangrijkste andere bronnen zijn vooral groentes en granen; verder verwerkte producten (i.v.m. de soms nog van belang zijnde loodverontreiniging via blikverpakking waaraan loodsoldeer te pas komt). Drinkwater is van belang als er nog loden waterleiding is; verder luchtverontreiniging (vooral voor kinderen) en opname uit materialen en grond (kinderen). De aanvaardbare inname is 3,6 µg/kg lg/dag, dus ca 220 µg/dag voor een volwassene; de feitelijke blootstelling ligt hier dus ruim onder.

De PTWI voor lood uit diverse bronnen bedraagt 50 µg/kg lg voor volwassenen en is in 1986 teruggebracht naar 25 µg/kg lg voor zuigelingen en kinderen vanwege de gevoeligheid van deze groep (UNEP/FAO/WHO, 1988). Uit de voedselconsumptiepeiling van 1987-88 kwam naar voren dat de inname (ca. 6 µg/kg lg) niet boven de ADI lag en dat de inname verminderd is gedurende het interval 1976-77 en 1988-89 (Brussard et al, 1996).

Toxiciteit en normstelling

Er is internationaal discussie over de gehalten aan lood in visserijproducten, in relatie tot normstelling. Er zijn (EU-geharmoniseerde) normen gesteld voor diervoeders, en er zijn Warenwet-normen voor lood in o.a. melk, vlees, organen, en ook in visserijproducten. Er zijn inmiddels EU-geharmoniseerde normen en er loopt nog internationaal overleg over normstelling in Codex-verband (wereldwijd). De voorheen geldende Warenwet-normen van 0,5 mg/kg voor lood in vissen en in schaaldieren en van 2 mg/kg in schelpdieren is in de EU (anon. 2001a) verlaagd tot 0,2 mg/kg voor vissen algemeen, met als uitzondering een norm van 0,4 mg/kg voor een aantal genoemde vissoorten (o.a. aal, horsmakreel, sardien) en 1 mg/kg voor schelpdieren). In de Codex zijn dezelfde normvoorstellen in discussie als in de EU al geldig zijn. De in CX/FAC 03/26 bijeengebrachte gegevens over loodgehalten in vis (vooral samengevat uit de GEMS-Food programma) geven i.h.a. geen aanleiding om grote problemen te verwachten met normoverschrijding. Er is vanuit enkele landen tegenstand tegen lood-normen voor vissen op grond van de stellingname dat vissen geen biomagnificatie vertonen voor lood (daarbij verwijzend naar Howgate en naar een EU-publicatie

Gehalten in vis

In het laatste decennium varieerden loodgehalten in marine vis uit Polen van 0,01 tot 0,36 mg/kg ww (Polen), 0,01 tot 0,05 in vis uit de Baltische zee 0,004 tot 0,016 mg/kg ww in vis uit Zweden (Tabel 4). Loodgehalten in zoetwatervis varieerde van 0,11 tot 0,14 mg/kg ww in Polen, 0,19 tot 1,00 mg/kg in Slowakye en 0,15 tot 0,3 mg/kg dw in Frankrijk (Seine).

Over het algemeen bevatten schelpdieren en vinvissen hogere loodgehalten dan melk, fruit, groenten en vlees, en gehalten in weekdieren en crustacea zijn hoger dan in vis. Mosselen afkomstig van de Belgische kust bevatten loodgehalten van 0,03 tot 1,6 mg/kg ww, Schotse

mosselen van 1 tot 39 mg/kg dw en Nederlandse mosselen varieerden van 0,34-5,3 mg/kg dw gedurende de periode 1991 – 1999 (JAMP programma, Tabel 5). Op natgewicht basis zijn de gehalten in Nederlandse mosselen lager dan in de Belgische of Schotse mosselen.

De LAC data uit de jaren tachtig toonde een neergaande trend van loodgehalten in zowel marine als zoetwatervis (tot een factor 7) (Tabel 3). De JAMP data gedurende de jaren negentig toont stabiele gehalten (zie Tabel 5).

Monitoring, survey en controle

In het kader van het Nationaal Plan voor de controle op dieren en dierlijke producten vindt nu regelmatig monitoring plaats op dierlijke producten, waarbij nier als indicatororgaan wordt bemonsterd (voor pluimvee: de lever); ook aquacultuurproducten zijn in deze monitoring opgenomen. In het algemeen zal monitoring van de gehalten in vlees, eieren en melk inderdaad niet nodig zijn; in het geval van verdenking van loodvergiftiging is bemonstering van ook andere producten dan de nier wel van belang. Deze gerichte monitoring is goed verdedigbaar, hoewel de mate van bemonstering wat te veel wordt bepaald door de grootte van de productie, en te weinig door de kennis over de gehalten en de kans op ernstige verontreiniging. Verder lijkt het gewenst dat zo nu en dan survey's plaats vinden waarbij ook de andere producten bemonsterd worden.

Bij de beoordeling van de noodzaak tot bemonstering wordt nog te weinig rekening gehouden met de geplande internationale harmonisatie van normen, waarbij de tendens is om met name voor lood tot lagere normen te komen, waardoor de overschrijdingskans zal toenemen, terwijl er anderzijds ook te weinig recente gegevens beschikbaar zijn over de gehalten in bijv. vlees. Verder dient de monitoring in algemene zin wat beter ingebed te worden in een algemene aanpak, waarin aandacht is voor de ontwikkeling van de totale situatie inzake lood, de humane inname, de bekende verontreinigingsbronnen, mogelijke lokale problemen e.d. en waarin ruimte is voor extra controle op mogelijk kritische producten en op producten die niet in de routinematige controle zijn opgenomen.

Nikkel (Ni)

Productie en gebruik

Nikkel komt van nature algemeen in de aardkorst voor, in grond meestal <1000 mg/kg. Het is als element een metaal dat in o.a. staal wordt verwerkt; nikkelverbindingen worden o.a. toegepast als pigment, katalysator en in batterijen. In lage gehalten is het waarschijnlijk een essentieel element. Nikkel kan (vooral onder zure condities) vrij goed door planten uit de bodem worden opgenomen. Gehalten boven 50 mg/kg op drogestofbasis zijn waarschijnlijk toxisch voor planten. Normale concentraties in plantaardige voedingsmiddelen zijn < 0,5 mg/kg (op basis versgewicht). Nikkel wordt als katalysator gebruikt bij de hydrogenering van vetten en kan daardoor in relatief hoge gehalten in vetten voor de diervoederindustrie aanwezig zijn. Nikkel in veevoer wordt slechts in zeer beperkte mate in het lichaam geabsorbeerd (waarschijnlijk in de orde van 1%); deels wordt het opgenomen in dierlijke producten, maar de gehalten zijn niet hoog, het wordt merendeels snel weer uitgescheiden en er is geen sprake van bioaccumulatie in de voedselketen. De gehalten in de nieren zijn wat hoger dan in vlees; tot ca 400 µg/kg. De beperkte bekende gehalten over nikkel in visserijproducten wijzen op gemiddeld iets hogere gehalten dan in vlees. Keukengerei kan bijdragen aan de nikkelinname (tot ca 100 µg/dag).

Toxiciteit en normstelling

In de literatuur wordt melding gemaakt van individueel voorkomende overgevoeligheid en contactallergie door nikkelhoudende materialen (bijv. juwelen). De gemiddelde totale inname via de voeding is ca 100 - 300 µg/dag. De WHO heeft in het kader van normstelling voor drinkwater een TDI van 5 µg/kg lg voorgesteld, dat is ca 300 µg/dag voor een volwassene. Dat zou betekenen dat de inname vrij dicht bij de TDI zit. RIVM adviseert echter 50 µg/kg lg. Er zijn geen duidelijke meldingen van gezondheidsproblemen door een te hoge blootstelling via de voeding (al is dat denkbaar voor overgevoelige mensen) en er zijn geen vastgestelde normen in voedingsmiddelen.

Gehalten in vis

Data uit Polen toonde nikkelgehalten in marine vis variërend van 0,13 tot 0,27 mg/kg ww en in zoetwatervis van 0,12 tot 0,19. In de Donau zijn veel hogere nikkelgehalten in zoetwatervis waargenomen (0,28 tot 1,8 mg/kg ww). Mosselen uit Engeland en Schotland bevatten 0,5 tot 25 mg/kg dw.

Monitoring, survey en controle

Er is nu geen monitoring op nikkel in dierlijke voedingsmiddelen en dit lijkt ook niet nodig. In het verleden is wel onderzoek gedaan in Nederland naar nikkel in een aantal voedingsmiddelen. Beperkte aandacht in de vorm van het volgen van de gehalten in het totale dieet en wellicht wat aanvullend survey-onderzoek kan wel nuttig zijn, vanwege de overgevoeligheidsproblematiek, kans op hoge gehalten in geharde vetten, de geringe veiligheidsmarge tot de WHO-TDI en onduidelijkheid over de beheersbaarheid van nikkelgehalten in voedingsmiddelen. Een survey over gehalten in dierlijke producten kan daarom nuttig zijn.

Seleen (Se)

Productie en gebruik

Seleen is een voor het leven essentieel sporelement, chemisch verwant aan zwavel, dat in hogere doseringen echter snel toxisch kan zijn. Het komt in veel bindingsvormen voor. Het wordt gebruikt in o.a. verf, legeringen, batterijen e.d.; milieuverontreiniging kan ook samenhangen met kolenstook. Het seleengehalte in de bodem kan nogal variëren; in Nederland is het natuurlijk gehalte vaak laag en kan bijbemesting nuttig zijn om deficiëntieverschijnselen bij mens en dier te bestrijden; in de literatuur worden ook situaties beschreven waarin de natuurlijke gehalten in de grond en in sommige plantaardige voedingsmiddelen en daardoor ook in het totale dieet aan de hoge kant zijn en gezondheidsproblemen bij de mens en vooral ook bij grazende dieren kunnen veroorzaken. Gerapporteerde dagelijkse inname variëren tussen 11 en 5000 µg/dag. FAO/WHO heeft geen PTWI voor seleen vastgesteld. US National Academy of Sciences (NAS) beveelt 50 – 200 µg/dag aan voor volwassenen. Metabolische studies in Noord America toonden aan dat een dagelijkse inname van 70 en 50 µg voor mannen en vrouwen, respectievelijk, benodigd is om de balans te handhaven. De gemiddelde seleeninname voor mannen uit de US bedroeg tussen 1974 en 1982 108 µg/dag (NRC, 1989). Voor Nederland en ook andere Europese landen worden wat lagere inname genoemd (omstreeks 50 µg/dag; RIVM vindt 44 µg voor mannen en 35 µg/dag voor vrouwen); voor Nederland is de tot nu toe gehanteerde aanbeveling 50 - 150 µg/dag, dus de inname is aan de lage kant. Gehalten in producten gerapporteerd in Nederlands onderzoek zijn ca 150 µg/kg als gemiddelde voor Nederlands graan en ca 400 µg/kg voor Amerikaans graan. De

gehalten in groenten zijn wat lager, de mediaan is meest ca 10 µg/kg of lager; in fruit nog minder. Gehalten in dierlijke producten zijn gemiddeld hoger, ca 50 - 100 µg/kg in vlees; in sommige visserijproducten en in dierlijke organen kunnen de gehalten nog hoger worden (ca 0,1-1 mg/kg in lever en 0,5 - 3 mg/kg in nier).

Gehalten in vis

In zeevis varieerde het seleengehalte van 0,22 tot 0,45 mg/kg ww. In vis uit dieetstudies zijn seleengehaltes van 0,23 mg/kg ww (Italië) en 0,15 tot 2,0 mg/kg ww (Spanje) gemeten. Zoetwatervis uit Zweden toonde gehalten van 0,16 tot 0,34 mg/kg ww en in Nederland bedroegen gehalten 0,14 tot 0,43 mg/kg ww (Tabel 3).

In de periode 1980 – 1991 varieerde seleen in diverse marine vis van 0,18 tot 0,38 mg/kg ww, terwijl de gehalten in garnaal en mosselen hoger lagen 0,34 tot 0,61 mg/kg ww (Tabel 3). Door de tijd heen zijn de seleengehalten in verschillende species behoorlijk stabiel gebleven.

Monitoring, survey en controle

Er is geen monitoring op seleen in dierlijke voedingsmiddelen en dit lijkt ook niet echt gerechtvaardigd (er zijn ook geen normen voor). Vanwege de lage inname t.o.v. de advieswaarde is het nuttig de totale inname te blijven volgen en wellicht nader te evalueren of verdere maatregelen nodig zijn. Vanwege de mogelijkheid van hogere gehalten in vlees en organen en in visserijproducten lijkt het wel gewenst om hier via enige vorm van surveillance de vinger aan de pols te houden.

Tin (Sn)

Productie en gebruik

Tin wordt gebruikt in verpakkingen, soldeer, tinnen voorwerpen en in metaallegeringen zoals brons en messing. Daarnaast worden/zijn organische tinverbindingen gebruikt als bestrijdingsmiddel, in aangroeiwerende verf van zeeschepen, en in de textielindustrie en in plastics (zie blz. 41).

Toxiciteit en normstelling

De toxiciteit van anorganische tinverbindingen is meestal niet erg hoog; de gehalten in voedingsmiddelen die in ongecoat blik zijn verpakt kunnen echter vrij hoog oplopen (tot rond 400 mg/kg bij zure producten zoals vruchtensappen e.d.), en bij dat soort gehalten kunnen er maagklachten optreden (reversibel). Er is een toxicologisch advies voor de totale tininname van 14 mg/kg lg. De inname van totaal tin is erg afhankelijk van de consumptie van ongecoate blikproducten; er zijn ook betrekkelijk weinig gegevens over. Een oud onderzoek uit de VS meldt 17 mg/dag, waarschijnlijk sterk beïnvloed door blikvoeding. NL-resultaten uit 1984-86 zijn gemiddeld 650 µg/dag; in 1976-78 was dat nog 1700 µg/dag. De daling in de gehalten naarmate ze meer recent zijn reflecteert de verbeteringen in de verpakkingstechnologie.

Monitoring, survey en controle

Er is geen monitoring op tin in voedingsmiddelen en dit is in algemene zin waarschijnlijk ook niet nodig. Controle op tin in ingeblikte producten is wel wenselijk, hiervoor zijn ook normen opgesteld en loopt een internationale discussie. Verder zou wat meer aandacht gegeven moeten worden aan een inventarisatie van de beschikbare kennis, gevolgd door survey-onderzoek naar de gehalten,

waar er lacunes in de kennis lijken te zijn. Voor visserijproducten lijkt een survey van tin als zodanig weinig zinvol, tenzij het wordt gekoppeld aan specifiek onderzoek naar toxische tinverbindingen.

Vanadium (V)

Productie en gebruik

Vanadium komt voor in de bodem en in natuurlijke delfstoffen als kolen en aardolie; door verbranding hiervan kan het additioneel in het milieu terecht komen. Als element is het een metaal en het wordt gebruikt in legeringen; als anorganische verbinding vindt het o.a. toepassing als katalysator.

Toxiciteit en normstelling

De mens wordt via de voeding aan ca 10 - 70 µg/dag blootgesteld. Het is niet duidelijk of vanadium essentiële functies in levende organismen vervult. De gehalten in plantaardige voedingsmiddelen zijn meest vrij laag, in de grootteorde van 0,2 - 5 µg/kg; in granen variërend tussen ca 1 en 40 µg/kg. In dierlijke producten worden vergelijkbare gehalten gevonden, in vlees vrij laag (ca 1 µg/kg); in organen tot enkele tientallen µg/kg. Het aantal gegevens is beperkt. Er zijn geen aanwijzingen voor mogelijke gezondheidsschade door vanadium via de voeding.

Gehalten in vis

Er zijn weinig data van vanadiumgehalten in vis. Gehalten in vis uit de Donau varieerde van minder dan 1,0 tot 2,8 mg/kg ww.

Monitoring, survey en controle

Er is geen monitoring in dierlijke producten, er zijn geen normen; er is ook geen aanleiding gevonden om te gaan monitoren. Wat meer inzicht in de actuele gehalten in voedingsmiddelen en in de blootstelling van mens en dier is wel gewenst.

Zink (Zn)

Productie en gebruik

Zink is een algemeen voorkomend sporelement in de aardkorst. Het wordt veel gebruikt als beschermende bedekking voor andere metalen als ijzer (galvaniseren), en als metaal op zichzelf voor goten, teilen, in batterijen e.d.; verder als verbinding in pigmenten e.d.. Het is een voor plant en dier essentieel element (het is een nodig voor meer dan 200 enzymen), dat echter in te grote concentraties schadelijk kan zijn. Emissies in het milieu worden vooral in de omgeving van zinkindustrie gevonden, maar ook diffuse emissies en gebruik bijv. als additief in veevoeding zijn van belang voor de verspreiding. Deficiëntie komt bij dieren voor, vandaar de toevoeging aan de veevoeding (tot max. 250 mg/kg Zn op totaalvoer met 12% vocht is toegestaan).

Toxiciteit en normstelling

Ook bij de mens is de inname eerder aan de lage dan aan de hoge kant. De voorlopig toelaatbaar geachte inname is 0,3 - 1,0 mg Zn/kg lg/dag (WHO). RIVM adviseert een TDI van 0,5 mg/kg lg. De aanbevolen inname is 12 - 15 mg/dag (VS) of 7 - 10 mg/dag voor mannen en 6 - 9 mg/dag voor

vrouwen (NL). De gemiddelde inname via de voeding is in Nederland ca 8 - 14 mg/dag; omgerekend is dat ca 0,1 - 0,2 mg Zn/kg lg/d, dus gemiddeld redelijk en mogelijk voor sommigen aan de lage kant en zeker niet te hoog.

De gehalten aan zink in plantaardige producten zijn ca 10 - 40 mg/kg in granen en gemiddeld ca 1 - 5 mg/kg in groenten en 0,5 - 2 mg/kg in vruchten. De gehalten in dierlijke producten zijn relatief hoog, ca 20 - 50 mg/kg in vlees en organen (vrij oud onderzoek; mogelijk verband met toevoegingen in de diervoeding). In visserijproducten lijken de gehalten minder hoog te zijn.

Gehalten in vis en inname

Zink is alomtegenwoordig in het milieu en is aanwezig in de meeste voedingsmiddelen, water en lucht. Zink gehalten in zoetwater en marine vis in Polen en het Baltische gebied varieert van 5,7 tot 9,3 en van 3,8 tot 15 mg/kg ww, respectievelijk. Mosselen kunnen hoge zinkgehalten bevatten (11 tot 36,8 mg/kg ww in het Tyne en Tees district in Engeland).

In het kader van JAMP geanalyseerde mosselen uit de Eems-Dollard en Westerschelde lieten gehalten zien van 70-290 mg/kg dw (gedurende de periode 1991-1999). Uit LAC data (1980-199) blijkt dat zinkgehalten in zeevis variëren van 3-6,8 mg/kg ww, in garnaal en mosselen van 11-24 mg/kg ww en in aal en snoekbaars 3,2-22 mg/kg dw. Hoewel enige fluctuatie in de gehalten is vastgesteld, kan niet gesproken worden van toe- of afnemende trends

Monitoring, survey en controle

Er vindt geen monitoring plaats naar zink in voedingsmiddelen, er zijn geen normen en monitoring lijkt vanuit een oogpunt van gezondheidsbescherming tegen te hoge gehalten niet nodig; voor het volgen van dit belangrijke element is meting in totale diëten en in voedselgroepen waarschijnlijk voldoende. De relatief hoge gehalten in dierlijke producten kunnen gezien de behoefte aan voldoende inname positief worden gezien. Toch lijkt het gewenst vanwege de toevoeging van zink aan diervoeders de vinger aan de pols te houden voor wat betreft het zinkgehalte in dierlijke producten, het beschikbare onderzoek naar gehalten is erg oud. De gehalten in visserijproducten lijken geen prioriteit te hebben, maar in een algemeen kader gezien kan het nuttig zijn de kennis op dit gebied te vergroten.

Zeldzame aardmetalen

De zeldzame aardmetalen (ZA) omvatten een groep van 17 elementen, die van nature in de aardkorst voorkomen; van deze elementen staan er 4 op een NL-aandachtsstoffenlijst, namelijk lanthaan, cerium, neodymium en gadolinium. Een verwant element dat mogelijk ook aandacht verdient in dit verband is Yttrium. In het algemeen is er vrij weinig bekend over de gehalten in voedingsmiddelen en er is ook geen toxicologische grenswaarde vastgesteld. De voorlopige aanwijzingen zijn dat milieuverontreiniging met deze elementen beperkt is en ernstige vormen van accumulatie in gewassen zijn niet te verwachten. Dieren zullen meer door ingestie van grond dan via het gewas worden blootgesteld; de gehalten in dierlijke producten zijn echter lager dan die in plantaardige producten, dus voor de blootstelling van de mens aan deze elementen zijn de plantaardige voedingsmiddelen het belangrijkste. De absorptie van ZA door dieren en door de mens uit de voeding is waarschijnlijk zeer laag (0,1% of minder). Door het RIVM zijn indicatieve TDI's voor enkele elementen afgeleid: Neodymium 18 mg/dag en Yttrium 0,03 mg/dag. Bij gebrek aan voldoende gegevens is het nu nog niet goed mogelijk om verdere conclusies over eventuele risico's voor wat betreft de inname via de voeding te trekken.

Monitoring, survey en controle

Er vindt geen monitoring plaats en er zijn geen normen in voedingsmiddelen. Verdere inventarisatie van de beschikbare kennis moet uitwijzen of meer aandacht voor elementen uit deze groep nodig is; voorshands zijn daarvoor geen aanwijzingen gevonden.

Tabel 3. LAC data van sporenelementen in vis, schaal- en schelpdieren van diverse locaties mg/kg ww

Kwik

Product	Vislocatie	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Tong	Rijnmond	0,05	0,05	0,06	0,06	0,08	0,05	0,05	0,08	0,06	0,04	0,06	0,06
Kabeljauw	Rijnmond	0,09	0,09		0,09	0,19	0,08	0,11	0,12	0,07	0,3	0,12	0,13
Haring	Rijnmond				0,03	0,03	0,04	0,03	0,03	0,02	0,06	0,04	0,03
Garnaal	Westelijke Waddenzee	0,04	0,04	0,08	0,05	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03
Garnaal	IJmond					0,05	0,06	0,04	0,04	0,05	0,05	0,03	0,02
Mossels	Oosterschelde	0,02	0,02	0,04	0,04	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,03	0,03	0,02
Snoekbaars	IJsselmeer	0,6	0,6	0,43	0,31	0,36	0,44	0,15	0,23	0,27	0,5	0,31	0,24
Snoekbaars	Hollands Diep			0,25	0,31	0,43	0,35	0,43	0,56	0,17	0,46	0,34	0,29
Aal	IJsselmeer	0,17	0,17	0,33	0,29	0,18	0,27	0,24	0,20	0,26	0,22	0,21	0,17
Aal	Hollands Diep					0,21	0,24	0,29	0,21	0,21	0,26	0,19	0,22

Cadmium

Product	Vislocatie	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
n=1													
Tong	Rijnmond	0,001	0,001	0,002	0,006	0,006	<0,001	0,004	<0,001	<0,001	<0,001	<0,002	0,004
Kabeljauw	Rijnmond	0,001	0,001		0,001	0,003	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,002	0,002
Haring	Rijnmond				0,003	0,01	0,003	0,003	0,004	0,003	<0,001	0,002	0,007
Garnaal	Westelijke Waddenzee	0,06	0,06	0,03	0,01	0,021	0,024	0,021	0,012	0,035	0,02	0,042	0,044
Garnaal	IJmond					0,087	0,038	0,032	0,024	0,042	0,05	0,008	0,038
Mossels	Oosterschelde	0,2	0,2	0,12	0,2	0,11	0,065	0,065	0,075	0,058	0,055	0,068	0,071
Snoekbaars	IJsselmeer	0,001	0,001	0,001	0,002	0,004	<0,001	0,008	<0,001	<0,001	<0,001	<0,002	0,002
Snoekbaars	Hollands Diep			0,002	0,002	0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,002	<0,002
Aal	IJsselmeer	0,004	0,004	0,008	0,005	0,015	0,004	0,004	0,004	0,002	0,01	<0,002	0,004
Aal	Hollands Diep					0,017	0,038	0,019	0,007	0,03	0,012	0,03	0,024

Tabel 3 (vervolg). LAC data van sporelementen in vis, schaal- en schelpdieren van diverse locaties mg/kg ww

Lood

Product	Vislocatie	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Tong	Rijnmond	0,06	0,06	0,02	0,02	0,03	<0,01	0,01	0,05	<0,01	<0,01	<0,01	
Kabeljauw	Rijnmond	0,06	0,06		0,03	0,02	<0,01	<0,01	0,02	<0,01	0,01	<0,01	
Haring	Rijnmond				0,02	0,03	<0,01	0,01	0,01	<0,01	0,02	<0,01	
Garnaal	Westelijke Waddenzee	0,26	0,26	0,06	0,1	0,14	0,05	0,07	0,06	0,06	0,04	0,04	
Garnaal	IJmond					0,17	0,06	0,08	0,07	0,04	0,06	0,04	
Mossels	Oosterschelde	0,63	0,63	0,37	0,48	0,31	0,29	0,35	0,60	0,29	0,25	0,38	
Snoekbaars	IJsselmeer	0,06	0,06	0,04	0,03	0,08	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	
Snoekbaars	Hollands Diep			0,03	0,02	0,05	0,02	0,02	0,01	<0,01	0,01	<0,01	
Aal	IJsselmeer	0,07	0,07	0,04	0,04	0,07	0,07	0,02	0,02	0,04	0,02	<0,01	
Aal	Hollands Diep					0,07	0,05	0,05	0,02	0,04	0,02	0,01	

Arseen

Product	Vislocatie	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Tong	Rijnmond	3,6	3,6	6,2	6,8	3,4	4,2	3,3	5,2	2,2	1,5	2,8	2,6
Kabeljauw	Rijnmond	3,4	3,4		1,3	1	2,7	2,4	1,6	1,9	0,8	1,4	2,6
Haring	Rijnmond	1,6	1,6		2,9	2	2,4	2	1,8	2,1	1,9	1,9	1,9
Garnaal	Westelijke Waddenzee	4,3	4,3	4,4	4,7	2,2	2,4	2,8	1,9	2,2	1,8	1,5	1,3
Garnaal	IJmond					2,4	2,1	1,9	1,6	2,3	1,6	1,9	1,3
Mossels	Oosterschelde	1,6	1,6	1,9	2,5	2,1	1,3	1,6	1,4	1,3	1,4	1,8	1,5
Snoekbaars	IJsselmeer	0,03	0,03	0,04	0,06	0,03	0,02	0,03	0,03	0,04	0,03	0,04	0,04
Snoekbaars	Hollands Diep			0,06	0,05	0,32	0,23	0,03	0,02	0,07	0,12	0,14	0,28
Aal	IJsselmeer	0,1	0,1	0,23	0,08	0,25	0,06	0,05	0,11	0,11	0,16	0,07	0,06
Aal	Hollands Diep					0,15	0,16	0,14	0,11	0,2	0,23	0,26	0,3

Seleen

Product	Vislocatie	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Tong	Rijnmond	0,2	0,2	0,4	0,26	0,21	0,29	0,24	0,32	0,24	0,18	0,22	0,27
Kabeljauw	Rijnmond	0,25	0,25		0,25	0,26	0,31	0,28	0,38	0,31	0,26	0,22	0,24
Haring	Rijnmond	0,19	0,19		0,32	0,34	0,32	0,3	0,34	0,37	0,34	0,34	0,28
Garnaal	Westelijke Waddenzee	0,36	0,36	0,44	0,57	0,4	0,59	0,55	0,44	0,39	0,4	0,41	0,39
Garnaal	IJmond					0,5	0,52	0,55	0,41	0,61	0,45	0,43	0,43
Mossels	Oosterschelde	0,39	0,39	0,41	0,54	0,38	0,37	0,36	0,44	0,36	0,41	0,38	0,34
Snoekbaars	IJsselmeer	0,16	0,16	0,16	0,16	0,12	0,17	0,14	0,15	0,15	0,16	0,16	0,14
Snoekbaars	Hollands Diep			0,27	0,28	0,25	0,28	0,25	0,3	0,26	0,2	0,24	0,24
Aal	IJsselmeer	0,19	0,19	0,2	0,28	0,17	0,29	0,25	0,33	0,23	0,21	0,17	0,22
Aal	Hollands Diep					0,27	0,45	0,35	0,47	0,45	0,31	0,42	0,31

Tabel 3 (vervolg). LAC data van sporelementen in vis, schaal- en schelpdieren van diverse locaties mg/kg ww

Zink

Product	Vislocatie	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Tong	Rijnmond	5,2	5,2	5,2	5,5	4,6	4,4	3,9	4,6	4,6	4,4	4,2	
Kabeljauw	Rijnmond	3,9	3,9		4	3,9	3,7	3	3,8	4	3,4	3,2	
Haring	Rijnmond	5,9	5,9		5,4	6,4	5,2	4,6	6	5,6	6,8	5,3	
Garnaal	Westelijke Waddenzee	23	23	19	22	20	21	19	18	20	20	23	
Garnaal	IJmond					24	21	23	23	23	22	19	
Mossels	Oosterschelde	14	14	15	19	16	11	12	14	13	12	12	
Snoekbaars	IJsselmeer	3,6	3,6	5,3	5,3	3,8	4,1	3,2	4,4	4,3	4,9	4,1	
Snoekbaars	Hollands Diep			4,8	3,6	3,4	4,4	3,2	4,2	4,2	3,6	3,3	
Aal	IJsselmeer	14	14	20	22	17	13	14	17	15	14	12	
Aal	Hollands Diep					20	21	18	18	20	21	18	

Koper

Product	Vislocatie	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Tong	Rijnmond	0,26*	0,32	0,2	0,37	0,17	0,16	0,18	0,16	0,13	0,22	0,2
Kabeljauw	Rijnmond	0,3*		0,2	0,3	0,18	0,22	0,16	0,25	0,16	0,21	0,1
Haring	Rijnmond	0,87*	0,84*	0,8	0,99	0,74	0,92	1	0,78	0,69	0,7	0,6
Garnalen	W. Waddenzee	11,75	16	12	13	11	14	10	9,7	12	10	7,1
Garnalen	IJmond				13	13	10	11	9,8	11	11	7,2
Mosselen	Oosterschelde	1,8	2,1	1,8	2,1	1,2	1,2	1,3	1,2	1,4	1,4	1,6
Snoekbaars	IJsselmeer	0,21	0,26	0,2	0,38	0,16	0,16	0,18	0,16	0,18	0,21	0,1
Snoekbaars	Hollands Diep		0,34	0,2	0,28	0,22	0,13	0,21	0,24	0,12	0,23	0,1
Aal	IJsselmeer	1,6	0,45	0,5	0,57	0,46	0,34	0,55	0,39	0,45	0,28	0,4
Aal	Hollands Diep				0,66	0,56	0,36	0,42	0,43	0,42	0,5	0,2

Chroom

Product	Vislocatie	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Tong	Rijnmond	0,02	0,03	0,01	0,02	0,03	0,01	0,01	0,12	0,04	<0,1	<0,1
Kabeljauw	Rijnmond	0,01		0,01	0,01	<0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,1	<0,1
Haring	Rijnmond	0,02	0,03*	0,01	0,01	<0,01	0,06	0,04	<0,01	0,03	<0,1	<0,1
Garnalen	W. Waddenzee	0,35	0,14	0,1	0,19	0,39	0,1	0,05	0,08	0,02	<0,1	<0,1
Garnalen	IJmond				0,19	0,13	0,06	0,04	0,07	0,06	<0,1	0,12
Mosselen	Oosterschelde	0,57	0,25	0,26	0,21	0,25	0,28	0,16	0,14	0,22	0,18	0,24
Snoekbaars	IJsselmeer	0,03	0,01	0,02	0,02	<0,01	0,01	<0,01	0,01	<0,01	<0,1	<0,1
Snoekbaars	Hollands Diep		0,01	0,02	0,01	0,01	0,02	<0,01	0,03	0,02	<0,1	<0,1
Aal	IJsselmeer	1,3	0,03	0,03	0,03	0,01	0,01	<0,01	0,02	0,01	<0,1	<0,1
Aal	Hollands Diep				0,04	0,02	0,02	0,01	0,02	0,04	<0,1	<0,1

Tabel 3 (vervolg). LAC data van sporelementen in vis, schaal- en schelpdieren van diverse locaties mg/kg ww

Nikkel

Product	Vislocatie	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Tong	Rijnmond	0,02	0,14	0,02	0,05	0,04	0,06	0,02	0,05	0,06	<0,1	0,12
Kabeljauw	Rijnmond	0,08		0,03	0,03	0,02	0,04	0,02	0,02	0,02	<0,1	<0,1
Haring	Rijnmond	0,03	0,12*	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03	0,04	0,03	<0,1	0,13
Garnalen	W. Waddenzee	0,35	0,15	0,15	0,13	0,32	0,12	0,12	0,08	0,08	<0,1	0,15
Garnalen	IJmond				0,21	0,16	0,16	0,22	0,13	0,18	0,35	0,15
Mosselen	Oosterschelde	0,52	0,28	0,37	0,35	0,26	0,43	0,26	0,22	0,25	0,35	0,24
Snoekbaars	IJsselmeer	0,04	0,14	0,03	0,03	0,02	0,04	0,02	0,02	0,03	<0,1	<0,1
Snoekbaars	Hollands Diep		0,1	0,03	0,04	0,03	0,04	0,03	0,01	0,04	<0,1	<0,1
Aal	IJsselmeer	0,9	0,08	0,05	0,12	0,03	0,04	0,04	0,09	0,08	<0,1	0,12
Aal	Hollands Diep				0,11	0,02	0,09	0,09	0,06	0,1	<0,1	0,2

* = Noordzee, IJmuiden, IJmond

Tabel 4a: Sporelementen in vis, visproducten en schelpdieren afkomstig uit wateren in West- en Noord-Europa over de periode 1990 – 2000.

Soort / product / weefsel	Land / streek	Element	Gehalte (range/gemiddelde)	Periode en opmerkingen	eenheid	Referentie
Zoetwatervis	Slowakye Nitra rivier	Pb	0,19 – 1,00		mg/kg ww	Stranai, 1999
		Cd	0,02 – 0,43		mg/kg ww	
		Cr	0,09 – 0,37		mg/kg ww	
		As	0,02 – 0,21		mg/kg ww	
Blankvoorn	Frankrijk Rivier Seine Rouen	Cd	0,4 – 1,5		mg/kg dw	Blanchard, 1999
		Pb	0,15 – 0,3		mg/kg dw	
		Cu	1,3 – 2,1		mg/kg dw	
		Zn	29 – 33		mg/kg dw	
Loach	Polen / Dobczyce Reservoir	Cd	0,1 – 1,2		mg/kg dw	Szarek, 1999
		Pb	0,5 – 2,2		mg/kg dw	
		Cu	1,5 – 5,2		mg/kg dw	
		Cr	1,8 – 6,2		mg/kg dw	
		Zn	80 - 200		mg/kg dw	
Vis in dieetstudie	Italie	Se	226		µg/kg ww	Amodio, 1995
Vis in dieetstudie	Spanje	Se	150 - 2014		µg/kg ww	Diaz-Alarcon, 1994
Filet van kabeljauw, haring, sprot	Baltische zee (Polen)	Hg	0,014 – 0,176	1995	mg/kg ww	Polak, 1997
		Cd	0,001 – 0,027		mg/kg ww	
		Pb	0,004 – 0,079		mg/kg ww	
		Cu	0,08 – 0,89		mg/kg ww	
		As	0,03 – 3,83		mg/kg ww	
		Zn	0,76 – 31,4		mg/kg ww	
Vislever		Hg	0,008 – 0,106		mg/kg ww	
		Cd	0,006 – 0,035		mg/kg ww	
		Pb	0,015 – 0,184		mg/kg ww	
		Cu	1,74 – 7,10		mg/kg ww	
		Zn	9,42 – 22,1		mg/kg ww	

Soort / product / weefsel	Land / streek	Element	Gehalte (range/gemiddelde)	Periode en opmerkingen	eenheid	Referentie
Zeevis: Kabeljauw, Haring, Sprot, Bot	Polen /	Hg	0,02 – 0,25		mg/kg ww	Polak, 1999
	Baltic		0,01 – 0,06 0,01 – 0,04 0,03 – 0,11			
	Zuidelijk	Hg	0,118 – 0,025	1991 – 1997, dalende trend	mg/kg ww	Polak, 2000
Zeevis: Kabeljauw, Haring, Sprot, Bot	Baltische Gebied	Cd	0,002 – 0,024		mg/kg ww	
		Pb	0,05 – 0,01	1991 – 1997, dalende trend	mg/kg ww	
	Cu	0,14 – 0,56		mg/kg ww		
	Zn	5 – 29,5	soort verschillen	mg/kg ww		
	As	0,22 – 1,42	1991 – 1997, dalende trend	mg/kg ww		
vissoorten uit binnenwateren geïmporteerd, ingeblikte vis	Finland	Pb	1,0 – 9,4		µg/kg ww	1994
		Cd	<1 – 5,8		µg/kg ww	
		Pb	4 - 177		µg/kg ww	
		Pb	9,0 - 42		µg/kg ww	
Zeemosselen	Italie	Hg	0,15	periode 1997	mg/kg ww	Storelli, 2000
	Ionische Zee	Pb	1,19			
		Cd	0,64			
		Cr	0,31			
		Zn	5,15			
		Sn	0,54			
Zeemosselen	Engeland, Tyne en Tees gebied	Fe	202 - 1072	1996 - 1997	mg/kg dw	Giusti et al, 1999
		Zn	110 - 368			
		Cu	15,1 – 40,9			
		Mn	8,7 - 27			
		Pb	8,4 – 39,1			
		Ni	3,6 – 24,9			
		Cr	1,6 – 5,7			
		Ag	1,4 – 8,9			
		Cd	0,8 – 2,8			
		Se	0,35		mg/kg ww	Oehlenschlager, 1995
		Se	0,2 – 1,9		mg/kg ww	
Vis en Visproducten Mosselen, Garnalen	Duitsland, Hamburg	Se	0,56		mg/kg ww	
		Se	0,1 – 1,0		mg/kg ww	

Tabel 4b. Spooreslementen in vis, visproducten en schelpdieren afkomstig uit wateren in West- en Noord Europa over de periode 1990 – 2000.

Land / streek / periode	Element	Gehalte (range/gemiddelde)	Gehalte (range/gemiddelde)	Gehalte (range/gemiddelde)	Gehalte (range/gemiddelde)	eenheden	Referentie
Frankrijk, Seine, Parijs		Blankvoorn	Baars				Carra, 1996
	Cd	0,54	0,06			mg/kg dw	
	Cr	0,06	0,28			mg/kg dw	
	Cu	3,8	1,4			mg/kg dw	
	Mn	4,3	3			mg/kg dw	
	Pb	0,06	<0,06			mg/kg dw	
	Zn	84	30			mg/kg dw	
Polen, 1992		Zoetwatervis	Zeevis	Garnaal, krab en oester			Krelowska, 1995
	Pb	16 - 165	17 - 360	41 - 2910		-	
	Fe	3,1 – 13,5	4 – 5,1	9.9 - 20.4		mg/kg ww	
	Cu	0,3 – 1,3	0,4 – 1,4	0.7 - 7.6		mg/kg ww	
	Zn	2,0 – 18,3	2,4 – 11,4	12.6 - 29.4		mg/kg ww	
	Mg	170 - 320	130 - 310	300 - 391		mg/kg ww	
	Mn	0,1 – 0,27	0,1 – 0,33	0.16 - 0.22		mg/kg ww	
Zweden		Atl. Haring	Baltische haring	Kabeljauw, makreel	Witvis, aal en baars		Engman, 1998
	Pb	4,0 – 5,0	5,0 – 11,0	4.0 - 16	2,0 – 10,0	µg/kg ww	
	Cd	5,0 - 20	14 – 34	0,3 – 0,5	0,7 - 22	µg/kg ww	
	Zn	6,6 - 10	18 – 23	3,7 – 5,0	4,1 - 31	mg/kg ww	
	Cu	0,47 – 0,68	0,74 – 0,82	0,16 – 0,92	0,14 – 0,76	mg/kg ww	
	Ni	5,0 - 23	12,0 – 16,0	<3 - 22	3,0 – 8,0	µg/kg ww	
	Cr	6	8,0 – 12,0	4,0 - 130	4,0 – 16,0	µg/kg ww	
	Mn	0,29 – 0,42	0,31 – 0,36	0,10 – 0,19	0,08 – 0,16	mg/kg ww	
	Co	4,0 – 6,0	1,0 – 6,0	1,0 – 7,0	6,0 - 42	µg/kg ww	
	Se	0,39 – 0,32	0,19 – 0,35	0,22 – 0,45	0,16 – 0,34	mg/kg ww	
As			0,6 - 17	0,02 – 0,21	mg/kg ww		
Belgische Kust, 1994-1996		Range	zeester	Heremiet	Garnaal		Guns et al, 1999
	Hg	0,01 – 0,10	0,045	0,034	0,052	mg/kg ww	
	Cd	0,005 – 0,21	0,1	0,072	0,034	mg/kg ww	
	Pb	0,03 – 1,6	0,28	0,28	0,19	mg/kg ww	
	Cu	0,8 – 43	2,1	29	8,7	mg/kg ww	
	Zn	Oct-72	43	31	29	mg/kg ww	
	Cr	0,02 – 1,4	0,12	0,28	0,17	mg/kg ww	
Schotland, 1993-1995		Zeevis	schelpdieren				Brown and Balls, 1997
	Cd	<0,002 – 0,02				mg/kg ww	
	Cu	<0,02 – 0,50	0,9 - 16			mg/kg ww	
	Pb	< 0,05	0,8			mg/kg ww	
	Zn	< 10				mg/kg ww	
	Hg	< 0,5				mg/kg ww	
	As	1,2 – 8,7**				mg/kg ww	

Land / streek / periode	Element	Gehalte (range/ gemiddelde)	Gehalte (range/ gemiddelde)	Gehalte (range/ gemiddelde)	Gehalte (range/ gemiddelde)	eenheden	Referentie
Schotland, Clyde gebied		Zeemosselen, 1980 - 1997		Zeemosselen, 1997			Miller, 1999
	Cd	1,0 - 4,8	1,2 - 2,8	dalende trend		mg/kg dw	
	Cr	1,0 - 90	4,0 - 22			mg/kg dw	
	Cu	3,5 - 18	5,5 - 10			mg/kg dw	
	Ni	0,5 - 17,5	2,0 - 7,5			mg/kg dw	
	Pb	1,0 - 39	6,0 - 16	dalende trend		mg/kg dw	
	Zn	85 - 280	80 - 180			mg/kg dw	
Donau		Zoetwatervis* 1984 - 1988	Zoetwatervis* 1995	Zoetwatervis* 1996			Wachs, 2000
	Cd	0,01 - 0,03	<0,01	<0,01		mg/kg ww	
	Co	0,05 - 0,18	0,02 - 0,01	0,01 - <0,01		mg/kg ww	
	Cr	0,16 - 0,50	0,18 - 0,34	0,11 - 0,30		mg/kg ww	
	Cu	0,23 - 0,47	0,27 - 0,71	0,23 - 0,67		mg/kg ww	
	Hg	0,12 - 0,54	0,11 - 0,27	0,14 - 0,23		mg/kg ww	v.d. Graaff, 1996
	Ni	0,28 - 1,10	0,46 - 1,3	0,33 - 1,8		mg/kg ww	
	Pb	0,08 - 0,27	0,02 - 0,95	<0,01 - 0,02		mg/kg ww	
	V	<1.0 - 2,8				mg/kg ww	
Aal > 20	Zn	2,1 - 26	1,1 - 21	2,8 - 24		mg/kg ww	
Noordzee		Hondshaai	Kabeljauw Wijting	Tong-schar Tong	Schar, Schol		Gieter, 2002
	As	21,3-64,0	3,1-7,0	14,9-76,1	3,7-26,0	mg/kg ww	

* Gehalten verschillen voor diverse vissoorten

** Rondvis

Tabel 5a. Sporelementen in mosselen uit het Nederlandse JAMP project. Eems-Dollard, gemiddelden (mg/kg drooggewicht, n = 5)

Jaar	As	Cd	Cr	Cu	Hg	Pb	Zn	Ni
1991	9,0	0,7	2,6	7,8	0,3	2,7	120	nb
1992	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb
1993	9,9	0,72	2,0	8,5	0,24	2,5	100	nb
1994	8,5	0,4	2,0	9,1	0,26	1,9	70	nb
1995	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb
1996	7,2	0,09	1,8	6,3	0,16	0,34	92	nb
1997	8,7	0,91	2,4	6,8	0,18	3,3	100	nb
1998	9,4	1,2	3	8,1	0,24	3,1	140	nb
1999	7,7	0,83	4,4	7,6	0,17	4,5	100	nb

Tabel 5b: Sporelementen in mosselen uit het Nederlandse JAMP project. Westerschelde, gemiddelden (mg/kg drooggewicht, n = 5)

Jaar	As	Cd	Cr	Cu	Hg	Pb	Zn	Ni
1991	6,6	3,7	5,1	9,7	0,23	2,6	240	3,7
1992	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb
1993	6,2	3,5	3,1	9,8	0,21	3,6	180	4,5
1994	9,1	2,2	3,6	9,1	0,2	3,6	150	3,4
1995	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb
1996	7,6	3,6	3	9,6	0,2	5	200	4,2
1997	5,8	4,2	1,9	9,7	0,19	3,4	190	nb
1998	6,1	4,3	2,8	12,1	0,21	4,1	220	nb
1999	7,6	6,9	3,8	10,2	0,28	5,3	290	nb

Tabel 5c: Sporelementen in scharlever uit het Nederlandse JAMP project. Centrale Noordzee, gemiddelden (mg/kg drooggewicht, n = 5)

Jaar	As	Cd	Cr	Cu	Hg	Pb	Zn	Ni
1991	nb	0,41	nb	40	0,77	0,51	140	nb
1992	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb
1993	nb	0,18	nb	20	0,45	0,20	96	nb
1994	nb	0,16	nb	15	0,41	0,09	78	nb
1995	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb
1996	nb	0,51	nb	22	0,69	0,26	116	nb
1997	nb	0,70	nb	39	0,88	0,20	nb	nb
1998	nb	0,46	nb	31	0,53	0,15	133	nb
1999	nb	0,51	nb	23	0,49	0,19	134	nb

Tabel 6. Spore-elementen in aal en blankvoorn in de Rijndelta in 1995 and 2000 (IRC Monitoring Programma) (mg/kg nat gewicht).

		Kwik		Cadmium		Lood	
Locatie		1995	2000	1995	2000	1995	2000
Rode aal	IJsselmeer	0,16	0,11	0,002	0,015	0,007	0,04
	Markermeer	0,11	0,11	0,007	0,004	0,006	0,164
	Ketelmeer	0,18	0,18	0,008	0,002	0,012	0,037
	Hollands Diep	0,31	0,2	0,008	0,011	0,016	0,035
	Haringvliet west	0,23	0,25	0,005	0,006	0,007	0,034
	Lek Culemborg	0,35	0,17	0,014	0,008	0,031	0,052
	Rijn Lobith	0,24	0,17	0,017	0,006	0,019	0,021
	Nwe Merwede	0,3	0,25	0,011	0,015	0,016	0,052
	Waal	0,29	0,17	0,012	0,007	0,024	0,108
Locatie		1995	2000	1995	2000	1995	2000
Blankvoorn	IJsselmeer	0,28	0,18	<0,001	0,002	0,005	0,031
	Markermeer	0,1		<0,001		0,005	
	Nwe Merwede	0,16		<0,001		0,017	
	Ketelmeer	0,21	0,17	<0,001	0,003	0,005	<0,02
	Wolderwijd	0,06		<0,001		0,005	
	Waal	0,18		0,0015		0,012	
	Haringvliet west	0,18		<0,001		0,009	
	Hollands Diep	0,21	0,22	<0,001	0,001	0,006	<0,02
	Rijn Lobith	0,15	0,12	0,0024	0,001	0,027	0,024
	Lek Culemborg	0,18	0,16	0,001	<0,001	0,016	<0,02

3 ORGANOTINVERBINDINGEN

Samenvatting

In vis- en visproducten zijn een groot aantal verschillende organotin-verbindingen aangetroffen in gehalten tot 1 mg/kg voor tributyltin. Bij proefdieren leidt blootstelling aan deze stof tot effecten op het immuunsysteem met no-effect levels rond de 25 µg/kg lg/dag. Een beperkte monitoring wordt aanbevolen.

Productie en gebruik

Organotinverbindingen vormen een heterogene groep van stoffen, waarvan met name de dialkyltin-verbindingen en trialkyltin-verbindingen commercieel belangrijk zijn. Van de dialkyltin-verbindingen worden di-n-methyltin- (DMT-), di-n-butyltin- (DBT-) en di-n-octyltin-(DOT-)derivaten gebruikt als stabilisatoren in polyvinylchloride (PVC)-plastics. Daarnaast worden dialkyltinverbindingen toegepast als katalysatoren bij de fabricage van polyurethaan-schuim en siliconenrubbers. Trialkyltin-verbindingen worden vooral toegepast als biociden in de chemische industrie en de landbouw. Trifenyln- (TPT-) en tricyclohexyltin-derivaten worden gebruikt als fungiciden, agariciden en mollusciciden, terwijl tributyltin-(TBT-) derivaten vooral industrieel als biocide worden gebruikt. Met name zijn tributyltin-verbindingen zoals bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO) bekend als biociden. In het verleden werden deze stoffen gebruikt om de aangroei van biologische waterorganismen (zoals algen en schelpdieren) op scheepswanden te bestrijden ("antifouling agent") en als houtconserveermiddel (Boyer, 1989; WHO/IPCS, 1990; Penninks, 1985; Snoeij, 1987; Snoeij *et al.*, 1987).

Van deze stoffen worden met name de trialkyltin-verbindingen aangetroffen in het aquatisch milieu (Snoeij *et al.*, 1987). TBT is een bekende contaminant van zeevis (Belfroid *et al.*, 2000). TBT heeft een hormoonverstorende werking bij ongewervelde waterorganismen, maar heeft voor zover bekend geen hormonale werking bij zoogdieren en de mens (Nilsson, 2000).

Toxiciteit

De toxiciteit van organotin-verbindingen wordt in belangrijke mate bepaald door de lengte van de alkylketen en het aantal en de aard van de substituenten. De acute orale toxiciteit van de meeste organotin-verbindingen is matig ($50 < LD_{50} < 300$ mg/kg). Naarmate de alkylketen langer is, neemt de toxiciteit af. De systemische toxiciteit verschilt aanzienlijk tussen dialkyltin- en trialkyltin-verbindingen. Dialkyltin-verbindingen zijn vooral giftig voor de lever. Dit geldt met name voor de intermediare dialkyltin-derivaten (diethyltin tot dihexyltin). De hoger gesubstitueerde dialkyltin-verbindingen (vanaf octyl) zijn nauwelijks toxisch. De trialkyltin-verbindingen worden daarentegen vooral gekenmerkt door neurotoxiciteit (giftigheid voor het zenuwstelsel). Dit geldt met name voor de lagere trialkyltin-verbindingen, zoals de trimethyltin- (TMT) en triethyltin-derivaten (TET). Tri-octyltin (TOT)-verbindingen zijn nauwelijks toxisch (Aschner & Aschner, 1992; Boyer, 1989; Chang, 1990; Penninks, 1985; Reiter & Ruppert, 1984; Snoeij *et al.*, 1985; Snoeij, 1987; Snoeij *et al.*, 1987).

Er zijn geen aanwijzingen dat organotin-verbindingen genotoxisch zijn of een carcinogene werking hebben (WHO/IPCS, 1990; EPA, 1997; Wester *et al.*, 1990). Mogelijk kunnen TBT, TBTO en TPT wel de genotoxische werking van andere chemicaliën versterken (Sasaki *et al.*, 1993; Yamada & Sasaki, 1993). Ook zijn er aanwijzingen dat organotin-verbindingen de celdeling kunnen

verstoren en afwijkingen kunnen veroorzaken in het aantal chromosomen in de cel (Jensen *et al.*, 1991a,b).

Bij ratten die aan hoge doseringen TBTO werden blootgesteld werd embryotoxiciteit gezien, alsmede afwijkingen bij de vrucht in de vorm van een open verhemelte (teratogeniteit). Deze effecten traden echter alleen op bij doseringen die toxisch waren voor de moederdieren (EPA, 1997). Ook bij hoge doseringen van di-n-butyltindichloride (DBTC), tri-n-butyltinchloride (TBTC) en tetrabutyltin is bij de rat teratogeniteit gevonden in aanwezigheid van maternale toxiciteit (Ema *et al.*, 1992, 1995, 1996). Voor di-n-butyltindiacetaat (DBTA) is bij hoge doseringen eveneens teratogeniteit beschreven; de mate van maternale toxiciteit in deze studies is onvoldoende duidelijk (Noda *et al.*, 1992, 2001). Hoge doseringen van trifenylytinacetaat (TBTA) daarentegen geven bij de rat wel embryotoxiciteit in aanwezigheid van maternale toxiciteit, maar geen teratogeniteit (Noda *et al.*, 1991). Als de embryotoxiciteit veroorzaakt wordt door toxiciteit voor het moederdier, dan is voor de risicoschatting niet de embryotoxiciteit maar de maternale toxiciteit het meest belangrijk voor de humane risicobeoordeling. Zolang een dergelijk oorzakelijk verband niet aannemelijk is gemaakt (zoals bij TBTO) moet worden aangenomen dat de stof direct embryotoxisch is en moet de embryotoxiciteit als zelfstandig aspect worden meegewogen bij de risicobeoordeling (Iyer *et al.*, 1999).

Met name de dialkyltin-verbindingen en in mindere mate ook de trialkyltin-verbindingen hebben een immuunsuppressieve werking. Vooral DBTC en di-n-octyltindichloride (DOTC) zijn bekend om het feit dat ze bij proefdieren een sterke depletie (verminderd celaantal) van de thymus geven en ten gevolge daarvan de cellulaire immuunfunctie remmen (Miller & Scott, 1985; Seinen & Willems, 1976; Seinen *et al.*, 1977; Smialowicz *et al.*, 1988). De trialkyltin-verbindingen TBTC, TBTO, trifenylytinchloride (TPTC), trifenylytinacetaat (TPTA) en trifenylytinhydroxide (TPTH) laten vergelijkbare effecten zien (Dacasto *et al.*, 1994; Nishida *et al.*, 1991; Snoeij *et al.*, 1985; Snoeij, 1987; Snoeij *et al.*, 1987; Vos *et al.*, 1984). De immunotoxiciteit van trialkyltin-verbindingen berust vermoedelijk op de biotransformatie (namelijk dealkylering) van deze stoffen waarbij dialkyltin-verbindingen worden gevormd (Boyer, 1989; Snoeij, 1987). Op basis van studies met DBTC mag verwacht worden dat ook bij de mens de thymus een belangrijk doelwitorgaan is voor de toxiciteit van organotin-verbindingen (De Heer *et al.*, 1995).

Normstelling

Humane gegevens beperken zich tot neurotoxiciteit ten gevolge van intoxicatie door trialkyltinverbindingen zoals trimethyltin (Feldman *et al.*, 1993; Rey *et al.*, 1984). Bij proefdieren is het immuun-systeem veelal het meest gevoelige doelwit voor organotin-verbindingen. Voor de meeste van deze stoffen is de immuunsuppressieve werking daarom het kritisch effect waarop de humane risicobeoordeling is gebaseerd. Voor de combinatie van DBT- en TBT-verbindingen is een "Tolerable Daily Intake" (TDI) voorgesteld van 0,25 µg/kg lg/dag. Deze TDI is gebaseerd op een "No-Observed-Adverse-Effect-Level" (NOAEL) van 25 µg/kg lg/dag voor immuunsuppressie in een infectiemodel (verminderde weerstand tegen de parasiet *Trichinella spiralis* in de rat) en een veiligheidsfactor 100 (Penninks, 1993; Van Loveren *et al.*, 1998; Belfroid, 2000). Dit kritisch effect is ontleend aan een 18-maanden immunotoxiciteitsstudie met TBTO (Vos *et al.*, 1990). De keuze voor dit kritisch effect wordt ondersteund door de WHO (WHO/IPCS, 1990). Bij extrapolatie van de gegevens over de onderdrukking door TBTO van de weerstand tegen *Trichinella spiralis* bij de rat naar de situatie bij de mens blijkt dat bij volwassenen een dergelijk effect te verwachten valt bij blootstelling aan 40 µg/kg lg/dag en hoger. Pasgeborenen kunnen echter gevoeliger zijn (Van Loveren *et al.*, 1998).

De “Environmental Protection Agency” (EPA) in de Verenigde Staten heeft TBTO in 1997 uitgebreid toxicologisch beoordeeld. Daarbij werd door de EPA een orale referentie dosis (“Reference Dose” of RfD, vergelijkbaar met de TDI en de “Acceptable Daily Intake”, ADI) vastgesteld van 0,3 µg/kg lg/dag. Ook hier is de weerstand tegen *Trichinella spiralis* bij de rat uit de studie van Vos en medewerkers (1990) als kritisch effect gekozen. De kritische dosis is echter op een andere manier vastgesteld. Er is namelijk geen NOAEL afgeleid, maar in plaats daarvan een zogenaamde benchmark dosis van 30 µg/kg lg/dag bij een kritisch effectgrootte van 10%. Vervolgens is een veiligheidsfactor 100 gebruikt (EPA, 1997).

Door de “Scientific Committee on Food” (SCF, 1999) van de Europese Unie is voor de groep van de mono-octyltin verbindingen een TDI afgeleid van 20 µg Sn/kg lg/dag en voor de groep van de dioctyltin-verbindingen een TDI van 0,6 µg Sn/kg lg/dag. De “Joint Meeting on Pesticide Residues” (JMPR) van de Codex Alimentarius heeft in 1991 trifenyyltinhydroxide (TPTH) en trifenyyltinacetaat (TPTA) samen onder de naam “fentin” toxicologisch beoordeeld. Hierbij is een ADI afgeleid van 0,5 µg/kg lg/dag gebaseerd op een “Low-Observed-Adverse-Effect-Level” (LOAEL) van 0,3 mg/kg lg/dag voor verhoogde sterfte in een carcinogeniteitsstudie bij de rat en een veiligheidsfactor 500 (JMPR, 1994).

De toxicologie van TPTH is in 1999 uitgebreid door de EPA beoordeeld (EPA, 1999). Voor acute blootstelling geeft de EPA een “Population Adjusted Dose” (PAD) van 1 µg/kg lg en voor chronische blootstelling een PAD van 0,03 µg/kg lg/dag. De PAD is de RfD met daarin opgenomen een extra veiligheidsfactor voor kinderen. De PAD voor acute blootstelling berust op een NOAEL 0,3 mg/kg lg voor embryotoxiciteit bij de rat en een veiligheidsfactor 300. De PAD voor chronische blootstelling berust op een NOAEL van 0,1 mg/kg lg/dag voor de afname van perifere lymfocyten bij de rat en een totale veiligheidsfactor 3000. De EPA klassificeert TPTH als mogelijk carcinogeen voor de mens op grond van het feit dat bij langdurige blootstelling hypofyse- en testistumoren zijn gezien bij de rat en levertumoren bij de muis (EPA, 1999).

De toxicologie van fenbutatinoxide is in 1992 door de JMPR beoordeeld. Hierbij is een ADI vastgesteld van 30 µg/kg lg/dag op basis van een NOAEL van 2,5 mg/kg lg/dag voor een toename van serum alkalische fosfatase (een maat voor levertoxiciteit) in een carcinogeniteitsstudie bij de rat en een veiligheidsfactor 100 (JMPR, 1992).

Cyhexatin (of tricyclohexyltinhydroxide) tenslotte is in 1994 door de JMPR toxicologisch beoordeeld. Hierbij is een ADI afgeleid van 7 µg/kg lg/dag gebaseerd op een NOAEL van 0,7 mg/kg lg/dag voor verminderde groei en verhoogde sterfte van de nakomelingen in een multigeneratie reproductietoxiciteitsstudie in de rat en een veiligheidsfactor 100 (JMPR, 1994).

Gehalten in vis

In 2002 is een onderzoek uitgevoerd naar organotin verbindingen in 37 Nederlandse visserijproducten en 6 monsters vismeel en visolie (Leonards, 2002). Organotins zijn in bijna alle visserijproducten aangetroffen, waarbij TBT en TPT de belangrijkste organotinverbindingen waren. De TBT-gehalten in visserijproducten varieerde tussen de <0,5 en 46 µg TBT/kg product, waarbij de verhoogde TBT-gehalten werden aangetroffen in haring, makreel, aal, visolie en vismeel. TPT-gehalten varieerden van <0,3 tot 47 µg TPT/kg product, waarbij hoge TPT-gehalten werden aangetroffen in platvissen (schol, schar en tong), altijd vele malen hoger dan het TBT-gehalte.

Uit Tabel 8 blijkt verder dat het hoogste gehalte TBT is aangetroffen in Nederlandse driehoeksmosselen (tot 11500 µg/kg Sn dw). DBT en TPT komen eveneens in aanzienlijke gehalten voor, terwijl MBT, MPT en DPT gehalten over het algemeen flink lager zijn dan eerdergenoemde organotins. Data uit Duitsland, het Verenigd Koninkrijk en Zweden tonen organotingehalten van

maximaal 66 µg/kg Sn ww. Dit is veel lager dan de eerder genoemde data uit o.a. Nederland, Spanje en Taiwan, maar er moet bij aangetekend worden dat deze data op natgewichtbasis zijn uitgedrukt waardoor de gehalten lager uitvallen (factor 20 uitgaande van 5% droge stof) in vergelijking met data uitgedrukt op drooggewichtbasis.

Analyse

De analyse van organotin is in tegenstelling tot die van de metalen nog jong en ook niet geheel af. De laatste jaren wordt veel ervaring opgedaan met deze contaminanten en met de diverse analysetechnieken, met ieder hun specifieke voor- en nadelen. In de zomer van 2002 is een QUASIMEME workshop gehouden over de analyse van organotin, hetgeen onderstreept dat deze analyse nog niet als een standaardanalyse wordt beschouwd.

Globaal bestaat de analyse van organotins uit de volgende stappen: extractie van organotin; derivatisering en analyse en detectie van het gederivatiseerde organotin. Tijdens de extractie moet het organisch gebonden tin met relatief milde extractietechnieken uit de matrix gehaald worden. Als oplosmiddel wordt een mengsel van (0,1%) tropoleen met aceton of methyleenchloride gebruikt (Tanabe, 1999, Elgethun *et al.*, 2000). Het doel van extractie is de omzetting van het niet-vluchtige organotin in een vluchtiger verbinding die geschikt is voor analyse met gaschromatografie (GC). Een aantal derivatiseringstechnieken kunnen in het zure extractiemiddel plaatsvinden, andere alleen in een organische fase waardoor eerst extractie van de organotin naar een organische fase nodig is:

- de vorming van hydrides met behulp van natriumboorhydride
- de Grignard reactie, mbv $R^l\text{-MgX}$ waarbij R^l een ethyl- tot hexyl-groep kan zijn die wordt overgedragen aan de tinverbinding



Een groot nadeel van derivatisering is dat de efficiëntie moeilijk bepaald kan worden. Het spiken van het monster met organotin stuit op grote bezwaren. Zo is monobutyltin erg instabiel in oplossing en veroorzaakt veel problemen. Spiken met reeds gederivatiseerde standaarden voorkomt veel problemen, maar geeft geen informatie over efficiëntie van derivatisering van organotin in het monster (wel natuurlijk over de extractie-efficiëntie van de gederivatiseerde organotin). Een oplossing is het gebruiken van alleen di- en tri-verbindingen; deze zijn stabiel en veroorzaken minder problemen. Ook lijkt de keuze van het oplosmiddel waarin de mono-verbindingen worden bewaard een grote invloed te hebben op de resultaten (minder polymerisatie van het monotin).

Na de derivatisering kunnen aanvullende handelingen uitgevoerd worden, waaronder basische aluminiumoxide kolom- of silica kolomelutie om het extract verder op te zuiveren (Stäb *et al.*, 1995, Tanabe, 1999, Elgethun *et al.*, 2000). Het opgeschoonde extract wordt verder gedroogd en geanalyseerd met GC-MS of GC-Electrochemische detectie (ECD). De analytische kolom betreft een capillaire fused silica kolom met apolaire fase zoals DB-1 of DB-5 (bv. 30 meter, 0.25 mm interne diameter en 0.2 mm filmdikte). Organotinverbindingen kunnen ook met vloeistofchromatografie (LC) geanalyseerd worden hetgeen het voordeel heeft dat de verbindingen niet gederivatiseerd hoeven te worden.

Tabel 7. Gemiddelden en ranges van de OT-gehalten in visserijproducten, visolie en vismeel ($\mu\text{g Sn/kg ww}$) (Leonards, 2002).

		Nederland				USA, Peru*	Frankrijk
		Platvis (schol, schar, tong)	Pelagische vis (haring, wijting, kabeljauw, makreel)	Schelp/schaaldieren (mossel, garnaal, kokkels, oesters)	Zoetwatervis (aal, snoekbaars)	Visolie	Vismeel
MBT	Gem.	0,6	0,4	1,5	1,0	-	0,5
	min*	<0,1	<0,1	0,3	<0,1	<2,4	0,4
	Max*	1,6	1,0	4,0	1,8	<2,4	0,6
DBT	Gem.	1,1	2,1	3,6	1,6	12	1,6
	Min	<0,2	<0,2	0,8	0,6	<4,3	0,8
	Max	1,8	3,9	11	2,5	12	2,4
TBT	Gem.	2,4	10	17	17	46	24
	Min	<0,5	<0,5	4,6	5,9	<39	<4,4
	Max	6,3	22	32	32	46	24
MPT	Gem.	0,3	0,8	0,2	0,6	-	0,5
	Min	<0,2	<0,2	<0,2	<0,3	<2,8	<0,3
	Max	0,7	1,5	0,2	1,0	0,5	0,5
DPT	Gem.	1,9	0,7	0,8	3,9	-	-
	Min	<0,5	<0,5	<0,2	2,1	<11	<1,4
	Max	4,1	0,7	1,1	5,7	<12	<1,4
TPT	Gem.	19	4,0	6,7	36	14	5,0
	Min	3,2	1,2	<0,3	11	<7,7	3,2
	Max	44	6,8	19	47	14	6,8

* ruw en geraffineerd

**min: laagste gehalte; max: hoogste gehalte

Tabel 8. Organotin verbindingen in schelpdieren en vis uit wateren in Europa en andere continenten over de periode 1990 - 2000.

Soort / Product Weefsel	Land streek	Organotin	Gehalte (range)	Gemiddelde (remarks)	Opmerkingen	Referenties Auteur, jaar
Driehoeksmosselen	Nederland	TBT	289 - 2800		µg/kg Sn dw	Regoli, 1999
	Zwitserland	TPT	16 - 800		µg/kg Sn dw	Fent and Hunn, 1991
	Canada	DBT	24 - 470		µg/kg Sn dw	Chau et al, 1997
Driehoeksmosselen	Nederland	MBT	7 - 860		µg/kg Sn dw	Stab, 1995
		DBT	6 - 1740		µg/kg Sn dw	
		TBT	6 - 11500		µg/kg Sn dw	
		MPT	1 - 100		µg/kg Sn dw	
		DPT	2 - 230		µg/kg Sn dw	
		TPT	28 - 3200		µg/kg Sn dw	
Oesters	Taiwan	TBT				Hung-, 1998
Vis		DBT	91 - 1658		µg/kg Sn dw	
		MBT				
		TPT				
		DPT	102 - 590		µg/kg Sn dw	
		MPT				
Mollusken	Spanje	MBT	11 - 204	n = 2 - 3	µg/kg ww	Morcilla, 1999
	Catalonie	DBT	4 - 1094	n = 2 - 3	µg/kg ww	
		TBT	283 - 1151	n = 2 - 3	µg/kg ww	
		TPT	3,0 - 92	n = 2 - 3	µg/kg ww	
Puitaal	Duitsland	DBT	24		µg/kg Sn ww	Shawky et al, 1998
Mossel			18-45	n=2	µg/kg Sn ww	
Puitaal		TBT	24-66	n=2	µg/kg Sn ww	
Aal	Zweden	TBT	3		µg/kg Sn ww	Keithly et al, 1997
Haring			36		µg/kg Sn ww	
Mossel			22		µg/kg Sn ww	
Schol			2		µg/kg Sn ww	
Kokkel		Verenigd Koninkrijk (London)	TBT	3		µg/kg Sn ww
Krab			3		µg/kg Sn ww	
Haring, Atl.			11		µg/kg Sn ww	
Makreel			7		µg/kg Sn ww	
Mossel			6		µg/kg Sn ww	
Oester			43		µg/kg Sn ww	
Schol			2		µg/kg Sn ww	
Garnaal			5 - 14		µg/kg Sn ww	
Inktvis			8		µg/kg Sn ww	

4 RADIONUCLEIDEN

Toxiciteit en normstelling

^{137}Cs en ^{210}Po worden beschouwd als de belangrijkste antropogene en natuurlijke radionucleïden in het marine milieu. De belangrijkste bijdrage van straling die door de mens ontvangen wordt is afkomstig van ^{210}Po in vis en schelpdieren, terwijl de bijdrage van ^{137}Cs als verwaarloosbaar wordt beschouwd. De accumulatie van ^{210}Po in schelpdieren vindt voornamelijk via hun voedsel plaats.

In de hepatopancreas van crustacea en de lever van vis kan ^{210}Po tot hoge gehalten accumuleren. Na het koken van garnalen kan het ^{210}Po uit het maag-darmkanaal en hepatopancreas in het gehele organisme voorkomen (en in spierweefsel). Dit leidt tot hogere bijdragen van ^{210}Po aan de dagelijkse inname door consumenten. De normstelling voor producten is gericht op de som van ^{134}Cs en ^{137}Cs en bedraagt 600 Bq/kg.

Gehalten in vis

De radionucleïde ^{137}Cs levert de belangrijkste bijdrage aan de vervuiling van het aquatische milieu na het reactor ongeluk in Tsjernobyl. ^{210}Po levert een belangrijke bijdrage (90%) aan de natuurlijke dosis van alfa-emiterende radionucleïden aan marine organismen (Cherry and Shannon, 1974). In het marine milieu wordt ^{210}Po (met halfwaardetijd $t_{1/2} = 138,4$ dagen) voornamelijk gevormd als gevolg van verval van ^{210}Pb welke uitgestoten is naar de atmosfeer. Een kleine hoeveelheid in het zeewater is afkomstig van depositie van ^{210}Po zelf.

Het voorkomen van en de gehalten van ^{210}Po en ^{137}Cs in marine en zoetwatervis in Nederland en andere landen zijn weergegeven in Tabel 9. De gehalten van ^{137}Cs in marine vis varieert van 0,3 tot 12 Bq/kg ww gedurende de periode van 1987 – 1994. De hoogste gehalten zijn gevonden in het Baltische gebied. Na het Tsjernobyl ongeluk in 1986 zijn hoge gehalten ^{137}Cs in baars uit het IJsselmeer gevonden (>35 Bq/kg), terwijl de gehalten daarna gedaald zijn tot 4,4 Bq/kg in 1993. ^{210}Po gehalten in vis variëren van 1 tot 18 Bq/kg, waarbij de hoogste gehalten wederom in het Baltische gebied zijn gevonden. Ongewervelden tonen hogere gehalten dan vis. Na 1993 zijn de gehalten van radionucleïden niet meer gemeten in monitoringsprogramma's of in een ander kader.

Tabel 10. Radionucliden in vis en visserijproducten in Bq/kg product

Locatie / Land	Soort	²¹⁰ Po	¹³⁷ Cs	jaar	Referentie
Barents Zee	Kabeljauw		0,3 - 0,9	1994	Kellerman, 1996
Noordzee	Kabeljauw				
Baltische Zee	Kabeljauw				
Ijsselmeer	Baars		35	1989	CCRX
	Baars		16	1990	
	Baars		18	1991	
	Baars		4	1992	
	Baars		4,4	1993	
Nederland	Zeevis		1,0 - 2,0	1988	Hagel, 1988
	Mollusken/Garnalen		20 - 80		
	Zoetwatervis		0,1 - 1		
Baltisch gebied, Polen	Kabeljauw		18	1988	Skwarzec, 1988
	Haring		6		
	Bot		3		
Baltisch gebied, Polen	Invertebraten		4,0 - 23	1988	Stepnowski, 1988
	Schaaldieren		7,4	2000	Stepnowski, 2000
	Mollusken	2,0 - 15		2000	Stepnowski, 2000
Spitsbergen	Mollusken	1,5 - 12,5			
Nederland					
Noordzee	Garnalen	14 - 98 (38 - 50)	0,2 (0,2 - 0,5)	1991 (1987)	LAC
Binnenwateren	Zeemosselen	27 (29)	<0,1 (0,1)	1991 (1987)	
	Snoekbaars		1,8 - 4,6 (15 - 39)	1991 (1987)	
	Baars		3,4 - 8,1	1991 (1987)	
	Aal		1,1 - 1,8 (1,5 - 7,5)	1991 (1987)	
	Zeevis		0,3 - 1,2 (0,8 - 3,6)	1991 (1987)	
Ierland	Zeemosselen	80 - 468 *		1995	Ryan, 1999

* = Bq/kg dw

5 POLYCHLOORBIFENYLEN

Samenvatting

Polychloorbifenylen (PCBs) zijn een groep van 209 verschillende congenere die qua toxiciteit onderverdeeld worden in dioxine-achtige en niet-dioxine-achtige PCBs. Daarnaast wordt bij de analyse gebruik gemaakt van 7 indicator PCBs die karakteristiek zijn voor de diverse mengsels die gebruikt zijn. Dioxine-achtige PCBs zullen in de toekomst in de normen voor dioxines worden opgenomen. Omdat de niet-dioxine-achtige PCBs hun eigen specifieke effecten hebben, bestaat er ook behoefte aan een verdere beperking van de blootstelling aan deze stoffen, onder meer door het vaststellen van blootstellingsnormen. Bovendien duidt de aanwezigheid van deze congenere op dioxine-achtige PCBs en vaak ook dioxines. Deze ontwikkeling zal mogelijk leiden tot een verlaging van de huidige normen voor vis, die vooral bij vette vis tot overschrijdingen kan leiden. Monitoring wordt momenteel uitgevoerd in aal (Monitoring Sportvisserij) en kabeljauwlever (Monitoring Kabeljauwlever) van PCBs. Monitoring is daarnaast gewenst voor magere en vette zeevis (wegens groot aandeel in consumptie) en geïmporteerde vis (n.a.v. relatief hoge gehalten in tonijn en ansjovis uit Italië en zeebaars uit Frankrijk).

Productie en gebruik

PCBs bestaan uit 2 fenylgroepen die in wisselende mate gechlloreerd zijn. PCBs zijn geproduceerd als commerciële mengsels onder de merknamen Arochlor, Clophen en Kanechlor, elk met verschillende mate van chloreren (de Boer, 2001). In Europa zijn met name Arochlor 1254 en 1260 toegepast, o.a. in transformatoren. Alhoewel de productie reeds enige tijd is verboden, komen PCBs nog steeds voor in oudere apparaten. De totale wereldwijde productie van PCBs wordt geschat op 1,1 miljoen ton (de Boer, 1995). Sinds de zeventiger jaren van de vorige eeuw is de productie afgenomen en in het begin van de tachtiger jaren is ook de laatste productie gestopt. PCBs zijn gebruikt in onder andere transformatorolie, snijolie in metaalfabricatie, hydraulische oliën, hitte transport oliën en als additieven in plastics (de Boer, 2001).

In praktijk komen deze stoffen dus alleen in mengsels voor, waarbij de bijdragen van de verschillende congenere sterk kan wisselen. De 12 zogenaamde planaire of dioxine-achtige PCBs maken slechts een klein percentage uit van deze mengsels. Wanneer wordt gesproken over indicator-PCBs of ICES-7, dan wordt hiermee een selectie van 7 PCBs uit de 209 mogelijke congenere bedoeld (PCBs 28, 52, 101, 118, 138, 153 en 180, waarvan PCB 118 de enige dioxine-achtige PCB is). Deze analyse op PCBs beperkt zich tot deze 7 indicator PCBs die karakteristiek zijn voor de diverse mengsels. Zij maken zo'n 30-40% van de in Europa gebruikte Arochlor 1254 en 1260 mengsels uit.

Bioaccumulatie.

PCBs zijn erg lipofiel en hebben log Kow's van 4,5 voor de laag gechlloreerde PCBs tot 8,3 voor het volledig gechlloreerde PCB 209 (Geyer *et al.*, 2000). Daarom accumuleren PCBs sterk in aquatische organismen zoals vis (Chu *et al.*, 2000; Dietz *et al.*, 2000; Senthilkumar *et al.*, 2001). In een 8 jaar durende eliminatiestudie toonden de Boer *et al.* (1994) aan dat PCBs nauwelijks verdwijnen uit aal wanneer ze eenmaal zijn opgenomen. De eliminatie halfwaardetijden voor de laag gechlloreerde PCBs liepen uiteen van 400 tot 1400 dagen. Voor de hoog gechlloreerde PCBs vond geen eliminatie plaats.

Toxiciteit

Net als dioxines, veroorzaken mengsels van PCBs leverkanker bij proefdieren en zijn ze door zowel de EPA als het IARC geclassificeerd als waarschijnlijk carcinogeen voor de mens. PCBs zijn niet genotoxisch en de carcinogene effecten lijken eerder te berusten op een werking als promotor. Daardoor kan er voor deze effecten worden uitgegaan van een drempelwaarde. Recente studies van van der Plas *et al.* (2001a) duiden erop dat met name de niet-planaire PCBs verantwoordelijk zijn voor de promotorwerking van PCBs.

Naast carcinogene effecten zijn voor PCBs ook effecten aangetoond op het immuunsysteem, de voortplanting en de hersenen. Zo zijn er zowel bij dieren als bij mensen aanwijzingen voor een verminderd leergedrag. Verder leidt blootstelling aan PCB mengsels tot inductie van cytochroom P450 2B enzymen, terwijl bij dioxines juist cytochroom P450 1A en 1B enzymen worden geïnduceerd (Safe 1994). Ook is er sprake van een verstoring van de hormoonhuishouding, met name verlaagde serumconcentraties van schildklierhormonen die een erg belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van organen en weefsels. Dit geldt ook voor vitamine A waarvan de huishouding in het lichaam eveneens wordt verstoord door PCBs. Deze effecten op schildklierhormoon en vitamine A worden toegeschreven aan binding van met name hydroxy-metabolieten van PCBs aan plasma transport eiwitten van T₄ en retinol (Brouwer en van den Berg, 1986, Brouwer *et al.* 1988). In een recente studie zetten van der Plas *et al.* (2001b) echter vraagtekens bij het belang van deze effecten bij lage blootstelling aan niet-dioxine-achtige PCBs. Dit lijkt anders te liggen voor combinaties van deze stoffen met dioxine-achtige stoffen, hetgeen in praktijk meer voorkomt.

Normstelling

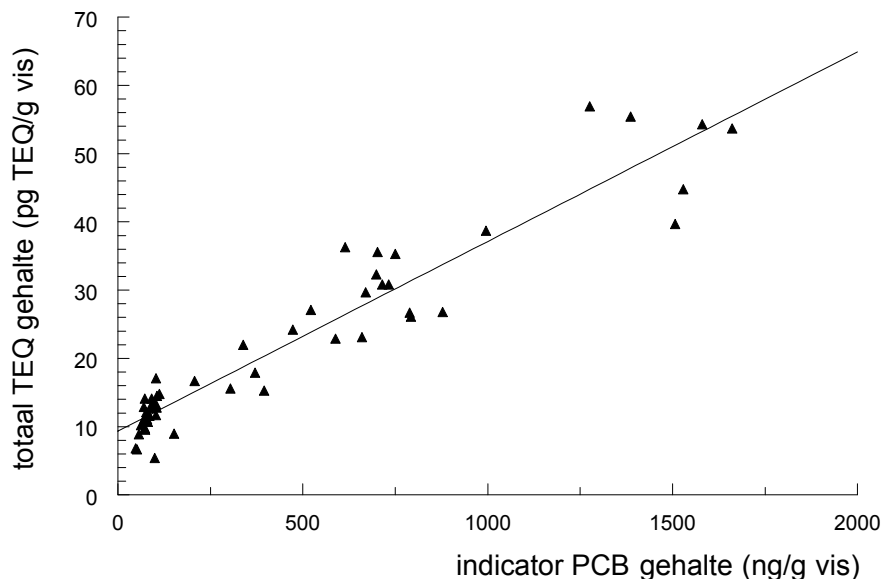
Momenteel wordt door zowel de WHO als de SCF gewerkt aan het vaststellen van een blootstellingsnorm voor niet-dioxine-achtige PCBs. Dit proces wordt bemoeilijkt door het feit dat de mengsels die zijn gebruikt voor dierproeven, maar zeker ook de mengsels die zijn vrijgekomen bij voedselincidenten, variabele hoeveelheden dioxine-achtige PCBs bevatten en veelal ook dioxines. Zo werden in 2 batches Aroclor 1254, beiden gebruikt voor toxicologische studies, gehalten aan dioxine-achtige PCBs gevonden van 37 en 392 mg TEQ/kg, naast dioxinegehalten van respectievelijk 2 en 9 mg TEQ/kg (Kodavanti *et al.* 2001, Burgin *et al.* 2001). Dit komt overeen met een ratio van indicator PCBs en TEQ voor dioxines van respectievelijk 150.000 en 30.000, en voor indicator PCBs en totaal TEQ (dioxines en PCBs) van 9.000 en 1.000. In het PCB mengsel in het besmette diervoedervet uit de Belgische crisis van 1999 werd zo'n 6 mg TEQ/kg aan dioxines aangetroffen, naast 15 mg TEQ/kg aan dioxine-achtige PCBs (Traag *et al.* 2001), overeenkomend met een ratio voor indicator PCBs/TEQ van 70.000 voor dioxines en 20.000 voor totaal TEQ. In hoog besmette palingen uit een in 2000 uitgevoerde survey werden gemiddelde ratio's van indicator PCBs en TEQ voor dioxines, respectievelijk totaal TEQ van 24.000 en 1.600 gevonden (De Vries, 2000, 2001, Hoogenboom *et al.* 2003). Mede gezien het type effecten wijst dit erop dat in dierproeven een deel van de effecten verklaard kunnen worden door aanwezigheid van dioxines en dioxine-achtige PCBs in de geteste mengsels.

Daarnaast is er ook duidelijk sprake van een eigen toxiciteit van de niet-dioxine-achtige PCBs, die niet wordt meegenomen in het TEQ principe. Daarnaast zijn er ook aanwijzingen voor een versterkende dan wel remmende werking van de stoffen in deze mengsels, waarbij de vraag speelt of deze effecten ook bij de in praktijk waargenomen niveaus een rol spelen. Aangezien het grootste gevaar van deze stoffen zit in de ophoping in het lichaam zal uiteindelijk niet de relatieve samenstelling in het voedingsmiddel maar eerder de invloed van mengsels in voedingsmiddelen op de relatieve samenstelling van deze stoffen in het lichaam van belang zijn. Dit pleit ervoor om bij het

vaststellen van de TDI voor PCBs uit te gaan van studies waarbij de bijdrage van dioxine-achtige verbindingen duidelijk in kaart wordt gebracht. De onderlinge verhouding aan PCBs en dioxine-achtige stoffen zou in elk geval in de range moeten liggen van de mengsels die in praktijk voorkomen en met name de mengsels zoals die uiteindelijk in het lichaam voorkomen.

Op dit moment zou bij het vaststellen van een TDI voor Aroclor 1254 kunnen worden uitgegaan van een semi-chronische studie met apen waarbij immunologische effecten zijn aangetoond bij een concentratie van 5 µg/kg lg/dag (Tryphonas *et al.* 1989). Via onzekerheidsfactoren van 3 voor de verlenging van semi-chronisch naar chronisch, 3 voor de vertaling van LOAEL naar NOAEL, 3 voor extrapolatie van aap naar mens en 10 voor individuele verschillen in de gevoeligheid bij mensen, zou een TDI van 0,02 µg/kg lg/dag kunnen worden afgeleid. Gezien hun relatieve bijdrage, komt dit voor de 7 indicator PCBs neer op een TDI van 0,01 µg/kg lg/dag. Een zelfde RfD (reference dose) is afgeleid door de US-EPA die is uitgegaan van een LOAEL van 5 µg/kg lg/dag voor effecten op het immuunsysteem en de huid bij apen.

De huidige normen voor visproducten staan vermeld in Tabel 11. Deze normen liggen vrij hoog omdat bij hoge gehalten aan indicator PCBs ook sprake zal zijn van hoge gehalten aan dioxine-achtige PCBs en vaak ook dioxines (Figuur 2). Zo komen de grenzen voor PCB 118, één van de indicator PCBs, gezien de TEF van 0,0001 overeen met een TEQ gehalte van respectievelijk 8, 40 en 120 pg TEQ per gram vis, paling of lever voor alleen deze congeneer, terwijl die in praktijk slechts maximaal 25% zal bijdragen aan het totale TEQ gehalte. Vergelijking met door RIVM, RIVO en RIKILT doorgerekende normen, laat zien dat de norm voor PCB 118 zeker een factor 4 lager zou moeten zijn (Hoogenboom *et al.* 2000). Wanneer zou worden uitgegaan van de niet dioxine-achtige PCBs zoals PCB 153, dan zou de blootstellingsnorm van 20 ng/kg lg/dag voor Aroclor 1254, gezien zijn relatieve bijdrage van 5-10%, overeenkomen met een TDI voor deze congeneer van 1-2 ng/kg lg/dag. Bij de gemiddelde consumptie van één portie van 35 gram paling per week komt dit overeen met een maximale norm van 12,5-25 ng/g paling.



Figuur 2. Relatie tussen gehalten aan indicator PCBs en het totaal aan dioxines en dioxine-achtige PCBs (uitgedrukt in TEQ) in 56 monsters paling, verkregen via handelaren. Monsters zijn eerst gescreend met CALUX, waarna alleen de hoogst besmette monsters zijn onderzocht op dioxine-achtige stoffen (Hoogenboom *et al.* unpublished).

Tabel 11. Huidige normen voor indicator PCBs in vis en visproducten (in ng/g product).

Product	Congeneer						
	28	52	101	118	138	153	180
Paling	500	200	400	400	500	500	600
Vis	100	40	80	80	100	100	120
Vislever	1500	600	1200	1200	1500	1500	2000

Gehalten in vis

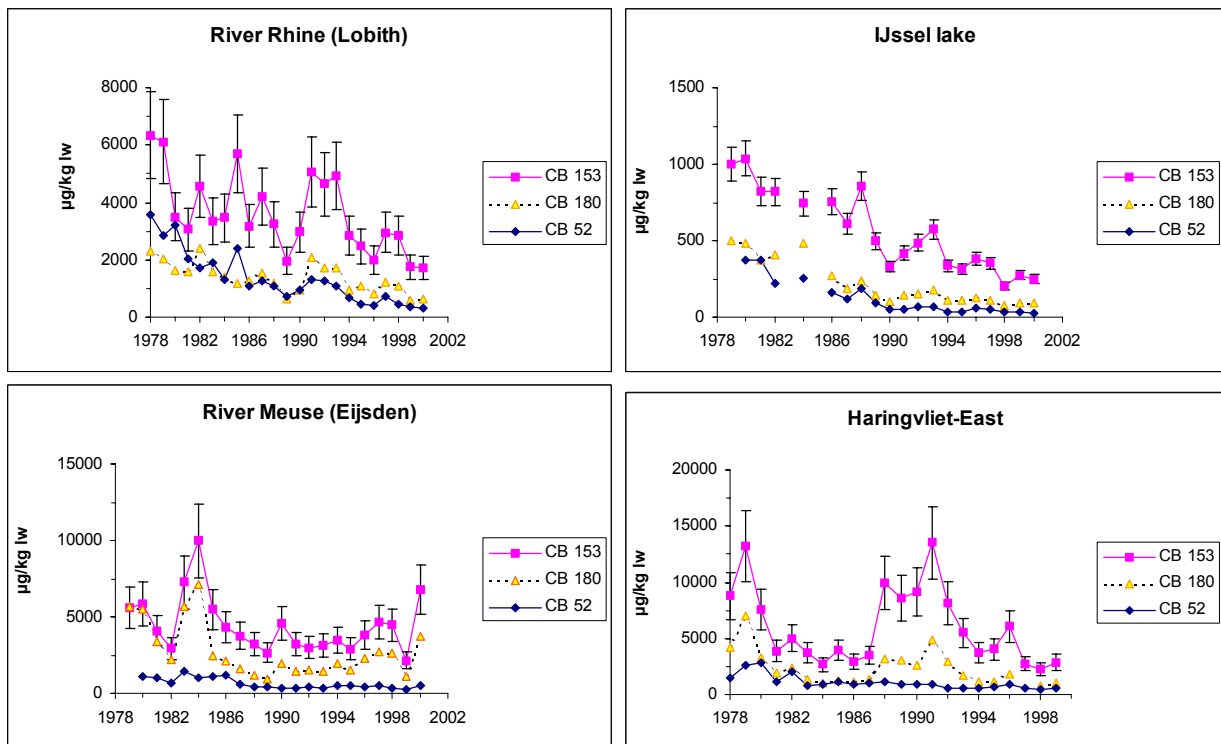
De 7 zogenaamde indicator PCBs (CB 28, 52, 101, 118, 138, 153 en 180) worden regelmatig geanalyseerd in vis en worden vaak geanalyseerd in het kader van monitoringsprogramma's zoals Monitoring Sportvisserij en JAMP (de Boer *et al.*, 2000a; Verboom, 1997; Verboom, 2000), hetgeen geleid heeft tot een behoorlijke hoeveelheid data (zie Tabel 12). Palingmonsters en botlever monsters vanuit vervuilde gebieden in Nederland zoals het Haringvliet, Maas, Rijn en Westerschelde tonen hoge PCB gehalten tot 1100 µg/kg ww (Verboom, 2000). In enkele gevallen komen de gehalten boven de MRLs uit die zijn vastgelegd in de Nederlandse Warenwetregeling (Anon., 1984). Gehalten in aal uit zoetwatersystemen die niet in direct contact staan met vervuilingbronnen of grote rivieren zijn significant lager (van Leeuwen *et al.*, 2002). Gehalten in aal uit Zweden liggen in dezelfde orde grootte als die in Nederlandse aal (Atuma *et al.*, 1996)

Tijdtrends vanaf eind zeventiger jaren tot 2000 tonen een ca. drievoudige afname van PCB gehalten in aal uit verschillende wateren (zie Figuur 3). PCB gehalten in aal uit de Maas daarentegen bleven constant of zijn licht gestegen de laatste 7 jaar. Er zijn grote hiaten ontstaan in data van vis uit de Noordzee nadat het vroegere LAC monitoringsprogramma is stilgezet in 1992. Echter, in het Full- Scan onderzoek van Leonards *et al.* (2000) is in een breed scala (zee)visserijproducten (aal, zalm, haring, kabeljauw, tong, schol etc.) geanalyseerd, waaruit bleek dat de meeste zeevis (ruim) liggen dichtbij of zelfs boven dit normvoorstel. Er zijn geen trendgegevens beschikbaar van PCBs in zeevis.

Analyse

De analyse van lipofiele organische componenten bestaat uit drie basisstappen, te weten: extractie van de componenten uit de matrix; opschoning (clean-up) van het ruwe extract en uiteindelijke bepaling van de componenten.

Extractie: PCBs zijn lipofiel en daarom moet de extractie gericht zijn op de isolatie van de lipide fractie van de monstermatrix (de Boer, 2001). Voorafgaand aan de extractie wordt het monster gemalen, gehomogeniseerd en gewreven met watervrij natriumsulfaat om het water te binden dat aanwezig is in de matrix. Soxhlet extractie apolaire of medium polaire oplosmiddelen (b.v. dichloormethaan of hexaan/aceton 1:1) wordt gebruikt voor de extractie van PCBs uit een scala van matrices inclusief vis (Hess *et al.*, 1995). Verschillende andere extractietechnieken zoals Superkritische Vloeistof Extractie (SFE), Vaste Fase Extractie (SPE) en Versnelde Oplosmiddel Extractie (ASE) worden eveneens (routinematig) toegepast (de Boer, 2001).



Figuur 3. Trends van PCBs (CB 52, 153 and 180) in aal uit de rivieren Rijn en Maas, Haringvliet-Oost en IJsselmeer van 1978 tot 2000 (Pieters *et al.*, 2001).

Clean-up: De clean-up van de geëxtraheerde lipide fractie bestaat uit het verwijderen van de lipiden uit het extract, gevolgd door een fractionering om eventuele interfererende componenten te verwijderen. Het verwijderen van de lipiden wordt uitgevoerd door destructieve methoden zoals verzeeping of behandeling met geconcentreerd zwavel-zuur, of door non-destructieve methoden zoals Gel Permeatie Chromatografie (GPC) of aluminiumoxide kolommetjes. De laatste techniek (aluminiumoxide) is favoriet vanwege zijn efficiënte verwijdering van lipiden (Hess *et al.*, 1995; de Boer, 2001). Vervolgens vindt de fractionering plaats om de PCBs te scheiden van andere componenten zoals organochloor pesticiden (OCPs) om daarmee de hoeveelheid componenten te reduceren die kunnen storen (interferenties) tijdens de GC analyse van de PCBs. Silicagel of Florisil kolommen worden regelmatig gebruikt en het proces kan geautomatiseerd worden (Hess *et al.*, 1995; de Boer, 2001). Fractionering en isolatie van de vlakke (non-ortho PCBs) wordt uitgevoerd met bijvoorbeeld koolstof kolomchromatografie. Dit wordt verder besproken in de paragraaf die handelt over de analyse van dioxines, furanen en dioxine-achtige PCBs.

Bepaling: Zoals reeds gezegd zijn PCBs een complex mengsel dat uit 209 mogelijke congenere bestaat. Capillaire GC is de aangewezen techniek voor de scheiding en bepaling van de individuele PCBs. De scheiding vindt plaats op een capillaire kolom met een stationaire fase die voldoende selectiviteit biedt. Stationaire fases met verschillende polariteit zoals DB-5 en CP-Sil 19 geven verschillende resolutie, maar geen van de kolommen is in staat om alle 209 congenere te scheiden (de Boer *et al.*, 1992; Hess *et al.*, 1995; de Boer, 2001). Kolommen met een kleinere diameter (narrow bore kolommen (0,15 mm interne diameter)) hebben de voorkeur boven normale kolommen (0,25 mm interne diameter) voor hun extra scheidend (de Boer *et al.*, 1989). Multi-dimensionele GC technieken kunnen erg belangrijk worden in de nabije toekomst voor de analyse

van PCBs en complexe mengsels van contaminanten in het algemeen omdat overlappende pieken (bijna) geheel wordt voorkomen (Korytar *et al.*, 2002). Electronen Vangst Detectoren (ECD) en moderne kleine Massa Selectieve Detector (MSD) worden toegepast waarbij de laatste het voordeel van selectievere detectie heeft (Hess *et al.*, 1995; de Boer, 2001). De analyse van organische contaminanten zoals PCBs is complex en gevoelig voor fouten tijdens kalibratie, extractie, clean-up en de bepaling van de individuele PCB congenen. Vanzelfsprekend is er een noodzaak voor een goed kwaliteitssysteem omdat de data voor monitorings programma's worden gebruikt en om te toetsen of monsters voldoen aan de geldende normen. Laboratoria die geaccrediteerd zijn voor PCB analyses hebben normaliter een actief kwaliteitscontrolesysteem. Binnen zo'n systeem worden laboratorium referentiematerialen geanalyseerd, blanco en terugvindingstesten uitgevoerd, duplicate analyses uitgevoerd en controle kaarten bijgehouden (Quevauviller *et al.*, 1999). Daarnaast worden ringtesten georganiseerd door QUASIMEME (Quality Assurance of information for Marine Environmental Monitoring in Europe) (Wells *et al.*, 1997) voor het vergelijken van de resultaten met die van andere laboratoria. Een laatste en krachtig middel voor kwaliteitscontrole is het gebruik van Gecertificeerde Referentie Materialen (CRMs). Momenteel zijn ongeveer 10 geschikte CRMs voor PCBs in biota verkrijgbaar, waaronder visolies, walvisvet, mosselvles en visvles (de Boer *et al.*, 2001e). Vanaf 1990 zijn een toenemend aantal gesteriliseerde matrix-type CRMs geproduceerd (bv. Mosselvles BCR 682 en haring BCR 718) voor de Europese Commissie (Community Bureau of Reference, BCR). Matrix-type CRMs hebben de voorkeur boven niet-matrix type CRMs omdat eerstgenoemden vergelijkbaar zijn met de natuurlijke matrix van routinematig geanalyseerde monsters (Quevauviller *et al.*, 1999).

Tabel 12. PCB-gehalten in biota (µg/kg vis ww)

Land	Jaar	Species	CB-28	CB-52	CB-101	CB-118	CB-138	CB-153	CB-180	Som	Referenties
Nederland	1999	Aal, wild	<0,7-12	1,5-110	1,7-160	2,5-160	6,3-390*	9,0-730	2,9-270		de Boer, 2000
Noordzee	1997	Schar, liver	<0,2-0,9	<0,2-1,5	1,6-4,6	2,0-5,9	4,9-11*	6,8-17	1,0-3,8		Verboom, 1997
Nederland		Paling, wild	Nb***-10	0,6-120	0,7-230	1,7-180	3,6-420	4,7-650	1,8-280	13,1-1739	van Leeuwen <i>et al.</i> , 2002
		Paling, kweek	Nb-2	0,4-3,4	1,8-7,9	2,7-12	5,1-19	6,6-22	1,2-4,8	20,9-70,1	
		Paling, import	<0,1-2,2	<0,1-6,6	<0,2-6,4	<0,2-11	<0,2-18	<0,2-22	<0,1-5,3	<1,1-65,2	
Nederland	2000	Haring	0,3-0,7	0,6-1,5	1,5-2,5	1,3-2,4	2,2-3,8	3-5,7	0,6-1	9,5-16	Leonards <i>et al.</i> , 2000
		Hollandse garnaal	0,02-0,1	0,2-0,4	0,02-0,3	0,3-0,6	0,3-0,4	0,3-0,8	0,1-0,5	1,4-3,0	
		Kabeljauw	0,07-0,08	0,09-0,2	0,2-0,4	0,2-0,4	0,4-0,6	0,5-1	0,1-0,2	1,6-2,9	
		Mossel	0,3	0,5-0,6	1,8-2,1	1,5-1,8	2,8-3,3	5,3-6	0,4-0,5	12,7-14,5	
		Snoekbaars	1,4-4,1	4,2-9,7	10-17	4,1-9,7	6,0-14	11-25	3,1-7,1	37,1-86,6	
Noorwegen/Schotland		Zalm	0,6-2,4	2,4-6,1	2,4-6,7	2,4-6	3,3-6,4	4,9-7,5	0,6-2,6	16,6-37,7	
Sri Lanka, Frankrijk, Italië		Tonijn	<0,1-0,6	0,2-1,6	<0,1-4,8	<0,1-5,4	<0,1-14	<0,1-26	<0,1-11	<0,1-62,6	
Italië		Anchovis	1,0	2,7	11	7,2	14	25	9,9	71,1	
Frankrijk		Zeebaars	0,3	3,3	15	20	32	54	13	137,6	
Nederland, Westerschelde	1999	Bot, liver	0,9-24	9,8-141	22-520	15-330	34-730*	54-1100	21-420		Verboom, 2000
Nederland, Waddenzee			0,4-7,8	1,1-19	4,0-71	3,5-57	7,6-120*	0,6-8,5	5,2-66		
Nederland, Eems-Dollard			1,6-5,8	3,0-12	11-43	10-34	24-75*	36-120	6,2-19		
Zweden	1992-93	Diversen	<0,05-0,38	<0,05-2,3	0,09-7,9	0,07-6,6	0,25-13	0,35-20	0,08-4,8		Atuma <i>et al.</i> , 1992
		Aal	0,81	5,4	19	30	50	69	19		
Westelijk van de UK	1991-94	Makreel			5,0-8,7	n.d.-6,8	4,8-17	5,7-22	1,3-5,6		Karl <i>et al.</i> , 1997
USA, Grote Meren	199	Diversen		1,4-6,9		3,3-8,5	8,9-20	3,5-19	4,0-10**		

* Som CB 138 en CB 163, ** Som CB-180 en CB 193, *** Nb: niet bepaald

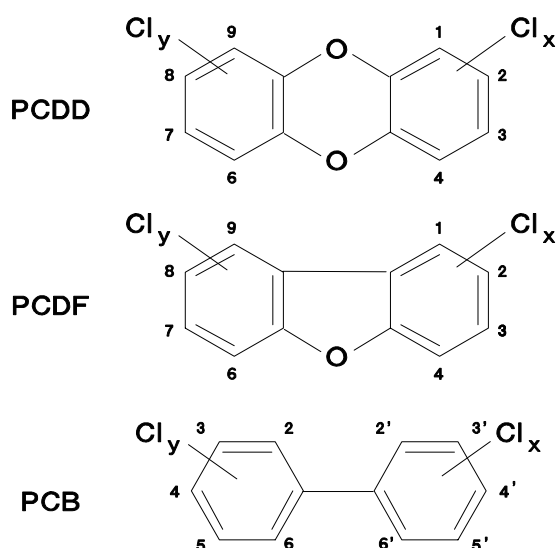
6 DIOXINES EN DIOXINE-ACHTIGE POLYCHLOORBIPHENYLEN

Samenvatting

De grootste bedreiging voor visproducten gaat uit van dioxines en dioxine-achtige polychloorbiphenylen (PCBs), omdat deze met name bij consumptie van vette vis snel kunnen leiden tot een overschrijding van de recent vastgestelde p-TWI van 14 pg TEQ/kg lichaamsgewicht. In juli 2002 is de nieuwe EU norm van 4 pg Toxische Equivalenten (TEQ)/g vis voor alleen dioxines van kracht geworden en duidelijk is dat dit voor vette vis in een aantal gevallen (b.v. paling uit de grote rivieren) kan leiden tot overschrijdingen. Het is nog onduidelijk wanneer en hoe de dioxine-achtige PCBs in deze norm zullen worden opgenomen. Momenteel vindt er geen structurele monitoring van dioxines in vis en schaal en schelpdieren plaats. Monitoring van deze verbindingen wordt sterk aangeraden, zeker ook in het licht van een verdere normverlaging, cq het opnemen van dioxine-achtige PCBs in de norm, waarbij de nadruk van het monitoren gelegd zou moeten worden op vette zout- en zoetwatervis.

Productie en gebruik

Polychloordibenzodioxines (PCDDs; verderop 'dioxines' genoemd) en -furanen (PCDFs; verderop 'furanen' genoemd) zijn nooit direct geproduceerd met een bepaalde doelstelling voor ogen. Echter, dioxines en furanen zijn ontstaan als onzuiverheden bij de productie (op hoge temperatuur) van primaire producten zoals bepaalde bestrijdingsmiddelen, PCBs en pentachloorfenol, met als gevolg dat dioxines en furanen verspreid zijn geraakt in het milieu door toepassing van het primaire product (Wells *et al.*, 1999). Daarnaast ontstaan dioxines en furanen bij verbranding van materiaal dat PCBs, polychloor naftalenen (PCNs) en polyvinylchloride (PVC) bevat (Wells *et al.*, 1999). Dioxine-achtige PCBs zijn ontstaan tijdens productie van PCB mengsels tezamen met de niet-dioxine-achtige PCBs, hetgeen besproken is in de vorige paragraaf.



Figuur 4. Basisstructuren van dibenzo-p-dioxines (PCDDs), dibenzofuranen (PCDFs) en polychloorbiphenylen (PCBs).

Bioaccumulatie.

Dioxines en furanen behoren tot de groep van zogenaamde 'super hydrofobe componenten' en zijn in vergelijkbare mate lipofiel als PCBs (log Kow 4,9-8,8) (Geyer *et al.*, 2000). De bioconcentratiefactoren (BCFs) van individuele congenere in vis lopen op tot $30 \cdot 10^6$, waarvan de

volledig gechlorideerde dioxines en furanen de hoogste BCF hebben en derhalve het sterkst vanuit water in de vis concentreren (Geyer *et al.*, 2000). Dioxines en furanen zijn erg persistent in het milieu, met halfwaardetijden van enkele decades tot meer dan 100 jaar (in sediment) (Geyer *et al.*, 2000).

Toxiciteit

Dioxines is de verzamelnaam voor een grote groep gechlorideerde dibenzodioxines en dibenzofuranen. In praktijk wordt er alleen bedoeld op de 17 congenen die chlooratomen bevatten op de 2, 3, 7 en 8 positie, waardoor ze een platte structuur hebben en kunnen binden aan de zogenaamde Ah-receptor. Binding aan deze receptor, die gelokaliseerd is in het cytosol van de cellen van veel organen en weefsels, wordt gezien als een essentiële stap die vervolgens, net als bij veel hormonen, leidt tot de expressie van specifieke genen in het DNA en verantwoordelijk is voor de effecten van dioxines. Zeer bekend is b.v. de sterk verhoogde aanmaak van de cytochroom P450 enzymen 1A1, 1A2 en 1B1 die betrokken zijn bij de omzetting van zowel endogene als lichaamsvreemde stoffen. Doordat dioxines zelf in de regel zeer slecht worden afgebroken en dus accumuleren in het lichaam, leidt een te hoge blootstelling op den duur tot verhoogde concentraties in bloed en organen en daarmee mogelijk tot een continue stimulering van bepaalde genen.

Niet alle 17 congenen zijn daarbij even potent maar duidelijk is dat ze qua werking gesommeerd kunnen worden. Derhalve is gekozen voor het hanteren van het zogenaamde TEF principe, waarbij door zorgvuldige bestudering van de beschikbare toxiciteitsgegevens aan elke congener een soort weefactor ofwel TEF-waarde (Toxic Equivalency Factor) is toegekend. De referentiestof is daarbij het 2,3,7,8-tetrachloor-dibenzo-p-dioxine (TCDD) dat dus een factor 1 heeft gekregen. Het 1,2,3,7,8-pentachloor-dibenzo-p-dioxine wordt qua toxiciteit als even potent ingeschat als TCDD en heeft dus eveneens een TEF van 1 gekregen, het 1,2,3,4,5,6,7,8-octachloor-dibenzo-p-dioxine blijkt echter veel minder potent en heeft daarom een TEF van 0,0001 (Van den Berg *et al.*, 1998). Feitelijk betekent dit dat van laatstgenoemde stof een 10,000 maal hogere blootstelling vereist is om toch dezelfde effecten te veroorzaken. Bij de chemisch-analytische bepaling van dioxines worden de concentraties van de 17 congenen via hun TEF-factor opgeteld, resulterend in een TEQ gehalte (TCDD-equivalenten) via de formule: $TEQ = \sum (\text{concentratie congener}_x \times TEF_x)$.

Gebleden is dat ook een aantal zogenaamde dioxine-achtige of planaire PCBs de eigenschap heeft om te binden aan de Ah-receptor. Het gaat daarbij om PCBs waarbij de afwezigheid (non-ortho) of beperkte (mono-ortho) aanwezigheid van chlooratomen op de ortho-positie (2 en 6 positie; Figuur 4) net als bij dioxines resulteert in een platte structuur. De toegekende TEF waarden variëren van 0,1 voor de meest potente (PCB 126) tot 0,00001 voor de minst potente (PCB167) (Van den Berg *et al.*, 1998). In praktijk zijn de concentraties van deze PCBs veel hoger en kan hun bijdrage zeer significant zijn. TEF waarden worden regelmatig gereviewd en kunnen veranderen door resultaten van nieuwe studies. Zo wordt vermoed dat met name de TEFs voor bepaalde mono-ortho PCBs te hoog zijn, hetgeen onder meer verklaard kan worden door het gebruik van standaarden met zeer kleine doch significante hoeveelheden dioxines of PCBs.

Blootstelling van ratten aan TCDD leidt tot de vorming van levertumoren. Daarnaast zijn er bij lagere doses effecten waargenomen op het immuunsysteem bij ratten, de voortplanting bij ratten en apen en het leervermogen bij apen (Anon. 2000). Deze effecten treden op bij een body burden van 28-73 ng/kg bw). Op basis van de kinetiek van deze stoffen is berekend dat bij de mens dergelijke body burdens worden bereikt bij een dagelijkse inname van 14-37 pg/kg lg.

Normstelling

Alhoewel de blootstelling aan chloordioxines en dioxine-achtige PCBs door een reeks van maatregelen sterk lijkt afgenomen, zorgen deze stoffen nog steeds voor zeer grote problemen. Dit komt mede doordat voortschrijdende inzichten in de toxische effecten van deze stoffen hebben geleid tot een sterkere daling in de toelaatbare blootstelling dan in de actuele blootstelling zelf. Zo is de TDI (Tolerable Daily Intake) voor de meest toxische dioxine-congeneer 2,3,7,8-tetrachloordibenzo-*p*-dioxine (TCDD) van 10 pg/kg lg/dag, gebaseerd op levertumoren bij ratten, door de WHO verlaagd naar 1-4 pg/kg lg/dag (Anon., 2000). Deze nieuwe TDI is gebaseerd op de veel subtielere effecten op het immuunsysteem, de hersenen, de baarmoeder en de voortplanting. De Scientific Committee on Food (SCF) van de Europese Commissie heeft deze norm verder aangescherpt naar een pTWI (provisional Tolerable Weekly Intake) voor dioxines en dioxine-achtige PCBs van 14 pg TEQ/kg lg/week (SCF, 2001). Bij deze norm is dus nadrukkelijk rekening gehouden met de dioxine-achtige werking van de planaire PCB's.

De huidige blootstelling van een deel van de bevolking overschrijdt de pTWI van 14 pg TEQ/kg lg/week (Freijer *et al.*, 2001) en het lijkt erop dat de blootstelling alleen verlaagd kan worden door een actief opsporingsbeleid van resterende bronnen, zodat deze uit de voedselketen verwijderd kunnen worden. Een dergelijk brongericht beleid kan mogelijk alleen worden uitgevoerd door een verdere aanscherping van de huidige normen voor voedingsmiddelen. Derhalve zijn recent nieuwe normen voor veevoeders en veevoedergrondstoffen, alsmede levensmiddelen van kracht geworden. Deze normen gelden voorlopig alleen voor dioxines, maar tegelijkertijd is begonnen met het verzamelen van data over de dioxine-achtige PCBs, zodat nieuwe normen kunnen worden opgesteld voor beide stofgroepen. Voor vis geldt nu een dioxinenorm van 4 pg TEQ/g product.

Met deze inname en productnormen komt met name de in het wild gevangen vette vis in een kwaad daglicht te staan, omdat regelmatige consumptie van dit soort vis tot een te hoge inname leidt. Zo zijn in paling uit het IJsselmeer gehalten van boven de 30 pg TEQ/g vis aangetroffen en naar verwachting liggen de gehalten in rivierpaling nog hoger (Leonards *et al.*, 2000). Een eenvoudige rekensom toont dat consumptie van 50 gram rivierpaling leidt tot een inname van meer dan 20 pg TEQ/kg lg. Doordat het risico van deze stoffen vooral zit in de ophoping in het lichaam en het op termijn overschrijden van een kritische concentratie, zal een dergelijke overschrijding niet direct gevolgen hebben, maar uiteraard zal een zeer frequente consumptie van dergelijke vis wel snel leiden tot het bereiken van die kritische grens. Recent zijn door RIVM, RIVO en RIKILT een aantal normen doorgerekend op hun effecten op de inname van dioxines en dioxine-achtige PCBs (Hoogenboom *et al.* 2001a). Ook uit deze studie bleek dat de eerste problemen met normoverschrijding te verwachten zijn bij paling en mogelijk haring. De nieuwe EU norm van 4 pg TEQ/g vis (alleen dioxines), op termijn verder te reduceren tot 3 pg TEQ/g, zal zeker bij rivierpaling tot een hoog afkeuringspercentage leiden (Hoogenboom *et al.* 2001b).

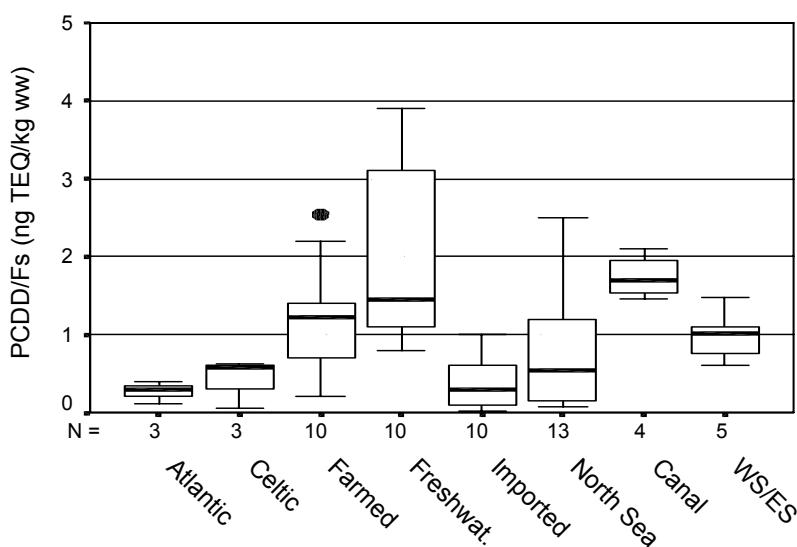
Gehalten in vis

Na de Belgische kippen crisis in 1999 is de hoeveelheid data van dioxines in voedsel sterk toegenomen. Een wetenschappelijk comité (SCOOP) heeft in EU-verband de beschikbare data over dioxines en dioxine-achtige PCBs in voedsel in Europa gecompileerd (SCOOP, 2000), terwijl een ander comité (SCAN) de beschikbare data in veevoeder heeft gecompileerd. Tevens zijn de mogelijkheden van overdracht van veevoeder naar voedsel van dierlijke oorsprong onderzocht (SCAN, 2000). De data van de SCOOP database (zie Tabel 13.) toont aan dat de meeste vismonsters ruim onder de nieuwe norm van 4 pg PCDD-TEQ/g ww liggen. Alleen een krabmonster uit Zweden en een Baltisch zalmmonster lagen boven de norm met 10,2 en 7,0 pg

dioxine-TEQ/g ww (SCOOP, 2000). Data van dioxine-achtige PCBs zijn nauwelijks beschikbaar omdat goede analysemethoden pas gedurende het laatste decennium beschikbaar zijn gekomen (Hess *et al.*, 1995). Nederlandse wilde aal uit met name benedenstroomse gebieden is sterk vervuild met dioxines en dioxine-achtige PCBs. De hoogste gehalten van 7,9 pg dioxine-TEQ/g ww en 44 pg PCB-TEQ/g ww zijn in aal uit de Nieuwe Merwede aangetroffen. Zeven van de 39 locaties lagen op of boven de nieuwe dioxinenorm (Haringvliet-Oost, Haringvliet-West, Hollands-Diep, Volkerak, IJsselmeer (Urk), IJsselmeer (monding Ketelmeer) en Nieuwe Merwede), terwijl de overige locaties er (ruim) onder lagen. De 11 kweekaalmonsters en 14 monsters importaal lagen allen onder de norm (hoogste gehalte in kweekaal betrof 3,3 pg dioxine-TEQ/g ww) (van Leeuwen *et al.*, 2002).

In een studie van de Vries (2001) zijn 154 aalmonsters met CALUX assay gemeten, waarbij 22 monsters als verdacht uit de test naar voren kwamen. Bevestiging met GC-HRMS toonde dioxinegehalten tussen 2,7-6,9 ngTEQ/kg ww aan, waarvan 11 monsters boven de norm van 4 pg dioxine-TEQ/g ww lagen (zie Tabel 15). Leonards *et al.* (2000) hebben een uitgebreid onderzoek gedaan naar dioxines en dioxine-achtige PCBs in schaal en schelpdieren, zoetwatervis, zeevis en gekweekte vis afkomstig van verschillende locaties. In Figuur 5 zijn dioxinegehalten weergegeven per groep vis, gesorteerd naar de herkomst. Hieruit blijkt dat in zoetwatervis (snoekbaars en aal) de hoogste gehalten zijn aangetroffen. De hoogte van de gehalten van deze groep wordt sterk beïnvloed door de hoge gehalten in aal. Vis uit de Noordzee laat grote spreiding zien, maar alle monsters zijn (ruim) onder de norm van 4 pg dioxine-TEQ/g ww, hetgeen ook geldt voor vis uit de Atlantische Oceaan, Keltische zee, het kanaal, schaal en schelpdieren uit de Waddenzee en Oosterschelde, geïmporteerde vis en gekweekte vis (Leonards *et al.*, 2000). In Schotse haring zijn gehalten gevonden die de norm dicht benaderden (tot 3,96 pg dioxine TEQ/g ww) (Parsley *et al.*, 1998) terwijl ook de dioxine-achtige PCB gehalten hoog waren (tot 10,4 pg PCB-TEQ/g ww) t.o.v. de haring uit de Noordzee en het Kanaal (Leonards *et al.*, 2000).

In wilde aal dragen dioxine-achtige PCBs voor 84,4% (mediaan; range van 61-97%) bij aan de totale TEQ (van Leeuwen *et al.*, 2002), terwijl in andere vis de bijdrage 68,4% (mediaan; range 50-95%) bedraagt (Leonards *et al.*, 2000). Er vindt momenteel geen monitoring van dioxines en dioxine-achtige PCBs in vis en visserijproducten plaats.



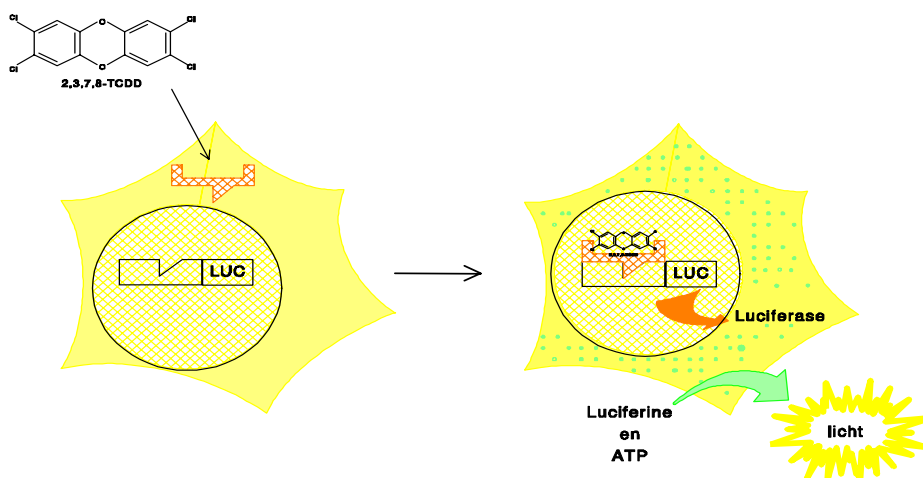
Figuur 5. Dioxinegehalten in diverse vis, gegroepeerd naar herkomst (WS=Wester-schelde, ES=Oosterschelde). Data afkomstig van (Leonards *et al.*, 2000).

Analyse

In veel landen worden de 17 individuele congenen waarvoor een TEF is vastgesteld, routinematig geanalyseerd in milieu-, voedsel- en veevoedermonsters. De gehalten van dioxines en furanen in monsters zijn een factor 100 – 10.000 lager dan de indicator PCBs, hetgeen een hoge gevoeligheid en lage detectielimiet vereist (Liem, 1999). De analytische procedure moet dermate selectief zijn dat het een onderscheid kan maken tussen aan de ene kant dioxines, furanen en dioxine-achtige PCBs en aan de andere kant een breed scala van andere eveneens geëxtraheerde en mogelijk interfererende componenten die in gehalten voorkomen van enkele ordes groter dan de te bepalen componenten (Liem, 1999).

De voorbehandeling, extractieprocedure en de verwijdering van lipiden van het extract is vergelijkbaar met de methoden voor PCBs. Het ruwe extract wordt op een koolstof of een PYE kolom (2-(1-pyrenyl)ethyl dimethylsilyl) gebracht waarbij de vlakke multi-ring componenten zoals non-ortho PCBs, PCDDs, PCDFs en andere vlakke componenten worden vastgehouden en worden gescheiden van de niet vlakke componenten (bv. de overige PCBs) (Hess *et al.*, 1995; Liem, 1999). Vervolgens worden de geïsoleerde congenen in het extract gescheiden met GC, waarbij gekozen kan worden voor diverse kolommen met verschillende polariteiten (e.g. DB-5, DB-17 and CP-Sil 88). Echter, op geen van de kolommen wordt volledige scheiding van alle congenen verkregen (Liem, 1999). Detectie en kwantificering wordt uitgevoerd met Hoge Resolutie-MS (HRMS), welke momenteel de enige techniek is die voldoende gevoeligheid en selectiviteit levert (Liem *et al.*, 1997). Kwantificering wordt veelal uitgevoerd met ¹³C-isotoop gelabelde analogen van de natieve componenten. Dit resulteert in een nauwkeurige kwantificering van de natieve congenen. De mono-ortho PCBs worden routinematig geanalyseerd met GC-ECD, tezamen met de niet-dioxine-achtige PCBs. Dit is reeds besproken in de vorige paragraaf.

Dioxines en aanverwante stoffen kunnen ook worden aangetoond m.b.v. bioassays. In eerste instantie werd daarbij vooral gebruik gemaakt van de EROD-assay die berust op de inductie van cytochroom P450 1A enzymen in gekweekte levercellen. De test is geoptimaliseerd door inbouw van een DNA vector waardoor de cellen in respons op de binding van dioxines aan de Ah-receptor en de binding van dit complex aan specifieke plaatsen in het DNA, overgaan tot de aanmaak van luciferase (Figuur 6).



Figuur 6 Principe achter de CALUX-bioassay. Dioxines binden aan de Ah-receptor, waarna het complex wordt getransporteerd naar de kern van de cel en bindt aan een specifiek stuk DNA. Als gevolg hiervan produceert de cel het eiwit luciferase waarvan de concentratie op eenvoudige wijze kan worden bepaald..

Deze zogenaamde CALUX-assay blijkt gevoelig genoeg om in kleine hoeveelheden monster de gehalten aan dioxines te kunnen schatten. Daarbij wordt gebruik gemaakt van een clean-up met zure silica kolommen, hetgeen de specificiteit van de test aanzienlijk verhoogt. Omdat de cellen ook reageren op andere Ah-receptor agonisten, is de test met name geschikt voor screening op verdachte monsters, en voor de identificatie van nieuwe dioxine-achtige verbindingen.

In 2000 is een Europees onderzoeksproject gestart (5e kaderprogramma, S,M&T-programma) met de naam DIAC (Dioxin analysis by using comprehensive gas chromatography) waarin de mogelijkheden worden onderzocht voor de scheiding van de complete groep van dioxines, furanen en dioxine-achtige PCBs met behulp van multidimensionele GC (MDGC of GCxGC) (Korytár *et al.*, 2002). Scheiding van (bijna) alle relevante congenen is mogelijk te zijn met deze methode (zie Figuur 7). In combinatie met ECD of Time of Flight MS (TOF-MS) detectie kan op deze wijze een goedkopere en eenvoudiger methode worden verkregen voor routinematige analyse van dioxines, furanen en dioxine-achtige PCBs in veevoeder en voedsel (inclusief vis).

Dioxine en PCB analyses worden routinematig uitgevoerd door verschillende laboratoria die vaak geaccrediteerd zijn voor deze analysemethode. Hoewel de methode erg complex is de reproduceerbaarheid van analyseresultaten van individuele congenen vaak erg goed (ca. 5%) hetgeen voornamelijk te danken is aan het gebruik van isotoop gelabelde verbindingen (Liem *et al.*, 1997). De overeenstemming van resultaten wordt internationaal getest in ringtesten (zoals bv. QUASIMEME en Folkehelsa). De overeenstemming voor individuele congenen, uitgedrukt als relatieve standaard deviatie (RSD) varieert van 30-200%, waarbij OCDD als lastigste congener de minste nauwkeurigheid liet zien (Lindström *et al.*, 2000).

Momenteel zijn er vijf, op vis(olie) gebaseerde CRMs beschikbaar in de Verenigde Staten (de Boer *et al.*, 2001e). Echter, geen van de beschikbare materialen is gecertificeerd voor de complete WHO set van 17 dioxines en furanen en 12 dioxine-achtige PCBs. Het eerder genoemde DIFFERENCE project onderzoekt de mogelijkheden van de productie en certificering van de gehele WHO set en de indicator PCBs in een vis, melk en varkensvleesmonster evenals een visolie en veevoedermonster.

Tabel 14. Gehalten PCDDs, PCDFs en dioxine-achtige PCBs in biota gemeten met GC-HRMS (ng TEQ/kg ww)

Land	Jaar	Species	WHO / I	PCDD/F	PCB	Som	Referenties
Denemarken	1995-99	Diversen	I	0,01-1,64			(SCOOP, 2000)*
Finland		Forel, kweek		0,74	1,49		
Italië		Diversen		0,1-0,86			
Noorwegen		Krab		10,2			
Zweden		Diversen		0,13-7,04**	0,23-9,12**		
UK		Diversen		0,03-2,10	0,07-6,24		
Nederland	2001	Aal, wild	WHO	0,2-7,9	0,7-44	0,9-52	(van Leeuwen <i>et al.</i> , 2002)
		Aal, kweek		0,9-3,3	2,8-7,7	4,0-11	
		Aal, import		0,2-2,9	0,3-7,1	0,5-9,8	
Nederland	2000	Aal	WHO	2,7-6,9			(de Vries, 2000)
Noordzee	2000	Diversen	WHO	0,07-2,1	0,17-3,9	0,2-5,7	(Leonards <i>et al.</i> , 2000)
Nederland, IJsselmeer		Aal		1,4-3,9	7,3-18,6	8,7-36,7	
		Aal, kweek***		0,7-2,5	3,1-8,2	3,9-10,7	
		Snoekbaars		0,8-1,5	1,8-4,0	2,7-5,5	
Schotland, Noorwegen		Zalm		1,1-1,4	2,0-2,9	3,3-4,3	
Italië		Tonijn		0,7	9,0	9,8	
Sri Lanka		Tonijn		0,01	0,02	0,03	
Schotland	1995-96	Kabeljauw, schelvis, schol, wijting	WHO	0,01-0,52	0,01-0,85	0,02-1,27	(Parsley <i>et al.</i> , 1998)
		Zalm		0,57-0,99	1,28-2,99	2,15-3,94	
		Makreel		0,14-1,70	0,34-6,03	0,48-7,49	
		Haring		0,34-3,76	0,46-10,4	6,80-13,8	
Italië, Adriatische Zee	1997/98	Anchovis	I	0,23-0,47			(Bayarri <i>et al.</i> , 2001)
		Inktvis		0,12-0,25			
		Mossel		0,11-0,24			
		Noorse kreeft		0,09-0,14			
		Makreel		0,59-1,07			
		Rode mul		0,37-0,56			
		Strandgaper		0,07-0,13			
Korea, hoofd riviersysteem	1999-00	Kruiskarper		ND-4,1	-	-	(Jeong <i>et al.</i> , 2001)
		Elrits		ND-1,1			
Korea, vismarkt	1999	Diversen		0,01-0,58	-	-	(Ok <i>et al.</i> , 2001)
Korea, belangrijke steden	2000?	Diverse zout-zoetwater soorten en schaaldieren	WHO	0,001-2,94	0,001-6,704	-	(Choi <i>et al.</i> , 2001)
Japan, Tokyo baai	1995	Diverse vis	I	0,32-2,07			(Sakurai <i>et al.</i> , 2000)
		Japane kokkel		3,56			
		Krab		2,56			

* Nationale gemiddelde concentraties uit 1995-1999 data

** Hoge gehalten afkomstig van Baltische zalm

*** Twee monster uit Italië en twee monsters uit Nederland

Figuur 7. Scheiding van een mengsel van PCBs, dioxines en furanen met multidimensionele GC (GCXGC- μ ECD). Dioxines en furanen zijn aangegeven met pijlen (Korytár et al., 2002).

Tabel 15. Schatting van totaal-TEQ gehalten met CALUX en dioxine-TEQ gehalten in monsters paling bepaald met GC-HRMS (ng TEQ/kg ww)

Land	Jaar	Species	Totaal-TEQ		PCDD/F-TEQ	Referenties
			CALUX	GC/MS		
Nederland	2001	Wilde aal	1-61	1-52	0,2-7,9	(van Leeuwen <i>et al.</i> , 2002)
		Kweekaal	2-21	4-11	0,9-3,3	
		Import aal	0-20	1-10	0,2-2,9	
Nederland n=112	2001	Wilde aal	0-49	6-68	1,4-5,8	(de Vries, 2002)*
		Kweekaal	1-21	nb	nb	
		Aal, herkomst onbekend	1-46	21-50	3,2-7,7	
		Import	0-20	Nb	nb	
Nederland n=154	2000	Wilde aal	0-73	5-57	1,2-8,2	(de Vries, 2001, Hoogenboom <i>et al.</i> 2003)**
		Kweekaal	1-45	7-39	2,2-6,2	

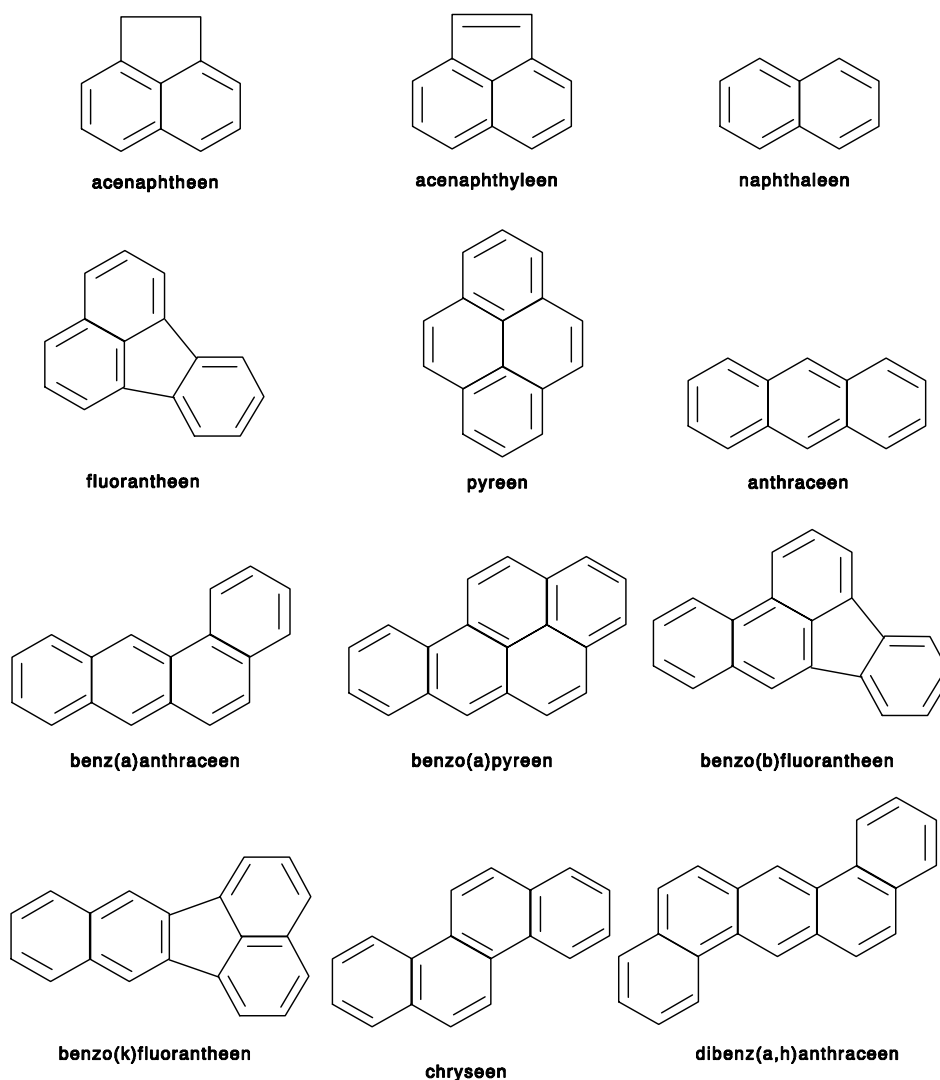
* nb: niet met GC/MS bepaald: alleen in de monsters met een hoog CALUX-sigitaal (indicatief voor meer dan 40 ng TEQ/kg ww) en een beperkt aantal lagere monsters zijn dioxine- en PCB gehalten bepaald met GC-HRMS.

** nb: niet met GC/MS bepaald: alleen in de monsters met een hoog CALUX-sigitaal (indicatief voor meer dan 20 ng TEQ/kg ww) zijn dioxine- en PCB gehalten bepaald met GC-HRMS.

7 POLYAROMATISCHE KOOLWATERSTOFFEN

Samenvatting

Polyaromatische koolwaterstoffen (PAKs) worden gevormd in verbrandingsprocessen en komen voor in fossiele brandstoffen. Ze komen tijdens en na het gebruik van deze brandstoffen in het milieu terecht. Deze deels carcinogene verbindingen zijn met name aangetroffen in schaal- en schelpdieren. In tegenstelling tot vissen zijn zij niet in staat de PAKs af te breken. Omdat de huidige data verouderd zijn wordt een beperkte survey naar gehalten in schaal- en schelpdieren afkomstig uit de Waddenzee, de Oosterschelde en de import aangeraden. Het is eveneens van belang om na te gaan in hoeverre deze visserijproducten bijdragen aan de totale blootstelling aan PAKs. Diverse kwalitatief goede analysemethodes zijn beschikbaar evenals diverse middelen voor kwaliteitscontrole.



Figuur 8. Structuurformules van een aantal polyaromatische koolwaterstoffen.

Productie en gebruik

De polyaromatische koolwaterstoffen zijn een groep van verbindingen die bestaan uit een aantal benzeenringen (Figuur 8) en die o.a. gevormd worden bij verbrandingsprocessen. De meest bekende vertegenwoordiger is het benzo(a)pyreen, dat normaal gesproken slechts een klein deel uitmaakt van het totale mengsel, waarin stoffen als pyreen, fluoreen en phenanthreen de bulk uitmaken. Anders dan met bijvoorbeeld PCBs of gebromeerde vlamvertragers zijn of worden PAKs niet rechtstreeks geproduceerd met een bepaald gebruik als doelstelling. PAKs komen voor in fossiele brandstoffen zoals ruwe olie en zwarte kool en de hiervan afgeleide producten zoals benzine. PAKs komen in het milieu door gebruik van deze producten, ongelukken met deze producten of door gebruik van houtbeschermingsproducten (creosoot) (Anon., 1993).

Bioaccumulatie.

De octanol-water coëfficiënt (Log Kow) van PAKs loopt op van ca. 2 tot 7 (neemt toe met een toenemend aantal gefuseerde ringen), hetgeen een gemiddelde tot sterke bioaccumulatie suggereert (de Maagd *et al.*, 1998; Ferreira, 2001). Ongewervelden zoals mosselen en garnalen accumuleren PAKs en daarom worden deze organismen vaak gebruikt als biomonitor (Hendriks *et al.*, 1998). PAKs accumuleren niet in andere vis (gewervelden) omdat deze in staat zijn om deze stoffen te metaboliseren, gevolgd door uitscheiding van de metabolieten (Baussant *et al.*, 2001). Daardoor kunnen PAKs alleen tot enkele dagen ná besmetting door een olieverontreiniging worden aangetroffen. Daarnaast kan vis gecontamineerd worden met PAKs wanneer het na de vangst gerookt wordt (Karl and Leinemann, 1996).

Toxiciteit

Net als dioxines kunnen een aantal van deze stoffen binden aan de Ah-receptor, resulterend in de inductie van o.a. cytochroom P450 1A enzymen. Van benzo(a)pyreen is bovendien duidelijk de carcinogeniteit vastgesteld, en deze stof is ook in tal van zogenaamde mutageniteits en genotoxiciteitstesten positief bevonden. Daarbij speelt het metabolisme een grote rol, omdat dit leidt tot de vorming van metabolieten zoals het zogenaamde (7R,8S)diol-(9S,10R)epoxide, die verantwoordelijk wordt gehouden voor de covalente binding aan het DNA en de mutaties in het DNA. Daarnaast lijken ook de activatie van genen via de Ah-receptor en de vorming van zuurstofradicalen een rol te spelen bij de carcinogene effecten van deze stof.

Ook 13 andere PAKs veroorzaken bij proefdieren tumoren, met name op de huid. De carcinogeniteit na orale blootstelling is slechts voor benzo(a)pyreen, dibenz[a,h]anthraceen en benz[a]anthraceen vastgesteld. Daarnaast hebben Culp *et al.* (1998) de orale carcinogeniteit van een koolteermengsel onderzocht bij muizen, waarbij tumoren in de voormaag, lever, dunne darm en longen werden aangetroffen.

Uit deze studies blijkt dat er bij blootstelling in de praktijk sprake is van een gecombineerde werking. Daarom ligt het voor de hand om ook bij deze groep stoffen een TEF-principe te hanteren om de gehalten van de verschillende stoffen te kunnen sommeren. Alhoewel ook hier de binding aan de Ah-receptor gebruikt zou kunnen worden als basis, wordt er in de praktijk gekozen voor de carcinogene potentie van de stoffen. In het verleden zijn door diverse onderzoekers voorstellen gedaan voor TEFs, maar tot dusver worden deze niet officieel gehanteerd. Op basis van deze eerdere voorstellen zijn door een Belgisch-Nederlandse werkgroep opnieuw TEF-waarden voorgesteld (zie Tabel 16). Een belangrijk nadeel is dat de inschatting van TEF-waarden vooral berust op huidtumoren, waardoor zij minder relevant kunnen zijn voor orale blootstelling.

Tabel 16. Lijst met voorgestelde TEF waarden voor polycyclische aromatische koolwaterstoffen

Stof	Voorgestelde TEF
benzo(a)pyreen	1
dibenzo(a,h)anthraceen	1
benzo(a)anthraceen	0,1
benzo(b)fluorantheen	0,1
benzo(k)fluorantheen	0,1
indeno(1,2,3-c,d)pyreen	0,1
chryseen	0,01
acenaphtyleen	0,01
fluorantheen	0,01
acenaphteen	0,001
phenanthreen	0,001
pyreen	0,001

Recent heeft ook de SCF de mogelijkheden voor TEFs onderzocht (SCF, 2002). Zij komt daarbij tot de conclusie dat er onvoldoende onderbouwing is voor het additieve karakter van de carcinogene effecten en daarmee voor het hanteren van TEFs. Op basis van eerder genoemde dierproeven blijkt dat het effect van mengsesl zo'n 2-5 maal hoger ligt dan op basis van benzo(a)pyreen verwacht kan worden. Omdat er een redelijke verhouding is tussen de gehalten aan benzo(a)pyreen en andere carcinogene PAKs in voedingsmiddelen, stelt zij daarom voor om benzo(a)pyreen als indicatorstof te gebruiken en het gehalte daarvan met een factor 10 te vermenigvuldigen om te compenseren voor de effecten van andere carcinogene componenten.

Normstelling

Er zijn geen blootstellingsnormen voor PAKs. Dit komt mede doordat de tot dusver gepubliceerde carcinogeniteitsstudies ongeschikt zijn voor een kwantitatieve risicoevaluatie. Om die reden is er door het RIVM recent een orale chronische studie uitgevoerd met benzo(a)pyreen bij ratten (Kroese *et al.* 2001). Een voorlopig afgeleide norm, bereikt door lineaire extrapolatie en gebaseerd op 1 extra geval van kanker per miljoen mensen bij levenslange blootstelling komt neer op 5 ng/kg lichaamsgewicht per dag. Ook de SCF komt tot een dergelijke veilige dosis. Wanneer echter rekening wordt gehouden met de bijdrage van andere PAKs aan de carcinogene effecten (zie boven), dan zou de norm voor BaP alleen op 0,5 pg TEQ/kg lg/dag komen te liggen. Tegelijkertijd stelt de SCF dat de blootstelling aan dit soort stoffen zo laag mogelijk moet zijn (SCF, 2002). Om die reden is geen voorstel gedaan voor een TDI.

Er zijn geen officiële normen voor voedingsmiddelen. Wel hanteert de industrie voor vetten en oliën bestemd voor humane consumptie richtwaarden van 1, 5 en 25 µg/kg voor respectievelijk benzo(a)pyreen, zware PAKs en totaal PAKs. Vanuit de eerder genoemde Belgisch-Nederlandse werkgroep is voor vetten en oliën voor diervoeders een norm van 50 µg BaPEq/kg voorgesteld, naast een actiegrens van 15 µg BaPEq/kg, waarbij de in Tabel 16 genoemde TEF waarden worden gehanteerd.

Gehaltes in vis

Vissen (gewervelden) kunnen PAKs metaboliseren en uitscheiden, waardoor PAKs in vis geen problemen opleveren voor de volksgezondheid. Ongewervelde dieren zoals mosselen en garnalen metaboliseren PAKs niet of nauwelijks en accumuleren daarom PAKs. Er zijn geen recente data van PAKs in Nederlandse mosselen, maar data van 1991 van het LAC programma (zie Tabel 17) laten gehalten zien van <0,1 tot 14 µg/kg ww. Gehaltes in de Nederlandse mosselmonsters gedurende 1988-1991 zijn voor sommige PAKs flink afgenomen (b.v. benzo[a]pyreen), terwijl voor andere PAKs gehalten nauwelijks afnamen of zelfs stegen. Voor de garnaalmonsters zijn nauwelijks veranderingen waargenomen. Gehaltes uit de Middellandse Zee zijn erg hoog, maar uitgedrukt op natgewicht basis liggen ze in dezelfde orde van grootte of iets hoger dan de Nederlandse waarnemingen (uitgaande van 10% droge stof).

Wanneer de gehalten op BaP-TEQ basis worden uitgedrukt dan lopen de Nederlandse monsters uiteen van 0,02 (lowerbound) tot 3,3 (upperbound) µg/kg ww. Wanneer 100 gram mosselen wordt geconsumeerd met een gehalte van 3,3 µg BaP-TEQ/kg ww door een persoon van 70 kg, dan komt dit neer op een belasting van 4,7 ng BaP-TEQ/kg lichaamsgewicht, hetgeen dichtbij de eerdergenoemde voorlopige RIVM norm van 5 ng/kg lichaamsgewicht per dag ligt. Hierbij is geen rekening gehouden met achtergrondblootstelling. De door de SCF voorgestelde 10voudige BaP concentratie ligt hoger dan de BaP-TEQ (lowerbound en meestal ook upperbound) en lijkt daarom een goede manier om te compenseren voor andere carcinogene componenten. De SCF concludeert dat de bijdrage van vis- en visproducten aan de totale inname aan PAKs klein is (SCF, 2002), mogelijk met uitzondering van liefhebbers.

Analyse

De analyse van PAKs is, in vergelijking met andere organische microverontreinigingen zoals PCBs, redelijk eenvoudig. Meestal begint de analyse met een verzeping van het monster met alcoholische loog, gevolgd door een extractie met organisch oplosmiddel (Baumard *et al.*, 1998; Kelly *et al.*, 2000). Het extract wordt verder opgezuiverd door aluminiumoxide, silicagel of aminosilaan chromatografie (Baumard *et al.*, 1998; Kelly *et al.*, 2000; Piccardo *et al.*, 2001). Het opgeschoonde extract wordt geanalyseerd door HPLC met behulp van speciale PAK analytische kolommen (met op pi-pi interacties gebaseerd chromatografie) en fluorescentie detectie (Kelly *et al.*, 2000; Piccardo *et al.*, 2001). Anderzijds is GC-EI-MS een opkomende techniek waarbij apolaire kolommen zoals HP-5 of CP-Sil 5 gebruikt worden (Baumard *et al.*, 1998; Kelly *et al.*, 2000; Baussant *et al.*, 2001). GC-MS heeft specifieke voordelen dat het niet fluorescente PAKs kan detecteren waarvan de analyse met HPLC-fluorescentie niet mogelijk is. Omdat HPLC enkele andere PAKs kan analyseren die met GC niet mogelijk zijn, zijn beide technieken complementair aan elkaar. Gedeutereerde PAKs kunnen gebruikt worden als interne standaarden tijdens GC-MS en HPLC kwantificering en zijn commercieel verkrijgbaar (Kelly *et al.*, 2000).

PAKs worden routinematig geanalyseerd in verschillende laboratoria en QA levert geen problemen op. Gecertificeerde referentiematerialen (CRMs) zijn voorhanden, maar slechts voor een selectie van PAKs (de Boer *et al.*, 2001e). Momenteel wordt een EU onderzoeksproject uitgevoerd (BROC) waarin de productie en certificering van een brede selectie PAKs (inclusief gealkyleerde PAKs) wordt geëvalueerd. In het kader van QUASIMEME worden jaarlijks internationale ringonderzoeken georganiseerd. Zo'n 67% van alle aangeleverde data van afgelopen jaren voldeden aan de criteria voor bevredigende resultaten (Law *et al.*, 2000).

Tabel 17. Gehalten PAKs in biota (µg/kg)

Land	Lokatie	Jaar	Species	BaP ¹	DahA	BaA	BbF	BkF	IP	Ch	Fluo	P	Py	BaP-TEQ	BaP-TEQ	ww	Referenties	
																/dw		
"TEF"				1	1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,01	0,01	0,001	0,001	UB ³	LB ⁴			
Nederland	Oosterschelde	1988	Mossel	1,1	<1	4,3	5,2	1,4	0,7	2	14		10	3,3	2,4	ww	LAC, 1988	
		1989		0,9	<1	2	4,3	1,2	0,6	2	10		8	2,8	1,8		LAC, 1989	
		1990		0,8	<1	2,2	4,2	1,2	1	4	11		8	2,8	1,8		LAC, 1990	
		1991		0,6	<1	1,2	4,7	1,2	1,1	1,9	6,4		6,8	2,5	1,5		LAC, 1991	
	Westelijke Waddenzee/ IJmond	1988	Garnaal	0,1	<1	0,6	0,5-0,6	0,2	<0,5	<2	3,4-5,2			<5	1,3	0,3		LAC, 1988
		1989		<0,1	<1	<0,5	0,3	<0,1	<0,5	<2	1,6-2			<5	1,3	0,05		LAC, 1989
		1990		<0,1	<1	<0,5	<0,2	<0,1	<0,5	<2	1,9-2,1			<5	1,3	0,02		LAC, 1990
	1991		<0,1	<1	<0,5	0,2-0,4	<0,1	<0,5	<2	1,4-1,9			<5- 5,1	1,3	0,06		LAC, 1991	
Italië	Middellandse Zee	1999	Mossel	7-127		5,7- 250	12-218	14-98		19-262	67-924	21- 436	29- 351	11,1-196	11,1-196	dw	Piccardo <i>et al.</i> , 2001	
Frankrijk	Middellandse Zee	1995	Mossel	0,2- 9,7	0,24- 2,9 ⁵	0,11- 16	2-39 ⁶		0,62 7,5	3,6- 142	1,2-20	7,4-86	1,2- 53	0,77- 20,6	0,77- 20,6	dw	Baumard <i>et al.</i> , 1998	

¹BaP: benzo(a)pyreen, DahA: dibenzo(a,h)anthraceen, BaA: benzo(a)anthraceen, BbF: benzo(b)fluoranteen, BkF: benzo(k)fluoranteen, IP: indeno(1,2,3-c,d)pyreen, Ch: chryseen, Fluo: fluoranteen, P: phenanthreen, Py: pyreen

²TEF factor (zie Tabel 16)

³ UB: upperbound waarden

⁴ LB: lowerbound waarden

⁵ Inclusief dibenzo[a,c]antracene

⁶ Inclusief benzo[j]fluoranteen en benzo[k]fluoranteen

8 POLYBROOMDIPHENYLETERS EN ANDERE GEBROMEERDE VLAMVERTRAGERS

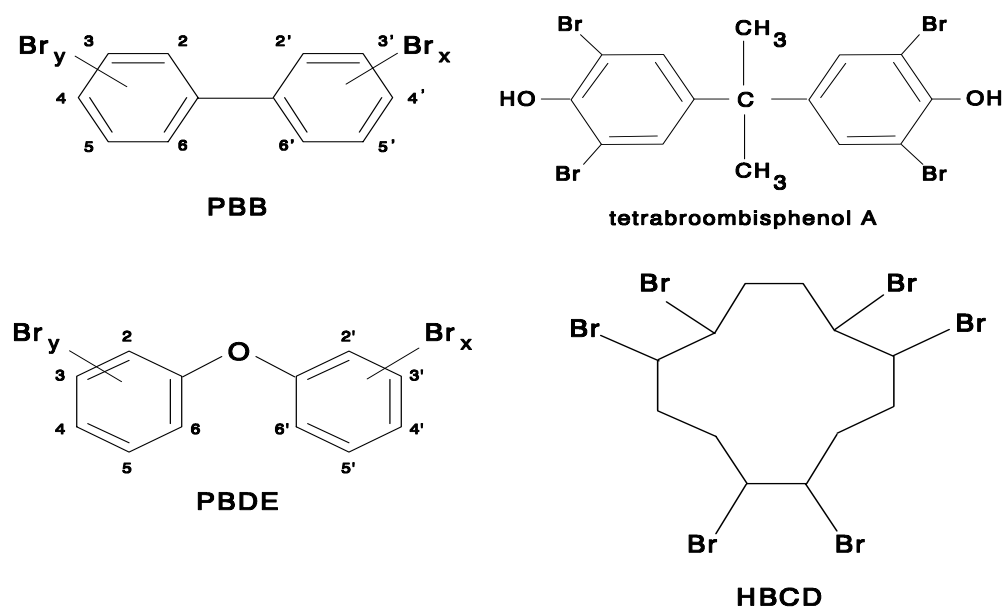
Samenvatting

Diverse gebromeerde vlamvertragers (BFRs) worden in grote hoeveelheden geproduceerd. Tijdens productie, gebruik en na gebruik van BFR houdende materialen komen de BFRs in het milieu terecht. De BFRs zijn meestal lipofiel en hoge gehalten (tot 110 µg/kg in Nederlandse aal) zijn aangetroffen in vis. De gehalten van gebromeerde vlamvertragers (polybroomdifenylethers (PBDEs), hexabroom-cyclododecaan (HBCD) en tetrabroombisphenol-A (TBBP-A)) zijn vergelijkbaar met die van de PCBs. Hoewel de gehalten van de meeste PBDEs dalende zijn, is de accumulatie van met name BDE-209 in het milieu een punt van zorg, omdat onvoldoende duidelijk is of deze verbinding kan worden afgebroken in lager gebromeerde PBDEs.

Van BDE 209 is vastgesteld dat deze tot gedragseffecten kan leiden terwijl voor de lagere BDEs en TBBP-A effecten als embryotoxiciteit, leverenzyminductie, oestrogene effecten, neurotoxische effecten evenals effecten op de schildklierhormoonhuishouding zijn vastgesteld. HBCD heeft met name effecten op het levergewicht en de schildklier, maar specifieke studies naar het mechanisme ontbreken. Tot dusver zijn er echter geen blootstellings- en productnormen vastgesteld voor vlamvertragers.

Een toenemend aantal laboratoria analyseert BFRs. Goede analysemethoden zijn bekend maar enkele kritische stappen moeten goed uitgevoerd worden om de kwaliteit van de resultaten te verbeteren. Een toenemend aantal middelen voor kwaliteitsborging komt beschikbaar.

BDE 47 en BDE 99 gehalten in paling zijn gedurende de laatste twee decenia gedaald, parallel aan de afgenomen productie. De productie van HBCD en TBBP-A zijn daarentegen toegenomen maar bij gebrek aan data is het niet duidelijk welke gehalten op verschillende zoetwaterlocaties en in zeevis kunnen worden verwacht. Derhalve wordt monitoring aanbevolen om een duidelijk beeld te krijgen van deze stoffen in de vis die op de Nederlandse markt verschijnt.



Figuur 9. Structuren van de gebromeerde vlamvertragers, polybroombifenyleen (PBBs), polybroomdifenylethers (PBDEs), tetrabroombisphenol A (TBBP-A) en hexabromocyclododecaan (HBCD).

Productie en gebruik

Vlamvertragers zijn chemicaliën die worden toegevoegd aan polymeren, gebruikt in materialen zoals textiel, verf, elektrische en elektronische apparaten, auto's en vliegtuigen, om brand te voorkomen (Brinkman *et al.*, 1976). De WHO publiceerde in 1997 een lijst met gebromeerde vlamvertragers (BFRs) die in gebruik waren of zijn voor een verscheidenheid aan toepassingen waaronder textiel, polymeren, schuim, coatings en harsen (Jansson, 2001). Van de 62 gepubliceerde componenten zijn 11 componenten bestempeld als BFRs die in grote volumes worden geproduceerd, waaronder polygebromeerde difenylethers (penta- octa- and deca-BDE), hexabromo-cyclododecaan (HBCD), tetrabromobisfenol A (TBBP-A), broomfenolen (di-, tri- en penta) en tetrabroomftalaat anhydride. (Jansson, 2001). De productie van de drie hieronder genoemde BFRs vormen het grootste deel van de productie (Bergman *et al.*, 2001): TBBP-A en afgeleiden: 120,000 ton/jaar, Penta- octa- en deca BDE: 8.500, 3.800 and 55.000 ton/jaar, HBCD of HBCDD: 16.000 ton/jaar.

PBDEs worden geproduceerd in Nederland, Frankrijk, Groot Brittanië, de Verenigde Staten en Japan (de Boer, 2000). De belangrijkste producten zijn penta-, octa- en deca-gebromeerde BDE. De penta-mix bestaat voornamelijk uit tetra- en penta-BDEs, de octa-mix uit hepta- en octa-BDEs en de deca-mix uit 97% deca-PBE (de Boer *et al.*, 2001a). Gebromeerde vlamvertragers worden toegevoegd aan producten in percentages van 10-20%. Zo bevat polyurethaan schuim, gebruikt in b.v. stoelkussens in de Verenigde Staten, gewoonlijk 10-30% penta-BDEs (Betts, 2001). TBBP-A wordt gebruikt als een additief tot 10% in b.v. harsen en elektronische apparaten (circuit boards), alhoewel in het laatste geval de TBBP-A covalent gebonden is aan de epoxy-hars (WHO, 1995).

Het gebruik van penta-BDEs wordt verboden in de Europese Unie in 2003 (Betts, 2001). De deca-BDEs worden nog steeds geproduceerd, zelfs in toenemende hoeveelheden. In tegenstelling tot andere contaminanten zoals PCBs en sommige OCP's wordt het milieu dus nog steeds en in toenemende mate belast met PBDEs. Polygebromeerde biphenylen (PBBs) worden niet meer gebruikt en de productie is gestopt sinds eind 1970, met een uitzondering voor deca-BB, waarvan nog een paar honderd ton werd geproduceerd tot in 2000 (de Boer, 2000a).

Bioaccumulatie.

PBDEs zijn erg lipofiel met octanol/water coëfficiënten (Log Kow) van 5,9 voor tetraBDE tot 10 voor deca-BDE. Ze hebben daardoor de potentie tot bioaccumulatie (de Boer, 2000; Geyer *et al.*, 2000). Er zijn erg weinig data beschikbaar over de bioconcentratiefactoren, maar door de fysische eigenschappen en de hoge concentraties geobserveerd in voedselketen- en mariene zoogdier-studies is het gerechtvaardigd te veronderstellen dat PBDEs sterk bioaccumuleren (de Boer *et al.*, 1998; Zegers *et al.*, 2001). Deca-BDE wordt nauwelijks aangetroffen in vis hetgeen mogelijk wordt veroorzaakt door het super-hydrofobe karakter van deze stof waardoor het snel bindt aan sediment en organische deeltjes en het vrijkomen in water wordt geremd. Dit resulteert in een zeer beperkte biobeschikbaarheid voor aquatische organismen (Geyer *et al.*, 2000).

PBBs en TBBP-A hebben respectievelijk Log Kow waarden van 4,5-8,3 (Geyer *et al.*, 2000) en 4,5-5,3 (WHO, 1995). Bergman en Örn rapporteerden dat TBBP-A een niet-sterk bioaccumulerende component is, terwijl HBCD persistent en bioaccumulerend is (Bergman *et al.*, 2001).

Toxiciteit

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de toxiciteit van PBDEs (Darnerud *et al.*, 2001). De decabroomverbinding is uitvoerig getest en is niet mutageen en genotoxisch (Hardy,

2002). Wel zijn er zwakke aanwijzingen voor levertumoren in mannelijke muizen. Op basis van hun niet-planaire structuur lijkt het onwaarschijnlijk dat deze stoffen kunnen binden aan de Ah-receptor en daarmee dus een dioxine-achtige werking hebben; mogelijk zijn bepaalde verontreinigingen zoals broomdioxines verantwoordelijk voor de gerapporteerde effecten van PBDEs en mengsels op cytochroom P450 1A gehalten en de CALUX-assay (Meerts *et al.* 1998, Brown *et al.* 2001). Dit wordt bevestigd door een recente studie van Peters *et al.* (2003), die een studie uitvoerden met een zeer zuivere standaard. Op basis van de beperkte studies naar de toxiciteit van broomdioxines kan geconcludeerd worden dat die vergelijkbaar is aan de gechloroerde congenere (Birnbaum *et al.* 2003).

Er zijn aanwijzingen voor een verhoogde gevoeligheid van de foetus, o.a. resulterend in gedragsstoornissen die pas op latere leeftijd zichtbaar worden. Net als bij PCBs leidt blootstelling van jonge muizen aan BDE-99 (0,8 en 12 mg/kg lg/dag) tot verminderd leergedrag en gedragsafwijkingen op latere leeftijd (Eriksson *et al.* 2001a). Vergelijkbare effecten, maar in mindere mate, werden waargenomen voor BDE-47, terwijl TBBP-A geen zichtbare effecten gaf. Ook voor BDE-209 zijn effecten op het gedrag bij muizen waargenomen (Eriksson *et al.* 2001b).

Evenals bepaalde niet-dioxine-achtige PCBs lijken PBDEs de homeostatis van schildklierhormonen te kunnen beïnvloeden. Daarbij lijken met name hydroxymetabolieten een rol te spelen (Meerts *et al.* 2000). De LOAEL voor penta-BDE voor effecten op schildklierhormonen ligt rond de 1 mg/kg lg/dag, waaruit via extrapolatie een NOAEL van 0,1 mg/kg lg kan worden afgeleid. Darnerud *et al.* (2001) schatten de veiligheidsmarge tussen de gemiddelde huidige blootstelling in Zweden (51 ng/dag) en deze LOAEL als vrij groot in (10^6), maar sluiten niet uit dat er factoren zijn, waaronder liefhebbersconsumptie, die deze marge aanzienlijk kunnen verkleinen. Een vergelijkbare blootstelling werd geschat voor de Canadese, Zweedse, Britse en Spaanse bevolking, zijnde respectievelijk 44, 41, 91 en 90 ng/dag (Ryan en Patry 2001, Lind *et al.* 2002, Wijsekera *et al.* 2002, Bocio *et al.* 2003). Een recente studie schat de blootstelling van de Nederlandse bevolking in op 213 ng/day (Winter-Sorkina *et al.* 2003). In deze studies draagt vis in meer of mindere mate bij aan de inname. Een studie van de European Chemicals Bureau (ECB) komt uit op een hogere blootstelling, namelijk 0,24, 73 en 2 µg/kg lg/dag voor octa-, deca- en pentaBDE, waardoor de marge veel kleiner lijkt. Wenning (2002) komt tot een vergelijkbare blootstelling voor de octa- en penta-BDE, maar tot een 10x lagere blootstelling voor de decaBDE. In beide studies wordt echter uitgegaan van een zeer grote, via extrapolatie verkregen, bijdrage vanuit bepaalde volle grond groenten, die als onrealistisch wordt beschouwd. De verhoogde blootstelling van kinderen, deels via de moedermelk, verdient de aandacht, zeker gezien de mogelijk grotere gevoeligheid van deze leeftijdsgroep voor effecten op de hersenen. Binnen het nieuwe EU-project FIRE (start eind 2002) zal verder onderzoek worden verricht naar de toxiciteit van een aantal BFRs.

De toxiciteit van HBCD is uitgebreid onderzocht door de producerende firma's en samengevat in een rapport voor de EPA (ACC, 2001, Hardy, 1999). HBCD bestaat uit drie stereoisomeren (α , β , γ) die voor respectievelijk 6, 8 en 80% bijdragen. Bij ratten is sprake van een zeer intensief metabolisme en werd meer dan 86% van een radioactief gelabeld preparaat binnen 72 uur uitgescheiden. De alfa vorm blijft daarbij het meest achter in de weefsels. Het mengsel is niet mutageen en negatief de chromosoomabberratietest en in de micronucleus test met muizen. In een 18 maanden durende carcinogeniteitsstudie met muizen waren er geen aanwijzing voor carcinogene eigenschappen van het mengsel. In een nieuw type genotoxiciteitstest werd wel een verdubbeling van het aantal revertanten waargenomen, maar de betekenis hiervan is nog onduidelijk (Helleday *et al.* 1999). Bij ratten blootgesteld gedurende 28 of

90 dagen werden reversibele effecten waargenomen op de levergrootte. Ook waren er histologische afwijkingen in de lever en de schildklier, en een afname in de thyroxinegehalten (T4) in het bloed. De LOAEL ligt daarbij op 300 mg/kg lg/dag, de NOAEL op 100 mg/kg lg/dag. Deze effecten zouden veroorzaakt worden door inductie van leverenzymen, resulterend in een verhoogde afbraak van T4. Er zijn geen specifieke studies gerapporteerd over de betrokken enzymen en het onderliggende mechanisme. Blootstelling van ratten aan HBCD leidt niet effecten op de reproductie of de vrucht. Er zijn geen specifieke studies verricht naar leervermogen of immunotoxiciteit.

Recente studies naar de blootstelling van consumenten aan HBCD geven schattingen rond de 162 en 190 ng/dag voor respectievelijk Zweden (Lind *et al.* 2002) en Nederland (Winter-Sorkina *et al.* 2003). Dit wijst ook voor HBCD op een grote veiligheidsmarge met de eerder genoemde 100 mg/kg lg/dag.

Normstelling

Tot dusver zijn er geen blootstellings- of productnormen vastgesteld voor vlamvertragers.

Gehalten in vis

Alhoewel de gehalten van PBDEs in vis al sinds begin 1980 worden bepaald (de Boer *et al.*, 1993), komen pas sinds kort aanzienlijke hoeveelheden data beschikbaar (Christensen *et al.*, 2001; de Boer *et al.*, 2001b; Jacobs *et al.*, 2001; Nylund *et al.*, 2001; Schlabach *et al.*, 2001; Zegers *et al.*, 2001). Uit Tabel 18 wordt duidelijk dat in het algemeen de gehalten van tetra- en penta-BDEs hoger zijn dan die van de hoger gebromeerde BDEs. Gehalten van tetra-BDE (BDE 47) in zeevis variëren van lage $\mu\text{g}/\text{kg}$ waarden tot 43 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in zalm. Jacobs *et al.* (2001) bepaalden 9 BDE congenen in 13 monsters van gekweekte en wilde zalm (Schotse, Noorse, Ierse en Belgische markt) en vonden gehalten van 5,0 tot 43 $\mu\text{g}/\text{kg}$ filet BDE 47 in wilde zalm, terwijl gekweekte zalm wat lagere gehalten BDEs bevatte, te weten 3,1 tot 29,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ filet. BDE 47 domineerde het BDE profiel, variërend van 37 tot 100% van de totale hoeveelheid BDEs.

Gegevens over BDE 47 en 99 in verscheidene mariene en zoetwater vissen, geanalyseerd door de Boer en Dao (1993) laten gehalten zien tot 77 $\mu\text{g}/\text{kg}$ filet voor BDE 47 in (voornamelijk) mariene vis. Gehalten van BDE 47 in aal waren gewoonlijk lager dan 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, alhoewel aal uit bepaalde rivieren, bekend om hun verontreinigde karakter, gehalten van BDE 47 bevatten tot wel 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ filet. Deze waarden zijn vergelijkbaar met de gehalten aan PCB 138 en 153 in paling uit deze rivieren (de Boer *et al.*, 2000b). Schlabach *et al.* (2001) observeerden erg hoge gehalten van BDE 47 en 99, tot bijna 1 mg/kg filet, in tarbotlever monsters uit Noorse zoetwaters.

De Boer en Allchin (de Boer *et al.*, 2001b) stelden trends in de tijd vast voor PBDEs in aal uit het Haringvliet-Oost en observeerden afnemende gehalten BDE 47 in de tijdsspanne van 1997 tot 1999 (van circa 1200 tot circa 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vet) (Figuur 10). Tegelijkertijd werd ook in de sedimentmonsters uit het Haringvliet-Oost steeds minder BDE 47 gemeten (de Boer *et al.*, 2001b). De afname in aal is ook waargenomen in andere Nederlandse rivieren als de Rijn en Maas, BDE 99 gehalten waren rond de detectielimiet en soms zelfs helemaal niet detecteerbaar.

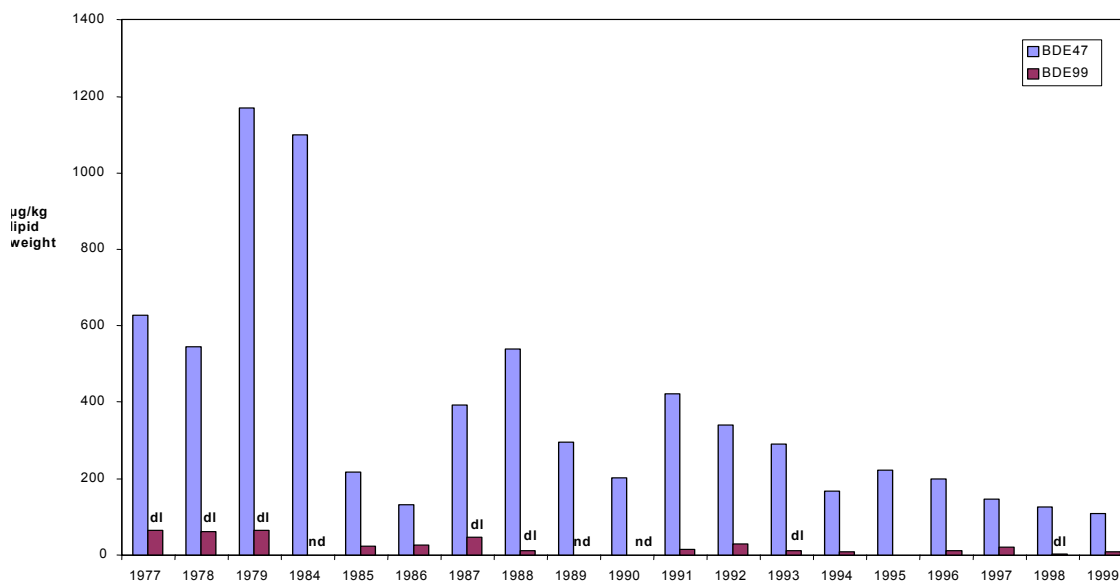
Deca-BDE concentraties nemen toe in sedimenten in Nederland. Erg hoge waarden tot wel 12 mg/kg organische koolstof zijn waargenomen in sediment uit de Westerschelde. Ofschoon deca-BDE niet of nauwelijks bioaccumuleert kan het van belang zijn als de component wordt afgebroken. Mogelijk afbraakroutes en patronen van deca-BDE moeten in detail bestudeerd worden, omdat zelfs een trage omzetting van deca-BDE tot lager gebromeerde BDEs grote

milieueffecten kan hebben. De lager gebromeerde BDEs vertonen namelijk wel een grote bioaccumulatie.

Trends van HBCD en (me-)TBBP-A gehalten zijn tot op heden nog niet vastgesteld hoewel dit, gegeven hun grote productievolume en wijdverspreide gebruik, wel belangrijk is.

Analyse

De analyse van PBDEs, PBBs, TBBP-A en HBCD in biota lijkt veel op de analysemethoden ontwikkeld voor andere gehalogeneerde biphenylen zoals PCBs. Het monster wordt gewoonlijk geëxtraheerd met organische oplosmiddelen, vet wordt verwijderd uit het extract door aluminium- of gel-permatie chromatografie en verdere opwerking wordt bereikt door behandeling met silica-gel en geconcentreerd zwavelzuur (de Boer *et al.*, 2001c). Gewoonlijk worden niet-polaire GC-kolommen gebruikt en hoewel soms de Electron Capture (EC) detector wordt gebruikt, worden de PBDEs gewoonlijk bepaald door Electronen Impact (EI-) of door Negatieve Chemische Ionisatie (NCI)-MS (de Boer *et al.*, 2001c). Deca-BDEs zijn gevoelig voor afbraak door UV-straling en door hitte in de GC-oven, daarom moeten maatregelen getroffen worden om verlies van deca-PBDEs tijdens de analyse te voorkomen (de Boer, 2000). De Boer *et al.* (2001) bepalen deca-BDEs afzonderlijk op een korte kolom (15 m) om de afbraak van deze hittelabiele component te minimaliseren door de kortere verblijftijd in de GC oven.



Figuur 10. Trends van BDE-47 en BDE-99 in aal uit de Haringvliet-Oost (de Boer *et al.*, 2001b), dl betekent detectielimiet

Bij de analyse van HBCD vereisen een paar kritische stappen extra aandacht: HBCD bestaat uit meerdere isomeren (α -, β -, and γ -HBCD) en een afwijkend elutiegedrag van de individuele isomeren tijdens silicabehandeling en GC-analyse wordt waargenomen. De individuele isomeren van HBCD kunnen gemeten worden met HPLC gekoppeld aan MS.

De analyse van me-TBBP-A kan gestoord worden door een kleine hoeveelheid water dat kan worden meegeëxtraheerd uit vis. Dit water moet verwijderd worden maar omdat TBBP-A gedeeltelijk gedissocieerd is en opgelost is in het water kan hierdoor TBBP-A verloren gaan.

Daarom moeten waterbevattende extracten eerst worden aangezuurd voordat het water wordt verwijderd met natriumsulfaat.

De PBDE analyse is operationeel in een beperkt aantal laboratoria wereldgijd, ofschoon dit aantal snel toeneemt door een verhoogde interesse in en bewustheid van de relevantie van dit soort klasse componenten. Het aantal beschikbare standaarden van de individuele congenere voor kalibratiedoeleinden stijgt evenzo. Tot op heden is er 1 internationale interlaboratorium-studie georganiseerd, welke een goede vergelijkbaarheid tussen de 18 deelnemende laboratoria liet zien voor BDE-47, maar een minder goede vergelijkbaarheid voor andere tri- tot hexa-BDEs. De vergelijkbaarheid voor deca-BDEs (BDE-209) was het minst goed (de Boer *et al.*, 2002b). Op dit moment wordt een tweede internationale interlaboratorium-studie georganiseerd voor PBDEs, HBCD, (me-)TBBP-A in vis en humane melk door QUASIMEME en het Bromine Science Environmental Forum (BSEF), resultaten worden verwacht in april 2002.

Tot nu toe zijn er geen Certified Reference Materials (CRM's) beschikbaar, maar in het kader van een Europees onderzoeksproject (BROC) is de productie van twee CRM's voor PBDEs gepland bestaande uit een visweefselmateriaal en een sedimentmateriaal.

Tabel 18. Gehalten PBDE's en HBCD in biota (µg/kg)

Land	Jaar	Species	BDE-47	BDE-99	BDE-100	BDE-153	BDE-154	TBBPA	Me-TBBPA	HBCD	lw/ww/dw	Referenties
Nederland	1999	Bot	0,6-20	<0,01-4,6		<0,02-<1					dw	(de Boer <i>et al.</i> , 2000b)
		Brasem, mossel	0,2-130	<0,01-<0,8		<0,9-4,1						
		Mossel	0,9-4,3	0,3-1,6		<0,1- <0,2						
		Driehoeksmossel	0,7-17	0,4-11		<0,1-1,5						
Nederland, diverse rivieren	1999	Aal						<0,1-0,2	<0,1-1,3	2,3-110	ww	(de Boer <i>et al.</i> , 2002a)
Westerschelde stroomgebied		Aal	3,1-4800	<0,1-230	1,4- hoog*	0,3-89	0,4-69	<0,1-2,6	<0,1-2,5	<0,4- 5500		
Noordzee		Wijting						<97-245	<9	<73	lw	
Nederland	1985-92	Diverse schaaldieren	<0,1-1,5	<0,1-<10							ww	(de Boer <i>et al.</i> , 1993a)
		Diverse vis	<0,1-77	<0,1-17								
		Aal	<0,5-240	0,47-21								
Groenland	?	Donderpad, lever	1,7-7,8								ww	
Zweden, Baltische Zee	2000?	Haring	5,8-21	1,2-8,0	1,1-3,9	0,16-1,2	0,23-1,2			4,3-36	lw	(Nylund <i>et al.</i> , 2001)
Noorwegen	?	Forel, Beekforel	0,06-8,3	0,04-8,0							ww	(Schlabach <i>et al.</i> , 2001)
		Tarbot, lever	9,7-1044	10,6-911							ww	
Schotland	1999	Zalm, wild en gekweekt	14,7-43,0	2,8-14,0	2,4-9,9	ND-1,3	ND-3,6				lw	(Jacobs <i>et al.</i> , 2001a)
Noorwegen			0,4	0,7	ND	ND	ND					
Ierland	2001	Wild en gekweekt	5,0-25,8	1,3-5,6	1,1-7,9	ND	ND-1,3					
			3,1-10,2	ND-1,6	ND-2,8	ND-0,2	ND					
Zweden, zoetwater**	1995	Snoek	40-2000	33-1600	9,3-1000					<50- 8000	lw	(Sellström <i>et al.</i> , 1998)

*: niet getalmatig weergegeven in rapport

** : vlakbij mogelijke puntbronnen (textielindustrie)

9 CHLOORPARAFFINES

Samenvatting

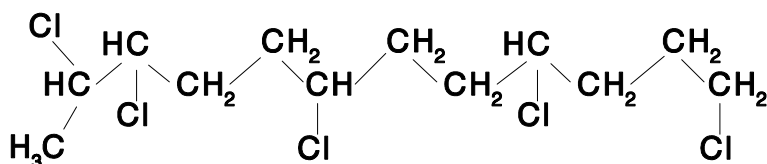
Chloorparaffines (PCAs) zijn sterk accumulerend (vergelijkbaar en sterker dan de PCBs, afhankelijk van de ketenlengte) in biota. Gehalten in vis in recente buitenlandse studies variëren van 82 (Atlantische Oceaan)-3700 (tarbotlever) $\mu\text{g}/\text{kg}$ lw. Er is geen Nederlandse data bekend.

Herhaalde blootstelling aan deze stoffen leidt bij proefdieren tot lever-, nier- en schildkliertoxiciteit waarbij de toxiciteit het grootst is bij de kortketenige, hoog gechloreerde verbindingen. Bij langdurige blootstelling resulteert dit in lever- en schildkliertumoren, maar de stoffen zijn niet genotoxisch. Door de WHO is daarom een chronische TDI vastgesteld van 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg/dag. Er zijn geen productnormen voor PCAs.

Het PCA mengsel is vele malen ingewikkelder dan b.v. het PCB mengsel, hetgeen nauwkeurige analyse moeilijk maakt vanwege vele mogelijke foutenbronnen. De QA middelen ter controle van de analyse zijn beperkt en ringonderzoeken of CRMs zijn niet structureel voorhanden. Data moeten daarom met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Op basis van de beperkte hoeveelheid data en de toxiciteit van deze stoffen lijkt er voldoende veiligheidsmarge te bestaan. Een beperkte inventariserende survey wordt echter aanbevolen.

Productie en gebruik

Chloorparaffines (aangeduid met PCAs) zijn mengsels van polygechloreerde lineaire alkanen die geproduceerd worden door reactie van chloor met paraffinefracties uit petroleumdistillaten. De lengte van de alkylketen varieert bij commerciële producten van C10 tot C30 en het chloridegehalte varieert tussen 40 en 70%. Ook de plaats van de chlooratomen aan de keten varieert. Er zijn meer dan 200 chloorparaffines commercieel geproduceerd. Op grond van de chemische structuur wordt een onderverdeling gemaakt in zes subgroepen aan de hand van de ketenlengte (kort C10-13, middellang C14-17 en lang C18-30) en het chloorgehalte (laag < 50% en hoog > 50%). Gechloreerde paraffines worden toegepast bij de productie van polyvinylchloride (PVC)-plastics, bij de metaalbewerking, als hoge druk smeermiddel en als vlamvertragers en additieven in plastics, verven en coatings (WHO/IPCS, 1996; Serrone *et al.*, 1987). In Nederland zijn voor zover bekend geen PCAs geproduceerd, maar de wereld productie in 1985 is geschat op 300.000 ton (Slooff *et al.*, 1992).



Figuur 11. Structuur van een chloorparaffine

Bioaccumulatie.

PCAs zijn erg persistent, maar een zekere mate van biodegradatie kan voorkomen (Muir *et al.*, 2000; Poremski *et al.*, 2001). PCAs zijn erg lipofiel, met log Kow's van 4,4-8,7, 5,5-9,0 and 7,9-12,7 voor de SCCA, MCCA en LCCAs, respectievelijk (Muir *et al.*, 2000; Poremski *et al.*, 2001). BCFs in marine mosselen bedragen 24.800-40.900, 2100-2900 en 200-1.200, respectievelijk

(Poremski *et al.*, 2001). In laboratoriumexperimenten is bioaccumulatie en biomagnificatie vastgesteld in regenboogforel (Fisk *et al.*, 2000). In deze studie is eveneens vastgesteld dat enige briotransformatie plaatsvindt en dat verwijdering optreedt met halfwaardetijden van 26-91 dagen.

Toxiciteit

Bij proefdieren is de acute orale toxiciteit van chloorparaffines gering. Blijkens beperkt onderzoek in proefdieren zijn bij herhaalde toediening de lever, nier en schildklier de belangrijkste doelwitorganen voor toxiciteit. De toxiciteit is het grootst bij de kortketenige, hoog gechloroerde verbindingen. Reproductietoxiciteit (schade aan de nakomelingen) is alleen gerapporteerd voor deze groep chloorparaffines. Er zijn geen aanwijzingen voor genotoxiciteit (DNA schade). Er zijn geen gegevens over de toxiciteit bij de mens na orale blootstelling (WHO/IPCS, 1996).

Door het "National Toxicology Programme" (NTP) in de Verenigde Staten zijn in 1986 toxiciteitstudies bij ratten en muizen uitgevoerd met twee chloorparaffines, namelijk een C12-verbinding met 60% chloor (C12; 60%) en een C23-verbinding met 43% chloor (C23; 43%) (Bucher *et al.*, 1987). Bij de C12; 60%-verbinding werd bij hoge doseringen lever- en niertoxiciteit gezien bij 13 weken blootstelling. In carcinogeniteitstudies met ratten en muizen resulteerde blootstelling aan de C12;60%-verbinding in een verhoogd voorkomen van lever- en schildkliertumoren (NTP, 1986a). Bij de C23; 43%-verbinding werd in de 13-weken studies bij hoge doseringen alleen bij de vrouwelijke ratten (niet bij muizen) een granulomateuze leverontsteking gezien. In het carcinogeniteitsonderzoek met deze verbinding werd bij vrouwelijk ratten een geringe toename van feochromocytomen in het bijniermerg en bij mannelijke muizen een duidelijke toename van maligne lymfomen gezien (NTP, 1986b).

Op grond van deze bevindingen heeft de "International Agency for Research on Cancer" (IARC) van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) in 1990 gechloroerde paraffines met een gemiddelde ketenlengte van C12 en een gemiddeld chloorgehalte van 60% geïnclassificeerd als mogelijk carcinogeen voor de mens. De gegevens waren ontoereikend om een conclusie te trekken ten aanzien van andere chloorparaffines (IARC, 1990).

In 1987 werd een serie toxiciteitstudies gepubliceerd met vier chloorparaffines, namelijk een kortketenige verbinding (C10-13; 58%), een middellange verbinding (C14-17; 52%) en twee langketenige verbindingen (C20-30; 43% en C22-26; 70%). Lever en nieren waren bij de rat de doelwitorganen voor toxiciteit. De kortketenige C10-13; 52% en de middellange C14-17; 52% verbindingen waren het meest toxisch. Deels wordt dit vermoedelijk veroorzaakt doordat de langketenige verbindingen minder goed via de darm worden opgenomen. Blootstelling gedurende 90 dagen aan de langketenige C20-30; 43% verbinding resulteerde alleen bij vrouwelijke ratten in multifocale granumomateuze hepatitis (Serrone *et al.*, 1987). In een 13-wekenstudie bij de rat met een middellang chloorparaffine (C14-17; 52%) werd lever-, nier- en schildkliertoxiciteit gezien (Poon *et al.*, 1995).

Normstelling

De WHO heeft voor kortketenige chloorparaffines een "Tolerable Daily Intake" (TDI) afgeleid van 100 µg/kg lg/dag op basis van een "No-Observed-Adverse-Effect-Level" (NOAEL) van 10 mg/kg lg/dag voor een toename van het relatief lever- en niergewicht en het voorkomen van lever- en schildklierhypertrofie in een 13-wekenstudie bij de rat en een veiligheidsfactor 100. Voor chronische blootstelling geeft de WHO een norm aan van 11 µg/kg lg/dag rekening houdend met de niet-genotoxisch carcinogene werking in proefdieren (WHO/IPCS, 1996).

De WHO heeft voor middellange chloorparaffines eveneens een TDI afgeleid van 100 µg/kg lg/dag op basis van een NOAEL van 10 mg/kg lg/dag voor een toename van het relatief lever- en niergewicht bij de rat en een veiligheidsfactor 100 (WHO/IPCS, 1996). Ook voor langketenige chloorparaffines heeft de WHO een TDI afgeleid van 100 µg/kg lg/dag op basis van een “Low-Observed-Adverse-Effect-Level” (LOAEL) van 100 mg/kg lg/dag voor een toename van het relatief levergewicht en het voorkomen van multifocale granulomateuze hepatitis bij de rat en een veiligheidsfactor 1000 (WHO/IPCS, 1996).

Gehalten in vis

De beschikbare data over PCA gehalten in vis zijn erg beperkt en betreft voornamelijk data van korte keten PCAs in vis (zie Tabel 19). Grofweg variëren gehalten van korte keten PCAs van ca. 100 tot 1700 µg/kg lw in visvlees. In de levers van tarbot uit Noorwegen zijn gehalten aangetroffen van 226 tot 3700 µg/kg lw. Er is geen informatie beschikbaar over gehalten van PCAs in het Nederlandse milieu en vis hetgeen een inschatting van de risico's voor de Nederlandse consument moeilijk maakt.

Wegens de beperkte data kunnen geen conclusies worden getrokken over contaminatie in relatie tot vissoort, vetgehalten en de locaties waar de vis gevangen is. Daarnaast moet data met grote voorzichtigheid behandeld worden vanwege het gebrek aan goede calibratiemogelijkheden en selectieve detectie.

Analyse

De analyse van PCAs is vergelijkbaar met de analyse van andere gehalogeneerde verontreinigingen. De analyse start met extractie van de lipide fractie (met daarin de PCAs), gevolgd door verwijdering van lipiden met GPC of oxidatie met geconcentreerd zwavelzuur (Muir *et al.*, 2000). Enkele auteurs, geciteerd in Muir *et al.* (2000), benadrukken geen aluminiumoxide clean-up te gebruiken omdat dit dehydrochlorering van de PCAs tot gevolg kan hebben hetgeen leidt tot gedeeltelijk uiteenvallen van de PCAs en derhalve een fout in de analyse. Technische PCA mengsels bestaan uit 10.000en congenere en het scheiden van alle individuele congenere met een enkele GC kolom is onmogelijk en waarschijnlijk evenmin mogelijk met multidimensionele GC. Daarom zijn er methodes ontwikkeld die de som van korte, midden en lange keten PCAs bepalen, gebaseerd op vergelijking met een van de technische mengsels (Muir *et al.*, 2000). Als technische mengsels worden gebruikt die niet overeenkomen met het patroon in het monster, dan reduceert dit de kwaliteit van de data (Coelhan *et al.*, 2000) en daarom moet data als semi-kwantitatief geïnterpreteerd worden. De kwaliteit van de gerapporteerde data vermindert eveneens door interferenties van andere componenten in het extract zoals toxafeen en organochloor pesticiden (OCPs) in combinatie met niet selectieve detectie (Total Ion Current (TIC)-MS). Specifieke informatie over homologe groepen (b.v. C18 PCAs) kan worden verkregen door detectie met HRMS. (Muir *et al.*, 2000).

Tomy *et al.* (1999b) hebben een ringtest voor de kwantificering van korte keten PCAs georganiseerd. De resultaten van de 7 deelnemende laboratoria toonden dat een theoretische waarde van een standaardoplossing tot 150% overschat werd. De RSD van een visextract was 27 en 47%, hetgeen redelijk goed is gegeven het feit dat er geen betrouwbare standaarden verkrijgbaar zijn (Tomy *et al.*, 1999b). Er zijn geen CRMs beschikbaar voor de analyse van PCAs. National Institute for Standards and Technology (NIST) heeft wel PCAs bepaald in Standard Reference Materials (SRMs) (Muir *et al.*, 2000), maar deze hebben niet de status van een CRM en kunnen niet als zodanig gebruikt worden.

Tabel 19. Gehalten PCA's in biota (µg/kg)

Land	Jaar	Species	Conc.	Klasse	lw/ww	Referenties
UK	?*	Schol, steenbolk, snoek	<0,05-0,2**		ww	(Campbell <i>et al.</i> , 1980)
		Mossel	0,1-12,0**	C10-20		
		Schol, steenbolk, snoek	<0,05-0,2**	C20-30		
		Mossel	<0,1-0,1**			
Turkije, Zee van Marmara		Blue fish (vertaling onbekend)	405	C10-13	lw	(Coelhan <i>et al.</i> , 2000)
		Koornaar vis	332			
Middellandse Zee		Sardien	903			
Atlantische Oceaan		Zeeduivel	206			
		Kabeljauw	170			
		Haai	417			
		Tong	207			
Noordzee		Haring	805			
Noorwegen	?	Forel, Arctische beekforel	108-1692	C10-13	lw	(Borgen <i>et al.</i> , 2001)
		Tarbot, lever	226-3700			
USA, Detroit rivier/ Erie meer	1995	Baars	82	C14-17		(Tomy <i>et al.</i> , 1999a)
		Meerval	904			

*: jaar van monsternamen onbekend

**: ppm, mossel dichtbij afwatering van PCA productiebedrijf

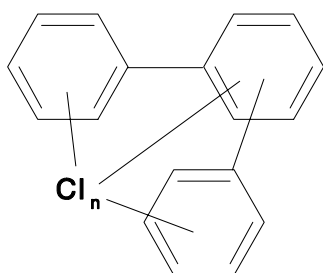
10 POLYCHLOORTERPHENYLEN

Samenvatting

Polychloorterphenylen (PCTs) zijn in veel mindere mate geproduceerd dan b.v. PCBs en worden voor zover bekend niet meer geproduceerd. PCTs accumuleren in biota. De zeer beperkte data uit Nederland en Spanje tonen gehalten van 1- 410 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ww in vis(lever). Ook over de toxiciteit is weinig bekend. Er lijkt met name sprake van effecten op de lever. Er zijn geen blootstelling of productnormen voor PCTs. Analyse is vanwege het grote aantal congenere ingewikkeld. Calibratie berust op vergelijking met een technisch mengsel hetgeen niet overeen hoeft te komen met het patroon zoals in monsters. QA middelen ontbreken grotendeels en derhalve moet data met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Productie en gebruik

De productie van PCTs is in de VS gestart door de Monsanto Chemical Company (Arochlor 5432, 5442 and 5460) en daarna zijn PCTs ook nog geproduceerd in Frankrijk, Duitsland, Italië en Japan (de Boer, 2000b). Het productievolume gedurende de periode 1955-1970 bedroeg ca. 60.000 ton, hetgeen 15-20 keer lager is dan de cumulatieve PCB productie gedurende die periode. Aan het eind van de zeventiger jaren is de productie in de verschillende landen gestopt. PCTs zijn toegepast als weekmakers in synthetische harsen, smeermiddelen, coatings voor papier, drukinkten, afdichtingen, vlamvertragers en waxen.



Figuur 12. Algemene structuur van polychloorterphenylen, waarbij het aantal chlooratomen kan variëren van 1 tot 14.

Bioaccumulatie.

Jensen en Jørgensen (1983) hebben een korte review geschreven over de bioaccumulatiepotentie van PCTs op basis van toenemende gehalten op hogere niveaus in de voedselketen. In laboratoriumexperimenten werd kabeljauw blootgesteld aan PCTs, en deze bleken te accumuleren in verschillende organen (Jensen *et al.*, 1983). Gallagher *et al.* (1993) hebben aangetoond dat oesters PCTs accumuleren door ze van een niet vervuilde naar een vervuilde site over te plaatsen. Na 30 dagen bedroeg het gehalte in de oesters 2820 $\mu\text{g}/\text{kg}$ droog gewicht terwijl de gehalten op de niet vervuilde plaats beneden de detectielimiet waren.

Toxiciteit

Er is weinig bekend over de toxiciteit van PCTs (WHO, 1993). LD_{50} waarden voor Arochlor mengsels 5442 en 5460 in ratten zijn 10,6 en 19,2 g/kg lg. Bij lagere blootstelling treedt een vergroting van de lever op en een toename in bepaalde enzymactiviteiten, waaronder cytochroom P450. Daarnaast is er sprake van teratogene effecten in muizen, die indirect worden veroorzaakt

door een effect op corticosteron spiegels in het bloed van de moederdieren. Blootstelling gedurende 24 weken aan 70 mg/kg Ig Kanechlor C, een technisch mengsel van 95% PCTs en 5% PCBs, resulteerde bij muizen in levertumoren. Bij een lagere dosis (36 mg/kg Ig) werden deze tumoren niet waargenomen maar wel neoplastische nodules.

Normen

Er zijn geen blootstelling of productnormen voor PCTs.

Gehalten in vis

De dataset van PCT concentraties in vis en het milieu is erg beperkt in vergelijking met PCBs. Daarnaast moet de beschikbare data met grote voorzichtigheid geïnterpreteerd worden vanwege de grote variatie in analytische methodes (met name calibratie) en de gehanteerde berekeningsmethodes.

Hale *et al.* (1990) heeft erg hoge PCT gehalten tot 35.000 µg/kg ww vastgesteld in oesters uit de Back rivier, Chesapeake Bay, VS, USA (zie Tabel 20). Veel lagere gehalten zijn gevonden in schelpdiermonsters en vismonsters van Spaanse markten (1-65 µg/kg ww) en Bonito tonijn (63 tot 260 µg/kg ww (Fernández *et al.*, 1998). Kabeljauwlevermonsters uit de Zuidelijke Noordzee bevatte gehalten van 410 µg/kg, hetgeen ongeveer 10 keer hoger is vergeleken met het noordelijke gedeelte van de Noordzee (de Boer, 1995). Gehalten in fint en haring waren fors lager in vergelijking met kabeljauwlever. Gehalten in wilde aal varieerden van 6-200 µg/kg ww, waarbij de hoogste gehalten werden aangetroffen in de grote rivieren en de plaatsen waar deze monden. De Roer vormt een uitzondering met een relatief hoog gehalte van 100 µg/kg ww, hetgeen mogelijk veroorzaakt kan zijn door contaminatie t.g.v. Duitse mijnbouwactiviteiten. Er zijn geen trendgegevens beschikbaar.

De Boer heeft een goede relatie kunnen vaststellen tussen gehalten van PCBs en PCTs in biota. (op vetgewichtbasis), waarbij de relatie grofweg overeenkomt met het verschil in productievolume (de Boer, 1995).

Analyses

PCTs lijken sterk op PCBs, met dat verschil dat de structuur uit drie gechlloreerde ringen bestaat in plaats van twee ringen zoals bij PCBs. Het aantal chlooratomen varieert van 1 tot maximaal 14, wat maximaal 8557 theoretische congenere oplevert, hetgeen fors hoger is dan de 209 theoretische congenere voor PCBs (Remberg *et al.*, 1998). Extractie en clean-up van PCTs is vergelijkbaar aan die voor PCBs en begint met b.v. Soxhlet extractie, gevolgd door verwijdering van lipiden met aluminiumoxide of GPC en fractionering m.b.v. silica (Hale *et al.*, 1990; Gallagher *et al.*, 1993; Pineiro *et al.*, 1996).

Het grote aantal congenere heeft tot gevolg dat een GC die met één kolom is uitgerust niet voldoende resolutie biedt om alle congenere te kunnen scheiden. Niettemin is GC de beste keuze voor analyse van PCTs en de analyse kan onder dezelfde condities uitgevoerd worden als de PCBs behalve dat de oven tot 250-300°C verwarmd moet worden om de hoogst gechlloreerde PCTs te elueren. Een 50-60 meter kolom met een interne diameter van 0,15 mm levert de beste scheiding, maar informatie over individuele congenere kan niet worden verkregen. Multidimensionele GC levert betere resolutie maar waarschijnlijk zullen niet alle congenere worden gescheiden.

Detectie (door ECD of EI/NCI-MS) en kwantificering van PCTs is gevoelig voor fouten. Interferenties kunnen optreden door co-elutie van de lager gechlloreerde PCTs met hoger

gechloreerde PCBs of andere contaminanten. Kwantificering wordt eveneens bemoeilijkt omdat standaarden van individuele congenere nauwelijks commercieel verkrijgbaar zijn en daarom wordt kwantificering uitgevoerd door vergelijking met technische mengsels (b.v. Arochlor 5432, 5442 and 5460). Deze aanpak houdt echter geen rekening met afwijkingen van het profiel van het technische mengsel dat is opgetreden door b.v. chemische omzettingen, verschil in opname kinetiek of biologische beschikbaarheid van individuele congenere Japan (de Boer, 2000b). Voor zover bekend zijn er geen ringonderzoeken georganiseerd voor PCTs en CRMs zijn niet beschikbaar (de Boer *et al.*, 2001e).

Tabel 20. Gehalten PCTs in biota ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

Land	Locatie	Jaar	Species	Concentratie	lw/ww	Gebruikte Referentie standaard
Nederland	Rijn, Lobith	1992	Aal	200	ww	A5442 (de Boer, 1995)
	Roer, Vlodrop			100		
	Maas, Eijsden			60		
	Haringvliet Oost			140		
	IJsselmeer			50		
	Maas,	1991	Keizersveer	130		
	Nieuwe Merwede			1992	160	
	Lauwersmeer			6		
	Hollands diep			18		
	Ketelmeer			90		
	Westerschelde			10		
	Hollandse IJssel	1990	Snoekbaars	5		
	Zuidelijke Noordzee	1992	Kabeljauw, lever	410		
	Noordelijke Noordzee			40		
	Zuidelijke Noordzee			1991	Fint	
	Doggersbank	1990	Schol	1		
Kust	1991	Haring	3			
USA	zoetwater beek	1987-89	Oester	400-35000*	?	A5432 (Hale <i>et al.</i> , 1990)
Spanje	Marktmonsters	? **	Mossel	9,8-17,6	ww	A5460 (Fernández <i>et al.</i> , 1998)
			Mossel (of schelp)	1,2-24,2		
			Zalm	21,1-64,2		
			Tonijn (bonito)	63,4-259		

*: Nabij aerospace complex

** : Jaartal niet exact bekend

11 POLYCHLOORNAFTALENEN

Samenvatting

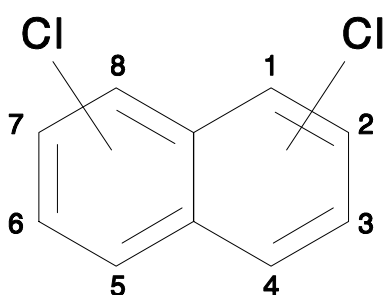
Polychloornaftalenen (PCNs) zijn geproduceerd als technische mengsels zoals Halowax, maar kunnen ook ontstaan bij thermische processen. PCNs zijn lipofiel en accumuleren in het milieu. Beroepsmatige blootstelling aan PCNs leidt tot effecten als chlooracne and leverbeschadiging. PCNs kunnen net als dioxines binden aan de Ah-receptor en kunnen in specifieke gevallen een wezenlijke bijdrage leveren aan de dioxine-achtige activiteit in een monster. Er zijn geen blootstelling of productnormen voor PCNs.

De analyse is vergelijkbaar met die van andere planaire verbindingen, maar wordt slechts door een klein aantal laboratoria uitgevoerd.

Productie en gebruik

Polychloornaftalenen (PCNs) bestaan uit 75 theoretisch mogelijke congenere met een verschillend aantal chlooratomen aan de 8 mogelijke posities van het naftaleen (Jakobsson *et al.*, 2000). PCNs zijn in het verleden geproduceerd in de Verenigde Staten, Groot-Brittannië Duitsland en Frankrijk en zijn verkocht onder verschillende namen zoals Halowax, Basileum, Nibren wax, Perna wax, Seekay wax en Clonicore wax (Järnberg, 1997; Jakobsson *et al.*, 2000). PCNs zijn breed toegepast, onder andere als insecticide, vlamvertrager, weekmaker, in snijolie in metaalverwerking, dielectrische vloeistof, oplosmiddel en als bescherm laag tegen water en vocht voor textiel en papier (Järnberg, 1997).

De informatie m.b.t. productie is schaars en niet nauwkeurig, maar de jaarlijkse productie in de twintiger jaren van de vorige eeuw wordt geschat op 9,000 ton (Jakobsson *et al.*, 2000). De VS productie wordt geschat op 3200 ton in 1956, 320 ton in 1978 en de productie is gestopt in 1980 (Jakobsson *et al.*, 2000). Naast de productie van technische mengsels kunnen PCNs eveneens worden gevormd door thermische processen zoals vuilverbranding en het smelten van aluminium (Falandysz, 1998).



Figuur 13. Basisstructuur van polychloornaftalenen die verschillende hoeveelheden chlooratomen kunnen bevatten.

Bioaccumulatie.

PCNs zijn lipofiel en hebben toenemende octanol-water coëfficiënten (Kow) van 3,9 oplopend tot 6,4 van de monochloor CN tot de octachloor CN (Jakobsson *et al.*, 2000). PCNs accumuleren in vis. Falandysz heeft congenerafhankelijke bioaccumulatie vastgesteld in haring, aalscholver en de zeedelaar in de Baltische zee (Falandysz, 1998). Voor de hogere organismen heeft Falandysz indicaties gevonden voor metabolisatie en/of eliminatie van bepaalde congenere (Falandysz, 1998), hetgeen ook door Lundgren *et al.* (2001) is gevonden in een bentische voedselketen (amphipoden en vierhoornige donderpad). Hij stelde BCFs in de range 0,01-0,3 vast (BCF<1),

hetgeen een indicatie is voor metabolisatie, hoewel enkele van zijn resultaten strijdig waren met die van Falandysz (Lundgren *et al.*, 2001).

Toxiciteit

Beroepsmatige blootstelling aan PCNs is gekoppeld aan effecten als chlooracne and leverbeschadiging. In ratten leidt blootstelling net als bij dioxines tot inductie van de EROD activiteit. Verdere aanwijzingen voor binding aan de Ah-receptor komen uit studies met bioassays. Zo geven zowel de technische mengsels (Villeneuve *et al.* 2001) als bepaalde congenere (Villeneuve *et al.* 2000) een positieve respons in de CALUX-assay, waarbij de potentie van die congenere lijkt op die van de mono-ortho PCBs. Met name de hoger gechloroerde PCNs (b.v. 1,2,3,4,6,7-hexa- (PCN66), 1,2,3,6,7,8-hexa- (PCN70) en 1,2,3,4,5,6,7-hepta- (PCN73) chloornaftaleen) vertonen een positieve respons. Daardoor lijkt het redelijk om PCNs een dioxine-achtige TEF waarde toe te kennen, al worden dat soort TEFs bij voorkeur vastgesteld op basis van data afkomstig uit dierproeven. Door gebruik te maken van de *in vitro* vastgestelde "TEFs" hebben Kannan *et al.* (2000) voor vissen uit de Detroit River berekend dat de bijdrage van PCNs aan het totale TEQ gehalte groter dan 50% zou zijn. In vis uit de Middellandse zee zou die bijdrage minder dan 2% zijn (Kannan *et al.* 2001). Een recente Zweedse studie (Ishaq *et al.* 2000) laat zien dat vet en organen van zeehonden hogere gehalten aan PCNs, met name de hexacongenere, bevatten dan non-ortho PCBs. In dit geval dragen de non-ortho PCBs zo'n 5-6x meer bij aan het TEQ gehalte, met uitzondering van de lever, waarbij opnieuw gebruik is gemaakt van TEF waardes afgeleid uit *in vitro* studies.

Normstelling

Er zijn geen blootstelling of productnormen voor deze stoffen.

Gehalten in vis

Gehalten van PCNs in vis zijn vermeld in Tabel 21. De gehalten in Baltische vis variëren sterk: 0,54 to 290 µg/kg lw en zijn hoog in vergelijking met de ng/kg gehalten in tonijn en zwaardvis uit de Middellandse zee (Kannan *et al.*, 2001a). Gehalten in vis uit de VS variëren van 19 ng/kg ww (Kannan *et al.*, 2000) tot 33 µg/kg ww (Falandysz, 1998). Järnberg heeft hoge gehalten aangetroffen (tot 360 µg/kg lw) in snoek en vermoedt dat de snoek gecontamineerd is met PCNs vanuit een nabije puntbron (Järnberg *et al.*, 1997). Er is geen informatie beschikbaar over PCNs in vis uit de Noordzee, de Atlantische oceaan of Nederlandse zoetwatervis.

Analyse

De analyse van PCNs is vergelijkbaar met de analyse van vlakke verbindingen zoals dioxines, furanen en non-ortho PCBs. De lipiden worden verwijderd van het geëxtraheerde extract door b.v. GPC. Vervolgens worden de vlakke componenten (waaronder PCNs, PCDDs, PCDFs en non-ortho-PCBs) met een koolstof- of PYE kolom gescheiden van de niet vlakke componenten (Järnberg, 1997; Jakobsson *et al.*, 2000). Nadat de niet-vlakke componenten van de kolom geëluëerd zijn wordt de fractie met de vlakke componenten in backflush mode van de kolom geëluëerd met toluen en verzameld (Järnberg, 1997; Jakobsson *et al.*, 2000).

Omdat PCNs uit maximaal 75 congenere bestaat is de analyse met GC redelijk eenvoudig. Niet polaire kolommen zoals Ultra-1 kunnen worden gebruikt. De Ultra-1 kolom is in staat om 44 individuele congenere uit een Halowax 1014 mengsel te scheiden (Järnberg *et al.*, 1994). Detectie van de gescheiden congenere vindt plaats met Negatieve Chemische Ionisatie- (NCI) of

Electron Impact (EI)-MS in de Selectieve Ion Monitoring (SIM) mode. EI heeft als voordeel dat de responsen van alle congenere ongeveer gelijk zijn (Jakobsson *et al.*, 2000). Slechts een gelimiteerd aantal PCNs zijn als standaard commercieel verkrijgbaar, hetgeen de niet-selectieve detectie met b.v. ECD bemoeilijkt (Jakobsson *et al.*, 2000).

Slechts enkele laboratoria voeren PCN analyses uit. Normale kwaliteitscontroles zoals blanco testen, duplicate analyses en laboratorium referentie materialen kunnen hierbij worden gebruikt om de kwaliteit te controleren en te bewaken. Voor zover bekend zijn geen ringtesten uitgevoerd en zijn er geen CRMs beschikbaar.

Tabel 21. PCN-gehalten in vis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

Land	Jaar	Species	lw/ww	Concentratie	Referenties
Italië, Middellandse Zee	1999	Tonijn	ww	0,007-0,023	(Kannan <i>et al.</i> , 2001a)
		Zwaardvis		0,015	
Zweden, zoetwater	?	Snoek	lw	130-360*	(Järnberg <i>et al.</i> , 1997)
		Snoek, kabeljauw		2,6-15	
		Tarbot			
Zweden, Baltische Zee		Haring		8,4-26	
Zweden, Baltische Zee	1991-94	Zeedonderpad	lw	0,54-1,3	(Lundgren <i>et al.</i> , 2001)
Polen, Golf van Gdansk, Baltische Zee	1992	Stekelbaars	lw	35-130	(Falandysz <i>et al.</i> , 1998b)
Polen, Golf van Gdansk, Baltische Zee	?	Vis	lw	8,9-290**	
Baltische Zee	?	Haring	lw	1-26**	(Falandysz, 1998)
USA, Purvis Creek	1997	Krab, hepatopancreas	ww	13***	(Kannan <i>et al.</i> , 1998)
		Harder		6	
USA, Great Lakes	1996-97	Diversen	ww	0,02-26,4	(Kannan <i>et al.</i> , 2000)
USA, Saginaw Bay	?	Vis	lw	0,16-33	(Falandysz, 1998)

* mogelijk dichtbij puntbronnen

** tetra tot hepta-CN's

*** nabij voormalig chlooralkali bedrijf

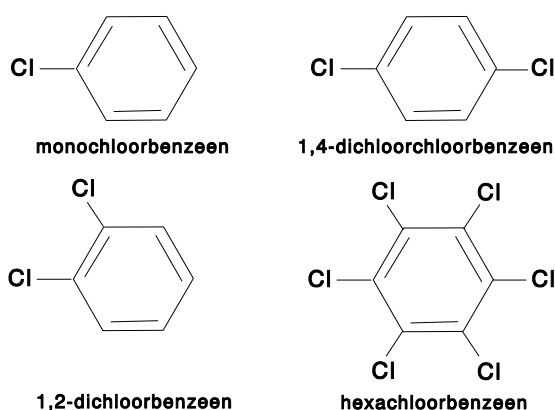
12 CHLOORBENZENEN

Samenvatting

Chloorbenzenen worden vooral gebruikt bij de synthese van pesticiden en andere chemicalien, maar worden ook gebruikt als ontsmettingsmiddel, insecticiden, fungicide en als componenten van diëlectrische vloeistoffen. De stoffen zijn persistent in het milieu. Met uitzondering van HCB vindt de meeste blootstelling plaats via de lucht. Na blootstelling van proefdieren worden meestal effecten op nier en met name de lever (porfyrinogeen) waargenomen. Door de WHO zijn voor de mono- tot pentachloorbenzenen blootstellingsnormen vastgesteld van 10-100 µg/kg lg/dag. Bij HCB treden er langs indirecte weg, nl versnelde afbraak van hormonen, ook effecten op de schildklier op. Bovendien is HCB als mogelijk carcinogeen voor de mens geclassificeerd. Voor HCB zijn door de WHO TDIs van 0,16 en 0,17 µg/kg lg/dag afgeleid. HCB wordt meegenomen in de analyse op OCPs. In vis zijn HCB gehalten van 1-80 µg/kg gemeten.

Productie en gebruik

Chloorbenzenen zijn cyclische aromatische verbindingen, die gevormd zijn door additie van 1 tot 6 chlooratomen aan de benzeenring. De groep van de chloorbenzenen bestaat uit 12 verbindingen: monochloorbenzeen (MCB), drie isomere vormen van dichloorbenzeen: 1,2-dichloorbenzeen (*ortho*-dichloorbenzeen of 1,2-DCB), 1,3-dichloorbenzeen (*meta*-dichloorbenzeen of 1,3-DCB) en 1,4-dichloorbenzeen (*para*-dichloorbenzeen of 1,4-DCB), drie isomere vormen van trichloorbenzeen: 1,2,3-trichloorbenzeen (1,2,3-TCB), 1,2,4-trichloorbenzeen (1,2,4-TCB) en 1,3,5-trichloorbenzeen (1,3,5-TCB), drie isomere vormen van tetrachloorbenzeen: 1,2,3,4-tetrachloorbenzeen (1,2,3,4-TeCB), 1,2,3,5-tetrachloorbenzeen (1,2,3,5-TeCB) en 1,2,4,5-tetrachloorbenzeen (1,2,4,5-TeCB), pentachloorbenzeen (1,2,3,4,5-pentachloorbenzeen of PeCB), en hexachloorbenzeen (of HCB).



Figuur 14. Chemische structuur van monochloorbenzeen (MCB), 1,2-dichloorbenzeen (1,2-DCB), 1,4-dichloorbenzeen (1,4-DCB) en hexachloorbenzeen (HCB).

Chloorbenzenen worden hoofdzakelijk gebruikt als intermediären bij de synthese van pesticiden en andere chemicaliën. 1,2-DCB en 1,3-DCB worden gebruikt als ontsmettingsmiddel en insecticide. 1,4-DCB wordt gebruikt in luchtverfrissers en in motteballen. De hoger gechloroerde benzenen (TCB's en 1,2,3,4-TeCB) worden gebruikt als componenten van diëlectrische

vloeistoffen (WHO/IPCS, 1991). HCB werd in het verleden toegepast als fungicide en is een belangrijke contaminant van een aantal gechloreerde pesticiden. Technisch HCB is doorgaans verontreinigd met PeCB en hooggechloreerde dioxine-, dibenzofuraan- en PCB-congeneren (WHO/IPCS, 1997).

Blootstelling van de mens aan chloorbenzenen (behalve HCB) vindt hoofdzakelijk plaats via de lucht. De bijdrage van de voeding aan de totale belasting in vergelijking met andere bronnen neemt toe met de mate van chlorering (WHO/IPCS, 1991). Voor HCB geldt dat de blootstelling hoofdzakelijk via de voeding plaats vindt (WHO/IPCS, 1997). De retentie en de mate van accumulatie in de weefsels is het grootst bij de hoger gechloreerde benzenen. Chloorbenzenen zijn aangetroffen in de humane moedermelk (WHO/IPCS, 1991, 1997).

Chloorbenzenen zijn persistent in het aquatisch milieu aanwezig. Met name de lager gechloreerde benzenen worden geredistribueerd naar de lucht. Er bestaat een positieve correlatie tussen de mate van chlorering en de adsorptie aan organisch materiaal in het sediment (WHO/IPCS, 1991).

Toxiciteit en normstelling

Monochloorbenzeen

Volgens de "Environmental Protection Agency" in de Verenigde Staten waren er in 1986 geen aanwijzingen dat MCB genotoxische eigenschappen bezit. De EPA kon in 1986 geen uitspraak doen over de carcinogeniteit van MCB. In een carcinogeniteitsstudie bij ratten werd bij alleen bij de mannelijke dieren een zwak verhoogde incidentie van levernoduli (een voorstadium van leverkanker) waargenomen, maar geen echte tumoren. In een carcinogeniteitsstudie bij muizen werd geen effect gezien (EPA, 1986).

De toxicologie van MCB is in 1991 uitgebreid beoordeeld door de WHO. De acute orale toxiciteit van MCB in proefdieren is gering ($LD_{50} > 1000$ mg/kg lg). De primaire doelwitorganen voor toxiciteit zijn de lever en nieren. Door verstoring van het porfyriene-metabolisme in de lever leidt blootstelling van ratten aan MCB tot porfyrie. Mogelijk heeft MCB immuunsuppressieve eigenschappen. Er zijn geen aanwijzingen voor teratogeniteit (WHO/IPCS, 1991). Het oordeel van de WHO in 1991 over genotoxiciteit/carcinogeniteit was gelijk aan dat van de EPA in 1986 (EPA, 1986). De EPA heeft in 1986 voor MCB een orale "Reference Dose" (RfD) vastgesteld van 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg/dag gebaseerd op een "No-Observed-Adverse-Effect-Level" (NOAEL) van 19 mg/kg lg/dag voor leverschade in een 13-wekenstudie bij de hond en een veiligheidsfactor 1000 (EPA, 1986). De WHO heeft in 1991 voor MCB een "Tolerable Daily Intake" (TDI) afgeleid van 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg/dag op basis van een NOAEL van 60 mg/kg lg/dag voor een toename in de incidentie van levernoduli (een voorstadium van leverkanker) in een carcinogeniteitsstudie bij de rat en een veiligheidsfactor 500 (WHO/IPCS, 1991).

Dichloorbenzenen

Volgens een overzicht van de WHO is in proefdieren de lever het belangrijkste doelwitorgaan voor de toxiciteit van dichloorbenzenen. Door een verstoring van het porfyriene-metabolisme wordt bij ratten in de lever porfyrie gezien. Deze porfyriogene werking is het sterkst bij 1,4-DCB, waar de chlooratomen in een *para*positie staan. Ook de andere chloorbenzenen met *para*positie (1,2,4-TCB; 1,2,3,4-TeCB, PeCB en HCB) staan bekend om hun porfyriogene effect (WHO/IPCS, 1991, 1997). In 1998 is de toxiciteit van 1,4-DCB uitgebreid beoordeeld door het "Agency for Toxic Substances and Disease Registry" (ATSDR) in de Verenigde Staten. De acute orale toxiciteit bij

proefdieren is gering ($LD_{50} > 1000$ mg/kg lg). De primaire doelwitorganen voor toxiciteit zijn de lever en de nieren. Mogelijk is 1,4-DCB immunosuppressief in proefdieren. Er zijn geen aanwijzingen voor teratogeniteit (ATSDR, 1998).

Het "International Agency for Research on Cancer" (IARC) heeft de genotoxiciteit en carcinogeniteit van de dichloorbenzenen in 1999 geëvalueerd. 1,2-DCB is niet carcinogeen in proefdieren, maar er zijn wel aanwijzingen voor een genotoxische werking. Er is geen goed carcinogeniteitsonderzoek in proefdieren met 1,3-DCB. Wel zijn er aanwijzingen dat 1,3-DCB genotoxisch is. Ofschoon de meeste genotoxiciteitstesten met 1,4-DCB negatief zijn, zijn er volgens IARC onvoldoende gegevens om de genotoxiciteit van 1,4-DCB goed te beoordelen. Volgens IARC is 1,4-DCB carcinogeen in proefdieren blijkens het verhoogd voorkomen van levertumoren in muizen (niet in ratten) en niertumoren in alleen mannelijke ratten. Het ontstaan van niertumoren in mannelijke ratten onder invloed van 1,4-DCB wordt door IARC in verband gebracht met een niet-genotoxisch mechanisme, namelijk een specifieke vorm van nierschade (α_{2u} -globuline nefropathie), die alleen bij mannelijke ratten optreedt. Deze aandoening ontstaat door binding van zowel 1,4-DCB als de belangrijkste metabooliet 2,5-dichloorfenol aan α_{2u} -globuline in de nieren, waardoor de afbraak van dit eiwit in de niercellen geremd wordt. α_{2u} -Globuline komt alleen voor bij mannelijke ratten en dus niet bij de mens. Niertumoren, die onder invloed van 1,4-DCB via dit mechanisme bij mannelijke ratten ontstaan, zijn niet relevant voor de humane risicoschatting (Barter & Sherman, 1999). IARC concludeert dat 1,2-DCB en 1,3-DCB voor wat betreft de carcinogene eigenschappen niet klassificeerbaar zijn. 1,4-DCB is volgens IARC mogelijk carcinogeen voor de mens (IARC, 1999). De basis voor deze laatste conclusie is echter alleen gelegen in het feit dat in muizen levertumoren ontstaan onder invloed van 1,4-DCB. De relevantie van dit effect voor de humane risicobeoordeling is echter twijfelachtig (Barter & Sherman, 1999).

De EPA heeft in 1987 voor 1,2-DCB een orale RfD vastgesteld van 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg/dag gebaseerd op een NOAEL van 85,7 mg/kg lg/dag, zijnde de hoogst geteste dosis een carcinogeniteitsstudie bij de rat, en een veiligheidsfactor 1000 (EPA, 1986). De WHO heeft in 1991 voor 1,2-DCB een TDI afgeleid van 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg/dag op basis van een NOAEL van 60 mg/kg lg/dag voor een toename in de incidentie van tubulaire regeneratie in de nieren in een carcinogeniteitsstudie bij de muis en een veiligheidsfactor 100 (WHO/IPCS, 1991).

De WHO heeft in 1991 voor 1,4-DCB een TDI afgeleid van 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg/dag op basis van een "Low-Observed-Adverse-Effect-Level" (LOAEL) van 150 mg/kg lg/dag voor nierschade en een toename van de incidentie van niertumoren in een carcinogeniteitsstudie bij de rat en een veiligheidsfactor 1000 (WHO/IPCS, 1991). ATSDR heeft in 1998 voor 1,4-DCB een zogenaamde "Minimal Risk Level" (MRL) berekend van 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg/dag voor een orale blootstelling gedurende 15 tot 364 dagen. Deze MRL is gebaseerd op een LOAEL van 134 mg/kg lg/dag voor een toename in relatief levergewicht bij ratten en een veiligheidsfactor 300 (ATSDR, 1998).

Trichloorbenzenen

Volgens de EPA zijn de lever en bijnier in proefdieren de belangrijkste doelwitorganen voor de toxiciteit van 1,2,4-TCB. De EPA kon 1,2,4-TCB in 1985 niet klassificeren met betrekking tot de genotoxische en carcinogene werking (EPA, 1985a). De WHO geeft aan dat in proefdieren de lever het belangrijkste doelwitorgaan is voor de toxiciteit van trichloorbenzenen. Blootstelling aan met name 1,2,4-TCB leidt tot porfyrie bij ratten. Er zijn geen aanwijzingen dat trichloorbenzenen bij proefdieren teratogeen zijn. Embryotoxiciteit treedt alleen op in aanwezigheid van maternale toxiciteit (WHO/IPCS, 1991). Het "Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment" (CSTEE) van de Europese Unie beschouwt 1,2,4-TCB als een niet-genotoxische stof.

Bij muizen leidt blootstelling aan 1,2,4-TCB tot een verhoogde incidentie van levertumoren, maar CSTEEL acht dit effect niet relevant voor de humane risicobeoordeling. Volgens CSTEEL kan 1,2,4-TCB niet geklassificeerd worden ten aanzien van de carcinogene werking bij de mens (CSTEEL, 2001).

De WHO heeft in 1991 voor 1,2,3-TCB een TDI afgeleid van 20 µg/kg lg/dag op basis van een NOAEL van 7,7 mg/kg lg/dag voor een toename in leververvetting in een 13-wekenstudie bij de rat en een veiligheidsfactor 500 (WHO/IPCS, 1991). De EPA heeft in 1985 voor 1,2,4-TCB een RfD vastgesteld van 10 µg/kg lg/dag op basis van een NOAEL van 14,8 mg/kg lg/dag voor een toename van het relatief bijniorgewicht en histologische veranderingen in de bijnierschors in een multigeneratie reproductietoxiciteitsstudie bij ratten en een veiligheidsfactor 1000 (EPA, 1985a). De WHO heeft in 1991 voor 1,2,4-TCB een TDI afgeleid van 20 µg/kg lg/dag op basis van een NOAEL van 7,8 mg/kg lg/dag voor een toename in leververvetting in een 13-wekenstudie bij de rat en een veiligheidsfactor 500 (WHO/IPCS, 1991). De WHO heeft in 1991 voor 1,3,5-TCB een TDI afgeleid van 20 µg/kg lg/dag op basis van een NOAEL van 7,6 mg/kg lg/dag voor een toename in leververvetting in een 13-wekenstudie bij de rat en een veiligheidsfactor 500 (WHO/IPCS, 1991).

Tetrachloorbenzenen

Volgens de WHO is bij proefdieren de lever het belangrijkste doelwitorgaan voor de toxiciteit van tetrachloorbenzenen. Er zijn aanwijzingen dat 1,2,4,5-TeCB mogelijk immunosuppressief is bij ratten. Blootstelling van ratten aan 1,2,3,4-TeCB leidt tot porfyrie. Er zijn geen aanwijzingen dat tetrachloorbenzenen bij proefdieren teratogeen zijn. Embryotoxiciteit treedt alleen op in aanwezigheid van maternale toxiciteit (WHO/IPCS, 1991). In het kader van het "National Toxicology Program" (NTP) in de Verenigde Staten zijn 13-weken toxiciteitsstudies uitgevoerd met 1,2,4,5-TCB in ratten en muizen. Bij mannelijke ratten werden sexe- en species-specifieke effecten in de nier gezien ("hyaline droplet nephropathy"), die niet relevant zijn voor de humane risicobeoordeling. Bij ratten werd hypertrofie gezien van de lever en de schildklier, en bij muizen alleen hypertrofie van de lever. In een multigeneratie reproductietoxiciteitsstudie bij de rat werden alleen effecten op de nakomelingen gezien bij doseringen die toxisch waren voor de moederdieren (NTP, 1991a). Er is geen standaard carcinogeniteitsonderzoek verricht met tetrachloorbenzenen. Gegevens uit betrekkelijk kortdurend onderzoek (8 weken) in de rat wijzen er echter wel op dat blootstelling van ratten aan 1,2,4,5-TeCB mogelijk tot levertumoren kan leiden na voorafgaande blootstelling aan diethylnitrosamine (Gustafson *et al.*, 2000).

De WHO heeft in 1991 voor 1,2,3,4-TeCB een TDI afgeleid van 10 µg/kg lg/dag op basis van een NOAEL van 3,4 mg/kg lg/dag voor een toename in lever- en nierschade in een 13-wekenstudie bij de rat en een veiligheidsfactor 500 (WHO/IPCS, 1991). De WHO heeft in 1991 voor 1,2,3,5-TeCB een TDI afgeleid van 1 µg/kg lg/dag op basis van een NOAEL van 0,42 mg/kg lg/dag voor een toename in lever- en nierschade in een 13-wekenstudie bij de rat en een veiligheidsfactor 500 (WHO/IPCS, 1991). De WHO heeft in 1991 voor 1,2,4,5-TeCB een TDI afgeleid van 0,1 µg/kg lg/dag op basis van een NOAEL van 34 µg/kg lg/dag voor een toename in lever- en nierschade in een 13-wekenstudie bij de rat en een veiligheidsfactor 500 (WHO/IPCS, 1991).

Pentachloorbenzeen

De EPA kon PeCB in 1983 niet klassificeren met betrekking tot de carcinogene werking. Er waren volgens de EPA geen aanwijzingen voor genotoxiciteit (EPA, 1983). Er zijn door de NTP 13-weken

toxiciteitsstudies uitgevoerd met PeCB in ratten en muizen. Bij mannelijke ratten werden sexe- en species-specifieke effecten in de nier gezien ("hyaline droplet nephropathy"), die niet relevant zijn voor de humane risicobeoordeling. Bij ratten en muizen trad hypertrofie op van de lever en werd porfyrie geconstateerd (NTP, 1991b).

De WHO geeft aan dat bij proefdieren de lever en nieren de belangrijkste doelwitorganen zijn voor de toxiciteit van PeCB. Er zijn geen aanwijzingen dat PeCB bij proefdieren teratogeen is. Embryotoxiciteit treedt alleen op in aanwezigheid van maternale toxiciteit (WHO/IPCS, 1991). Er is geen standaard carcinogeniteits-onderzoek verricht met PeCB. Gegevens uit betrekkelijk kortdurend onderzoek (8 weken) in de rat wijzen er echter wel op dat blootstelling van ratten aan PeCB mogelijk tot levertumoren kan leiden na voorafgaande blootstelling aan diethylnitrosamine (Gustafson *et al.*, 2000). De EPA heeft in 1983 voor PeCB een RfD afgeleid van 0,8 µg/kg lg/dag op basis van een LOAEL van 8,3 mg/kg lg/dag voor lever- en niertoxiciteit bij ratten en een veiligheidsfactor 10,000 (EPA, 1983). De WHO heeft in 1991 voor PeCB een TDI afgeleid van 10 µg/kg lg/dag op basis van een NOAEL van 3,3 mg/kg lg/dag voor een toename in lever- en nierschade in een 13-wekenstudie bij de rat en een veiligheidsfactor 500 (WHO/IPCS, 1991).

Hexachloorbenzeen

De acute orale toxiciteit van HCB bij proefdieren is gering ($LD_{50} > 1000$ mg/kg lg/dag). In proefdieren is HCB toxisch voor de lever en heeft de stof een stimulerend effect op de schildklier. HCB induceert namelijk in de lever o.a. enzymen die schildklierhormonen afbreken. Door het tekort aan schildklierhormonen in de circulatie wordt de schildklier aangezet tot een hogere productie, hetgeen bij langdurige blootstelling leidt tot hypertrofie van het orgaan. Bij ratten leidt blootstelling aan HCB tot porfyrie. Binnen de groep van de chloorbenzenen is de porfyriogene werking van HCB het sterkst. HCB is behalve bij proefdieren ook bij de mens geassocieerd met het ontstaan van porfyrie. Zo werd een verband gelegd tussen blootstelling aan met HCB-verontreinigd graan en het ontstaan van endemische porfyria cutanea tarda in Turkije in de jaren '50. De klinische symptomen van deze aandoening zijn o.a. huidafwijkingen (erytheem, littekenvorming, ulceraties, hyperpigmentatie, verhoogde gevoeligheid voor zonlicht), vergroting van lever, schildklier en lymfeklieren, en neurologische afwijkingen (WHO/IPCS, 1997; EPA, 1985b).

HCB is in hoge doses bij proefdieren neurotoxisch. Deze neurotoxische werking is ook gevonden bij met moedermelk gevoede kinderen van moeders die hoge doses van HCB binnenkregen ten tijde van de endemische HCB-vergiftiging in Turkije in de jaren '50. Bij proefdieren zijn tevens effecten gezien op het ovarium en is ook teratogeniteit geconstateerd. De HCB-vergiftiging in Turkije heeft gegevens opgeleverd waaruit blijkt dat blootstelling van zwangere vrouwen aan hoge doses HCB in ontwikkelingsstoornissen en teratogeniteit resulteert bij de nakomelingen. Verder is bekend dat HCB bij ratten en ook bij de mens het calciumhomeostase kan verstoren. Bij de mens kan onder invloed van HCB osteoporose optreden (ATSDR, 2000). HCB heeft een complex effect op het immuunsysteem. Bij ratten is de humorale immunofunctie onder invloed van HCB verhoogd. Uit onderzoek bij ratten is ook gebleken dat blootstelling aan HCB tot autoimmunitet leidt. Bij muizen daarentegen is juist sprake van immuunsuppressie (WHO/IPCS, 1997).

IARC heeft in 2001 de genotoxiciteit en carcinogeniteit van HCB geëvalueerd. In proefdieren leidt blootstelling aan HCB tot levertumoren. Bij ratten (beide sexen) is bovendien een toename van de incidentie van niertumoren geconstateerd. Er is slechts beperkt onderzoek gedaan naar de genotoxiciteit van HCB; daaruit kan geen conclusie worden getrokken. IARC klassificeert HCB als

mogelijk carcinogeen voor de mens (IARC, 2001). De endemische HCB-vergiftiging in Turkije heeft tot nu toe geen aanwijzingen opgeleverd dat HCB carcinogeen is bij de mens. Het is echter bekend dat leverkanker geassocieerd kan zijn met porfyrie (ATSDR, 2000).

De EPA heeft voor HCB in 1985 een RfD afgeleid van 0,8 µg/kg lg/dag op basis van een NOAEL van 80 µg/kg lg/dag voor levertoxiciteit in een carcinogeniteitsstudie met ratten en een veiligheidsfactor 100 (EPA, 1985b). De WHO heeft in 1997 voor HCB twee TDI's afgeleid, die nagenoeg gelijk zijn. Het betreft een TDI voor niet-neoplastische lesies (d.w.z. niet aan kanker gerelateerde toxiciteit) en één voor neoplastische lesies (carcinogeniteit). De TDI voor niet-neoplastische lesies bedraagt 0,17 µg/kg lg/dag en is gebaseerd op een NOAEL van 0,05 mg/kg lg/dag voor leverschade bij de rat na 3-12 maanden blootstelling en een veiligheidsfactor 300. Deze veiligheidsfactor is opgebouwd uit de gebruikelijke factoren 10 x 10 en een extra factor 3. Deze factor 3 is geïntroduceerd voor de ernst van de effecten en is ingegeven doordat HCB diverse niet-neoplastische lesies geeft in diverse species, en de LOAEL dicht bij de NOAEL ligt (WHO/IPCS, 1997). De TDI voor neoplastische lesies is gebaseerd op de zogenaamde TD₅, de dosis die geassocieerd is met een 5% toename in de tumorincidentie in behandelde proefdieren in vergelijking met onbehandelde controles. Deze TD₅-waarde werd afgeleid uit een 2-generatie reproductietoxiciteitsstudie bij de rat, waarbij de tumorincidentie in de pups werd onderzocht, en bedroeg 0,81 mg/kg lg/dag voor neoplastische levernoduli (een voorstadium van leverkanker). Hieruit werd met een veiligheidsfactor 5000 een TDI berekend van 0,16 µg/kg lg/dag (WHO/IPCS, 1997).

ATSDR heeft in 2000 voor HCB drie "Minimal Risk Levels" (MRL's) berekend die elk van toepassing op een verschillende blootstellingsduur. 1) Een MRL voor blootstelling korter dan 14 dagen: 8 µg/kg lg/dag gebaseerd op een LOAEL van 2,5 mg/kg lg/dag voor neurotoxiciteit bij de nakomelingen van ratten in reproductietoxiciteitsonderzoek en een veiligheidsfactor 300. 2) Een MRL voor blootstelling gedurende 15 tot 364 dagen: 0,1 µg/kg lg/dag gebaseerd op een LOAEL van 10 µg/kg lg/dag voor effecten op het ovarium bij reproductietoxiciteitsonderzoek met apen en een veiligheidsfactor 100. 3) Een MRL voor blootstelling langer dan 364 dagen: 0,02 µg/kg lg/dag gebaseerd op een LOAEL van 16 µg/kg lg/dag voor levertoxiciteit in carcinogeniteitsonderzoek bij ratten en een veiligheidsfactor 1000 (ATSDR, 2000).

Gehalten in vis en analyse

Gehalten en analyse van chloorbenzenen wordt besproken in de paragraaf over organochloorpesticiden.

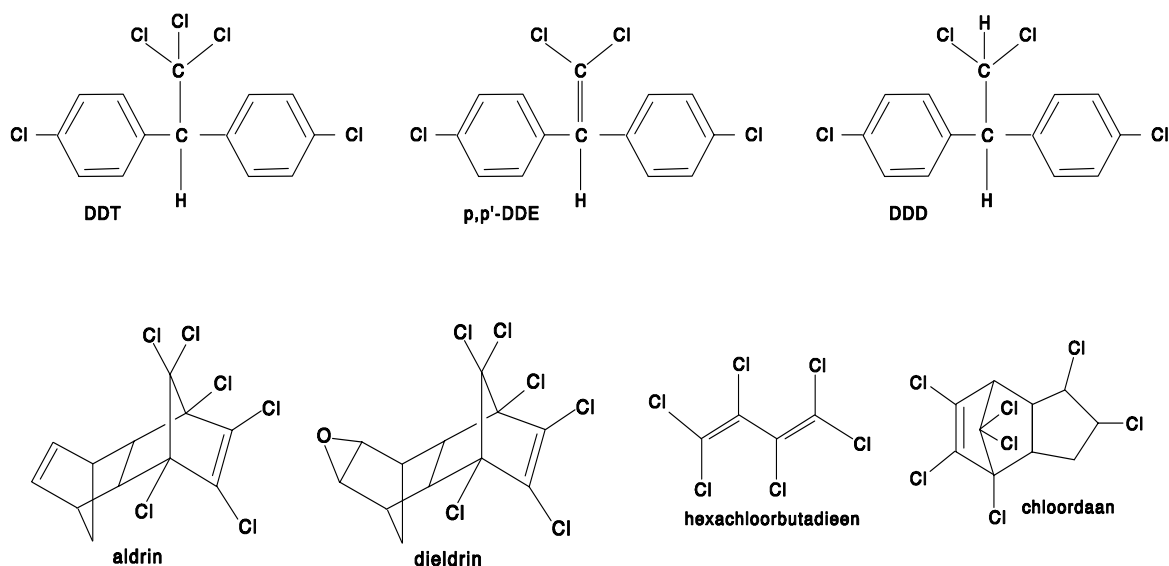
13 ORGANOCHLOORPESTICIDEN

Samenvatting

Vette vis zoals paling accumuleert in grote mate organochloorpesticiden (OCPs). Stoffen als DDT, aldrin, dieldrin, chloordaan en hexachloorbutadieen zijn bij proefdieren toxisch voor de lever en het zenuwstelsel en veroorzaken levertumoren. Ze lijken niet-genotoxisch. Wel is er sprake van hormonale, oestrogene, effecten. Door de ATSDR zijn voor deze stoffen normen voor chronische blootstelling vastgesteld in de range van 0,03 tot 0,6 µg/kg lg/dag. Voor acute blootstelling zijn iets hogere normen vastgesteld (0,1-2 µg/kg lg/dag). Er zijn geen productnormen. Gehalten liggen in vergelijkbare of iets lagere ordegrootte als PCBs. Over het algemeen dalen trends langzaam, al verschilt dit per locatie en worden in enkele gevallen stijgende trends waargenomen. Voor een selectie van deze stoffen (DDT, HCHs, HCB en OCS en in beperkte mate chloordaan) wordt monitoring aangeraden.

Productie en gebruik

Organochloorpesticiden (OCPs) zijn voornamelijk geproduceerd voor gebruik in de landbouw. De OCP groep omvat een breed scala aan componenten zoals bv. aldrin, dieldrin, lindaan, DDT en hexachloorbenzeen (HCB). Over het algemeen is de wereldwijde productie van OCPs sterk afgenomen. De wereldwijde productie van DDT is geschat op gemiddeld 70,000 ton per jaar tussen 1940 en 1970 (de Boer, 1995). De HCB-productie is met 9,5 ton per jaar veel lager (Bailey, 2001). De productie van aldrin en dieldrin in de VS is sterk afgenomen, hoewel door verschillende bedrijven tot in 1999 geproduceerd werd (Jorgenson, 2001). In Nederland is lindaan geproduceerd, hetgeen de oorzaak is van hoge lindaangehalten in paling uit het Twentekanaal. (Pieters *et al.*, 2001). Chloordaan is in de veertiger jaren breed gebruikt als insecticide in zowel huishoudelijke als landbouw toepassingen (Murphy *et al.*, 1995). Tussen 1950 en 1970 bestond de formulering uit 43-75% *cis*- en *trans*-chloordaan en in mindere mate heptachloor, nonachloor en chlordeen isomeren (Murphy *et al.*, 1995). Vanaf 1970 is een meer



Figuur 15. Structuren van DDT, p,p'-DDE, DDD, aldrin, dieldrin, hexachloorbutadieen en chloordaan

geconcentreerde formulering geproduceerd die meer dan 95% *cis*- en *trans*-chlordaane bevatte (Murphy *et al.*, 1995).

Chlorostyrenen (CSs) zijn niet als OCP geproduceerd maar zijn voornamelijk een bijproduct van de tetrachloorethyleen productie. CSs bestaan uit styrenen met een verschillende mate van chlorering, waarbij octachloorstyreen de volledig gechlorideerde styreen is.

Bioaccumulatie.

OCPs accumuleren in aquatische organismen vanwege hun lipofiele karakter (K_{ow} -waarden variëren van ca. 5 voor endrin tot 6,9 voor p,p'-DDT (Geyer *et al.*, 2000). BCF waarden variëren van 1500 in mosselen tot meer dan 1.000.000 voor trans-nonachloor in ketazalm (Geyer *et al.*, 2000).

Chlordaane is een mengsel van gechlorideerde cyclodiënen met bioaccumulerende potentie. Log Kow waarden variëren van 5,4 tot 6,4 voor verschillende componenten in de technische formulering (Simpson *et al.*, 1995). Uit experimenten blijkt dat chlordaane bioaccumuleert in meerval (Murphy *et al.*, 1995) en bioconcentratie is in de zelfde orde grootte in mariene organismen als PCBs (Kawano *et al.*, 1986). Enige metabolisering en eliminatie van specifieke componenten vindt plaats (Murphy *et al.*, 1995). CSs zijn lipofiel, hetgeen ook blijkt uit de geschatte log Kow waarden van 6,9 tot 7,7 (Tarkpea *et al.*, 1985).

Toxiciteit en normstelling van DDT, DDE en DDD

Toxiciteit

De toxicologie van DDT is in 2000 uitgebreid beoordeeld door het "Agency for Toxic Substances and Disease Registry" (ATSDR) in de Verenigde Staten. De acute toxiciteit van DDT is gering. In proefdieren is de lever het meest gevoelige doelwitorgaan voor toxiciteit. Er zijn beperkte gegevens die suggereren dat DDT ook bij de mens leverschade veroorzaakt. Bij acute blootstelling aan hoge doses DDT worden bij de mens neurologische effecten gezien. Ook bij proefdieren is het zenuwstelsel een belangrijk doelwitorgaan. Bij proefdieren is verder een onderdrukking van het immuunsysteem beschreven. Bij de mens is dit niet goed onderzocht.

Blootstelling aan DDT veroorzaakt geen aangeboren afwijkingen. Wel zijn er bij proefdieren hormonale (oestrogenachtige) effecten beschreven. Deze worden vooral toegeschreven aan de *o,p'*-isomeren van DDT en DDE. Er zijn aanwijzingen dat p,p'-DDE bij ratten een remmende werking heeft op de mannelijke hormonen. Of DDT ook een hormonale werking heeft bij de mens is niet duidelijk.

DDT veroorzaakt chromosoomafwijkingen. Blootstelling aan DDT leidt in de meeste testen niet tot genmutaties. Bij muizen zijn DDT, DDE en DDD allen carcinogeen; blootstelling veroorzaakt levertumoren. Bij de mens is blootstelling aan DDT in verband gebracht met een verhoogd voorkomen van borsttumoren, maar hiervoor is geen overtuigend bewijs.

Het "International Agency for Research on Cancer" (IARC) van de WHO heeft in 1991 vastgesteld dat er voldoende bewijs is dat DDT carcinogeen is in proefdieren, en dat DDT mogelijk ook carcinogeen is bij de mens. De "Environmental Protection Agency" (EPA) in de Verenigde Staten heeft DDT en DDE in 1996 allebei geklassificeerd als mogelijk carcinogeen bij de mens.

Normstelling

De EPA heeft in 1996 een orale referentiedosis (RfD) afgeleid van 0,5 µg/kg/dag op basis van een "No-Observed-Effect-Level" (NOEL) van 50 µg/kg/dag voor levertoxiciteit bij ratten en een

veiligheidsfactor 100. Het ATSDR heeft in 2000 enkele serie zogenaamde “Minimal Risk Levels” (MRL's) afgeleid voor DDT op basis van niet-kanker eindpunten.

Voor acute orale blootstelling (< 14 dagen) geeft het ATSDR een MRL van 0,5 µg/kg. Deze norm is gebaseerd op een “Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level” (LOAEL) van 500 µg/kg/dag voor ontwikkelingsstoornissen van het centrale zenuwstelsel bij de muis en een veiligheidsfactor 1000. Het gaat hier om verstoring van de motoriek van de nakomelingen van muizen die gedurende de dracht aan DDT werden blootgesteld. Voor middellange orale blootstelling (15 dagen tot 12 maanden) geldt een MRL van eveneens 0,5 µg/kg. Deze norm is gebaseerd op een NOAEL van 50-90 µg/kg/dag voor levertoxiciteit bij ratten die gedurende 15-27 weken via het voer aan DDT werden blootgesteld. Er is een veiligheidsfactor 100 toegepast. Voor chronische blootstelling heeft het ATSDR geen MRL afgeleid, omdat de gegevens daarvoor van onvoldoende kwaliteit werden geacht. Wel stelt het ATSDR vast dat ook bij chronische toediening de lever het meest gevoelige doelwitorgaan is voor toxiciteit.

De FAO/WHO “Joint Meeting on Pesticide Residues” (JMPR) heeft in 2000 voor DDT een “Provisional Tolerable Daily Intake” (PTDI) afgeleid van 10 µg/kg op basis van een “No-Observed-Adverse-Effect-Level” (NOAEL) van 1 mg/kg/dag in een reproductietoxiciteitsstudie bij ratten en een veiligheidsfactor 100. Volgens de JMPR zijn er geen aanwijzingen voor een carcinogene werking bij de mens.

Toxiciteit en normstelling van aldrin

Toxiciteit

De toxicologie van aldrin is in 2000 uitgebreid beoordeeld door het ATSDR. De acute toxiciteit is matig tot hoog. Bij proefdieren is aldrin toxisch voor de lever, nieren en het centraal zenuwstelsel. Ook bij de mens is neurotoxiciteit beschreven. Bij drachtige proefdieren leidt blootstelling aan aldrin niet consistent tot het ontstaan van aangeboren afwijkingen bij de nakomelingen. Wel zijn er bij proefdieren hormonale (oestrogeen-achtige) effecten beschreven. Er zijn aanwijzingen dat aldrin bij ratten een remmende werking heeft op de mannelijke hormonen. Of aldrin ook een hormonale werking heeft bij de mens is niet duidelijk.

Aldrin is niet genotoxisch. Aldrin is carcinogeen in proefdieren: bij muizen worden levertumoren gezien. Vermoedelijk ligt hieraan een niet-genotoxisch mechanisme ten grondslag. Het ATSDR acht het niet waarschijnlijk dat de stof carcinogeen is bij de mens. In 1987 heeft de IARC vastgesteld dat aldrin carcinogeen is bij muizen. De IARC kon de stof toen echter niet klassificeren met betrekking tot de mogelijk carcinogene werking bij de mens. De EPA heeft in 1988 op basis van de toen beschikbare informatie aldrin geklassificeerd als vermoedelijk carcinogeen voor de mens.

Normstelling

De JMPR heeft in 1977 voor aldrin (of de som van aldrin plus dieldrin) een ADI afgeleid van 0,1 µg/kg. De EPA heeft in 1988 een orale referentiedosis (RfD) afgeleid van 0,03 µg/kg/dag op basis van een LOAEL van 25 µg/kgdag voor levertoxiciteit bij ratten (2-jaarsstudie) en een veiligheidsfactor 1000.

Het ATSDR heeft in 2000 voor acute orale blootstelling (< 14 dagen) een MRL van 2 µg/kg afgeleid. Deze norm is gebaseerd op een LOAEL van 2 mg/kg/dag voor verminderd lichaamsgewicht en convulsies bij de nakomelingen van muizen die gedurende de dracht met aldrin belast werden. Er is een veiligheidsfactor 1000 toegepast. Het ATSDR heeft geen MRL voor

middellange orale blootstelling (15 dagen tot 12 maanden) vastgesteld omdat daarvoor onvoldoende gegevens aanwezig zijn. Wel geeft het ATSDR aan dat de LOAEL voor neurotoxiciteit bij proefdieren na 6 tot 9 maanden blootstelling lager is dan de NOAEL voor systemische effecten (lever, nier en lichaamsgewicht). Het ATSDR heeft in 2000 voor chronische orale blootstelling (> 12 maanden) een MRL van 0,03 µg/kg/dag afgeleid op basis van een LOAEL van 25 µg/kg/dag voor levertoxiciteit bij ratten (2-jaarsstudie) en een veiligheidsfactor 1000.

Toxiciteit en normstelling van dieldrin

De toxicologie van dieldrin is in 2000 uitgebreid beoordeeld door het ATSDR. De acute toxiciteit is matig tot hoog. Bij proefdieren is dieldrin toxisch voor de lever, nieren, het immuunsysteem en het centraal zenuwstelsel. Dieldrin is ook neurotoxisch bij de mens. Bij drachtige proefdieren bestaan conflicterende gegevens met betrekking tot de mogelijk teratogene werking van dieldrin. Bij proefdieren zijn hormonale (oestrogeen-achtige) effecten beschreven. Er zijn aanwijzingen dat dieldrin bij ratten een remmende werking heeft op de mannelijke hormonen. Of de stof ook een hormonale werking heeft bij de mens is niet duidelijk.

Dieldrin is niet genotoxisch. Dieldrin is carcinogeen in proefdieren: bij muizen worden levertumoren gezien. Waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt door een niet-genotoxisch mechanisme. Het ATSDR acht het niet waarschijnlijk dat de stof carcinogeen is bij de mens. In 1987 heeft de IARC vastgesteld dat dieldrin carcinogeen is bij muizen. De IARC kon de stof toen echter niet klassificeren met betrekking tot de mogelijke carcinogene werking bij de mens. De EPA heeft in 1990 op basis van de toen beschikbare informatie dieldrin geklassificeerd als vermoedelijk carcinogeen voor de mens.

Normstelling

De JMPR heeft in 1977 voor dieldrin (of de som van aldrin plus dieldrin) een ADI afgeleid van 0,1 µg/kg. De EPA heeft in 1990 een orale referentiedosis (RfD) afgeleid van 0,05 µg/kg/dag op basis van een LOAEL van 50 µg/kg/dag voor levertoxiciteit bij ratten (2-jaarsstudie) en een veiligheidsfactor 1000. Het ATSDR heeft voor dieldrin geen acute orale MRL afgeleid omdat de MRL voor middellange blootstelling ook voor acute blootstelling voldoende bescherming geeft. Het ATSDR heeft in 2000 voor dieldrin een MRL van 0,1 µg/kg/dag vastgesteld voor middellange orale blootstelling (15 dagen tot 12 maanden). Deze norm is gebaseerd op een NOAEL van 10 µg/kg/dag voor verminderd leervermogen van apen na blootstelling aan dieldrin gedurende 55 dagen. Er is een veiligheidsfactor 100 toegepast. Het ATSDR heeft in 2000 voor chronische orale blootstelling (> 12 maanden) een MRL van 0,05 µg/kg/dag afgeleid op basis van een NOAEL van 5 µg/kg voor levertoxiciteit bij ratten (2-jaarsstudie) en een veiligheidsfactor 100.

Toxiciteit en normstelling van chloordaan

De toxicologie van chloordaan is in 1994 uitgebreid beoordeeld door het ATSDR. De acute toxiciteit is gering tot matig. Bij proefdieren is chloordaan toxisch voor de lever en het centraal zenuwstelsel. Ook bij de mens treden neurotoxische effecten op. Levertoxiciteit bij de mens is echter niet beschreven. Bij proefdieren is de reproductietoxiciteit gering. Blootstelling aan chloordaan leidt niet tot aangeboren afwijkingen.

In genotoxiciteitstesten is chloordaan overwegend negatief. Chloordaan is carcinogeen in proefdieren: bij muizen worden levertumoren gezien. Waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt door een niet-genotoxisch mechanisme. De EPA heeft chloordaan in 1998 geklassificeerd als vermoedelijk carcinogeen voor de mens. De IARC heeft in 2001 geconcludeerd dat er voldoende bewijs is dat

chloordaan carcinogeen is in proefdieren. Tevens heeft de IARC vastgesteld dat chloordaan mogelijk carcinogeen is bij de mens.

Normstelling

De JMPR heeft in 1986 voor chloordaan een ADI afgeleid van 0,5 µg/kg op basis van een NOAEL van 50 µg/kg/dag voor levertoxiciteit in een chronische studie bij ratten en een veiligheidsfactor 100. Volgens de JMPR waren er op dat moment geen aanwijzingen voor een carcinogene werking bij de mens. Het ATSDR heeft in 1994 voor acute orale blootstelling (< 14 dagen) een MRL afgeleid van 1 µg/kg/dag op basis van een LOAEL van 1 mg/kg/dag voor vertraagde ontwikkeling van de nakomelingen van muizen, die gedurende de dracht met chloordaan werden belast. Er is een veiligheidsfactor 1000 toegepast. Het ATSDR heeft in 1994 voor zowel middellange orale blootstelling (15 dagen tot 12 maanden) als voor chronische orale blootstelling (> 12 maanden) een MRL afgeleid van 0,6 µg/kg/dag op basis van een NOAEL van 55 µg/kg/dag voor levertoxiciteit bij de rat en een veiligheidsfactor 100. De EPA heeft in 1998 een orale referentiedosis (RfD) afgeleid van 0,5 µg/kg/dag op basis van een NOAEL van 150 µg/kgdag voor levertoxiciteit bij muizen (2-jaarsstudie) en een veiligheidsfactor 300.

Toxiciteit en normstelling van hexachloorbutadien

De toxicologie van hexachloorbutadien is in 1994 beoordeeld door het ATSDR en de WHO (WHO/IPCS, 1994). De acute toxiciteit is gering tot matig. Bij proefdieren zijn de nieren en in mindere mate de lever doelwitorganen voor toxiciteit. Er zijn geen betrouwbare toxiciteitsgegevens bij de mens. Bij proefdieren is de reproductietoxiciteit gering. Blootstelling aan hexachloorbutadien leidt niet tot aangeboren afwijkingen.

Ten aanzien van de mogelijke genotoxiciteit bestaan conflicterende gegevens. Volgens het ATSDR zijn er geen duidelijke aanwijzingen dat hexachloorbutadien genotoxische eigenschappen heeft. De WHO daarentegen stelt dat de stof wel genotoxisch is, mits de testcondities goed gekozen zijn. Hexachloorbutadien is carcinogeen bij proefdieren: bij ratten leidt blootstelling tot het ontstaan van niertumoren. De EPA heeft hexachloorbutadien in 1991 geklassificeerd als mogelijk carcinogeen voor de mens. De IARC heeft in 1999 geconcludeerd dat het niet mogelijk is om hexachloorbutadien te klassificeren voor wat betreft de mogelijk carcinogene werking bij de mens.

Normstelling

Het ATSDR heeft in 1994 voor middellange orale blootstelling (15 dagen tot 12 maanden) een MRL afgeleid van 0,2 µg/kg/dag op basis van een LOAEL van 200 µg/kg/dag voor niertoxiciteit bij muizen en een veiligheidsfactor 1000. Er waren in 1994 onvoldoende gegevens beschikbaar om een MRL af te leiden voor acute blootstelling. Het ATSDR heeft evenmin een MRL afgeleid voor chronische blootstelling, omdat de MRL voor middellange blootstelling ook voor chronische blootstelling voldoende bescherming geeft.

De Canadese overheid heeft in 2000 voor hexachloorbutadien een TDI afgeleid van 0,34 µg/kg/dag uitgaande van de ondergrens (34 µg/kg/dag) van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van een 5%-benchmark dosis van 160 µg/kg/dag voor niertoxiciteit bij muizen en een veiligheidsfactor 100.

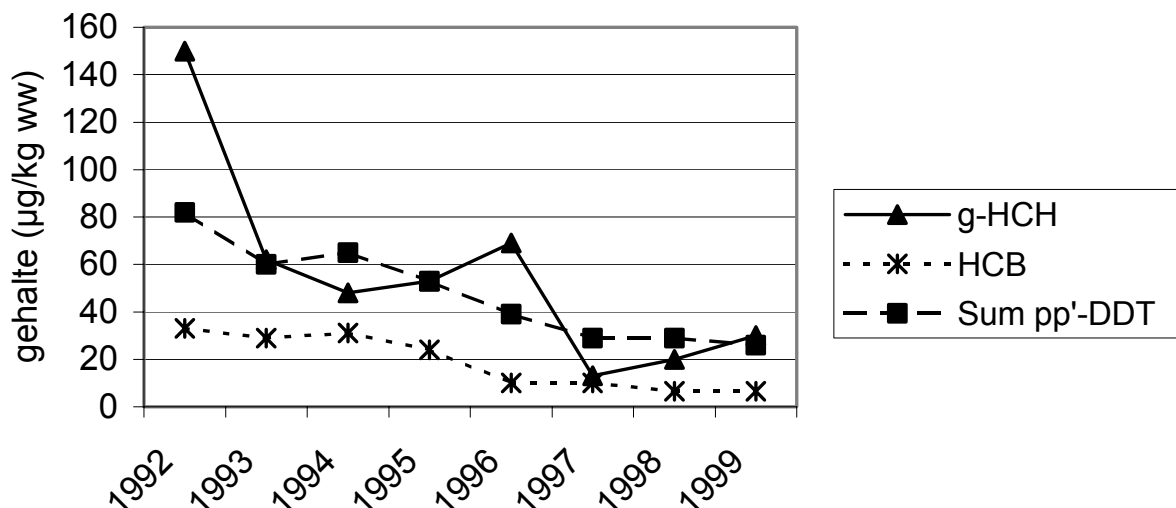
Gehalten in vis

OCPs in vis worden reeds tientallen jaren gemeten in vis en daarom is er een grote hoeveelheid data beschikbaar van OCPs in verschillende zee- en zoetwatervissen van verschillende locaties (zie Tabel 22 en Tabel 23). De laatste 20 jaar zijn OCPs in aal van verschillende locaties gemeten in het kader van het Monitoring Sportvisserij programma. Trends over de afgelopen 10 jaar tonen een factor 3 vermindering van enkele OCPs in de Maas (zie figuur 16). Echter, behoorlijke gehalten van HCB, HCHs en DDT zijn in aal van dezelfde locaties gevonden (de Boer et al., 2000a). De gehalten voor γ HCH variëren tot ca. 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ww, behalve in het Twentekanaal waar een gehalte van 199 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ww is gemeten in aal die vlakbij een voormalige linaan productielocatie is gevangen (Pieters et al., 2001).

Hoewel de meeste vis die geconsumeerd wordt door Nederlandse consumenten afkomstig is uit mariene bronnen zoals de Noordzee (Hoogenboom et al., 2001), is er nauwelijks informatie m.b.t. OCP gehalten in vis uit de Noordzee. HCB gehalten in scharlever zijn vergelijkbaar met gehalten in vis uit andere mariene bronnen (zie Tabel 23) (Verboom, 1997). Vis uit de Baltische regio bevat hoge gehalten α - en γ -HCHs en hoge gehalten (>1 mg/kg ww) DDE en DDD (Olsson et al., 2000; Roots, 2001). Uit onderzoek van wilde en gekweekte zalm uit Schotland bleken geen grote verschillen in OCP gehalten te bestaan (Jacobs et al., 2001b).

De chloordaangehalten zijn eveneens vermeld in Tabel 23, De hoogste chloordaangehalten worden gevonden in vis uit de Great Lakes in de VS en uit de Baltische regio. Haringmonsters bevatten ca. 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ww, hetgeen vergelijkbaar is met gehalten in vis uit Noord-west Europese zeeën. Gehalten in gekweekte zalm uit Chili waren beneden de detectiegrens ($<0,1$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ww), terwijl gehalten in zalm uit IJsland en Noorwegen varieerden van 1,7-7,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ww (Karl et al., 1998).

Van de chloorstyrenen is octaCS de meest in het milieu voorkomende CS. OctaCS wordt sinds geruime tijd gemonitord in aal (zie Tabel 22). Gehalten in de meest vervuilde gebieden liggen in dezelfde orde als OCPs (1,3 tot 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ww). Gedurende de negentiger jaren zijn gehalten met een factor ca. 4 teruggelopen behalve in de Haringvliet-Oost (Pieters et al., 2001).



Figuur 16. Trends (1992 tot 2000) van gamma-HCH, HCB en de som van DDTs in de Maas

Analyse

De methode voor de bepaling van OCPs is vergelijkbaar met die voor PCBs. Traditionele methodes voor PCBs en OCPs resulteren in twee fracties na elutie over de silicakolom. (zie PCB analyse): een PCB houdende fractie en een OCP houdende fractie waarin zich de meeste OCPs bevinden. Echter, trans-nonachloor, cis- en trans-chloro-*o,p'*-DDE, hexachlorobutadieen (HCB), QCB, HCB, OCS, *p,p'*-DDE, *o,p'*-DDE, PCA en PCTA kunnen zich (gedeeltelijk) in de eerste fractie bevinden (de Boer, 1999). Na silica fractionering kan aanvullende opzuivering worden uitgevoerd met geconcentreerd zwavelzuur, hoewel dieldrin, endrin, α - en β -HEPO en α - en β -endosulfan (gedeeltelijk) afgebroken worden.

OCP analyses worden routinematig uitgevoerd. Geaccrediteerde laboratoria moeten een kwaliteitssysteem hebben welke voorziet in controles zoals blanco bepalingen, duplo analyses, recoveryexperimenten en de analyse van een intern referentiemateriaal. Verschillende CRMs zoals een kabeljauwleverolie, bevroren mosselvlees en walvisvet zijn beschikbaar maar er is nog geen matrix-type CRM beschikbaar. Om dit gat te vullen wordt momenteel een Europees onderzoeksproject (BROC) uitgevoerd voor de evaluatie van de productie en certificering van OCPs in een nat, gesteriliseerd matrix-type bot weefsel monster. In het kader van QUASIMEME worden regelmatig ringtesten uitgevoerd waaruit blijkt dat laboratoria meer moeite hebben om goede data voor OCPs te produceren dan in vergelijking met PCBs.

De analyse en kwaliteitscontrole van chloordaan is vergelijkbaar met andere OCPs zoals eerder besproken. Enkele chloordaan componenten bestaan uit enantiomeren die gescheiden kunnen worden tijdens GC analyse wanneer een enantioselectieve GC kolom wordt gebruikt. Omdat er aanwijzingen zijn dat specifieke enantiomeren verschillend biologisch gedrag hebben kan het nuttig zijn om informatie te verkrijgen over de enantiomeren (Müller *et al.*, 1997).

Tabel 22. Tijdsafhankelijke trends van OCP's in aal filet* ($\mu\text{g}/\text{kg}$ nat gewicht)

Haringvliet Oost	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
α -HCH	3,2	4,1	1,9	2,2	1,1	1,8	2,1	11
β -HCH	3,1	6,0	3,8	4,9	2,9	6,2	6,8	11
γ -HCH	54	44	34	22	15	10	30	23
HBCD	n.d.	4,1	4,2	3,1	1,5	<0,1	<0,1	3
HCB	26	40	31	18	19	26	25	27
OCS	22	30	17	13	14	14	15	14
Dieldrin	16	n.d.	12	12				
pp'-DDE	200	180	77	77	76	81	80	89
pp'-DDD	64	61	35	43	42	54	56	62
pp'-DDT	5,8	<4	2,3	4,1	6,8	3,6	<0,6	13
Som pp'-DDT	270	241	114	124	125	139	136	164
IJsselmeer, Medemblik	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
α -HCH	7,1	5,7	6,3	5,2	3,7	4,3	1,6	2,2
β -HCH	14	9,2	7,2	9,2	6,8	7,1	3,6	3,6
γ -HCH	54	36	26	24	23	30	24	10
HBCD	<0,3	1,2	1,3	0,3	n.d.	0,4	<0,1	0,3
HCB	7	8,4	4,9	3,9	6,5	6,5	2,8	3,5
OCS	6,5	5,4	4	2,9	3,9	2,4	1	1,3
Dieldrin	27	11	n.d.	14				
pp'-DDE	34	24	19	21	24	29	11	14
pp'-DDD	22	19	9,9	19	13	n.d.	3,9	5,3
pp'-DDT	3,2	<0,5	<2	1,1	<0,6	7,3	2,7	<3
Som pp'-DDT	59	43	29	41	37	36	18	19
Maas, Eijsden	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
α -HCH	3,2	1,2	1,7	0,8	1	0,3	0,7	<0,4
β -HCH	0,74	<0,3	1,8	0,9	0,5	0,5	<0,4	<2
γ -HCH	150	62	48	53	69	13	20	30
HBCD	13	19	13	12	4,1	2,5	3,4	4,8
HCB	33	29	31	24	10	10	6,6	6,6
OCS	8,8	4,4	10	6,2	5	2,4	2,7	1,6
Dieldrin	18	6,7	6,6	5,8				
pp'-DDE	48	34	46	34	25	21	19	15
pp'-DDD	17	12	13	11	8,8	5,9	6	5,8
pp'-DDT	17	14	5,5	8,3	5,1	2	3,5	5,5
Som pp'-DDT	82	60	65	53	39	29	29	26
Rijn, Lobith	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
α -HCH	1,3	2,9	3,1	4,3	2,4	1,8	1	6,5
β -HCH	6,3	4,8	5,9	8,2	7,8	6,4	3,1	9,9
γ -HCH	18	25	29	24	25	27	4,9	7,7
HBCD	37	18	54	16	n.d.	4,1	8,7	14
HCB	82	73	170	63	94	27	34	81
OCS	41	39	45	22	29	17	10	11
Dieldrin	n.d.	4,5	10	9,2				
pp'-DDE	120	120	110	84	100	65	60	60
pp'-DDD	60	57	33	33	33	65	14	21
pp'-DDT	3	<5	17	25	23	12	12	23
Som pp'-DDT	183	177	160	142	156	142	86	104

* Referenties: (de Boer *et al.*, 1993b; de Boer en Dao, 1994; de Boer en Dao, 1995; de Boer *et al.*, 1996a; de Boer *et al.*, 1997a de Boer *et al.*, 1998a; de Boer *et al.*, 1999b; de Boer *et al.*, 2000a)

Tabel 23. Een selectie van typische gehalten gehalogeneerde koolwaterstoffen in biota (in µg/kg).

Land	Jaar	Species	ww/lw/dw	Σ PCB	HCB	Σ HCH	Σ DDT	Σ CHLs	Overigen	Referenties
Europa										
Nederland	1999	Aal	ww		1,2-81	3,5-199 <0,1-66 α* <0,9-78 β* <4,3-55 γ*	11-164 7,2-89 DDE 4,2-62 DDD <0,7-29 DDT			(de Boer <i>et al.</i> , 2000a)
Noordzee	1997	Schar, lever	ww		1,5-2,8					(Verboom, 1997)
Nederland, Waddenzee, Westerschelde en Eems-Dollard	1999	Bot, lever	ww		0,4-12					(Verboom, 2000)
Schotland,	1999	Zalm, wild en gekweekt	lw	103-183 (7)**	13-44	ND-23 ND-6,8 α ND-8,7 β ND-	45-249 29-123 DDE 3,3-46 DDD 8,9-40 DDT			(Jacobs <i>et al.</i> , 2001b)
Noorwegen		Zalm		5,1 (7)	ND	11	5,1			
Turkije, Aegeïsche Zee	1995	Red Mullet	ww				0,86-4,5 DDD 10-18 DDE		0,10-0,61 Aldrin	(Kucuksezgin <i>et al.</i> , 2001)
Groenland	1994-95	Mossel	ww	0,07-0,1	0,01-0,1	0,2-0,5	0,2-0,8			(Dietz <i>et al.</i> , 2000)
		Artische beekforel	ww	5-40	0,6-1,0	0,4-0,6	2-20			
Groenland	1994-95	Beekforel	ww	11	0,72	0,41 0,23 α 0,042 β 0,15 γ	4,0 3,4 DDE 0,13 DDD 0,32 DDT	4,8 0,41 oxy chl. 0,086 tr. chl. 0,54 cis chl. 2,3 tr. nona. 1,2 cis nona.	0,72 Dieldrin	
Ierland	1993-1996	Haring	ww					1,5-2,4 1,6-9,7		(Karl <i>et al.</i> , 1998)
Atlantisch-Scandinavisch gebied										
Noordzee								<0,1-5,1		
Zuid Noorwegen								0,1-1,5		
Engelse Kanaal								2,2, 3,2		

Land	Jaar	Species	ww/lw/dw	Σ PCB	HCB	Σ HCH	Σ DDT	Σ CHLs	Overigen	referenties
Gekweekte zalm								<0,1-7,6		
Westkust UK****	1991-94	Makreel***	ww		1,3-2,6	0,6-1,8 α 0,6-1,3 γ	5,2-11,3 DDE		5,4-8,8 dieldrin	(Karl <i>et al.</i> , 1997)
Baltisch gebied										
Letland, meer Burtnieku	1996	Baars	ww	2,9-10 (8 PCBs)	5,9-16	4,1-8,8 α 7,4-22 γ	40-1000 DDE 13-140 DDD	2,0-16 trans		(Olsson <i>et al.</i> , 2000)
Estland, marine	1998	Bot	lw			2,3-112,3 α 6,1-255,0 γ	10,1-1521,3 DDE 44,9-4129,8 DDD 13,9-46,5 DDT			(Roots, 2001)
		Baars				2,1-30,9 α 2,2-73,7 γ	21,7-118,8 DDE 0,4-51,1 DDD 1,2-50,0 DDT			
	1998	Mossel				6,7-8,5 α 4,3-4,8 γ	45,8-73,7 DDE 7,4-13,2 DDD 23,5-44,2 DDT			
West-Baltische Zee	1990-91	Mossel	dw	41-487 (9 PCBs)	0,2-2,4	2,5-22	6,6-88 3,9-40 DDE 0,9-29 DDD 1,8-18 DDT			(Lee <i>et al.</i> , 1996)
Zuid-Baltische Zee	1991-93	Haring	lw					49 6,0 oxy chl. 2,3 tr. chl. 14 cis chl. 12 tr. nona. 3,6 cis nona.		(Strandberg <i>et al.</i> , 1998)
Noord Amerika										
Canada, Northwater Polynya	1998		ww			90,2 39,8 α 27,1 β 23,3 γ				(Moisey <i>et al.</i> , 2001)
USA, Grote Meren	1993?	Diversen	ww			0,28-8,4	3,5-653 DDE	0,94-45	0,24-41 dieldrin	

* Zwaar vervuilde locatie nabij een voormalig linaan productiebedrijf

** Getallen tussen haakjes betreffen het aantal gesommeerde PCBs

*** Lengte 37-38 cm

**** Gehalten in makreel uit zowel de Duitse Bocht, dichtbij de Shetlands als de Noorweegse kust zijn in dezelfde range

14 TOXAFEEN

Samenvatting

Toxafeengehalten in vis uit de Noordzee en Nederlands zoetwater zijn relatief laag (1-50 µg/kg lw voor de som van 3 congenere) in vergelijking met vis uit Noordelijke gebieden zoals de Barentz zee en de kust van Noorwegen (20-180 µg/kg lw). In hoeverre toxafeengehalten een probleem vormen in voor de Noordelijke kust van Noorwegen gevangen Nederlandse haring is onbekend. De verwachting is dat deze gehalten maximaal 100 µg/kg lw zullen bedragen.

Bij proefdieren veroorzaakt technisch toxafeen schildklier- en levertumoren, waardoor dit mengsel als potentieel carcinogeen is geclassificeerd. De genotoxiciteit is echter niet duidelijk vastgesteld. Vanuit het MATT project is een TDI berekend van 7 µg/kg lg/dag, die aanzienlijk hoger ligt dan een in Canada gehanteerde TDI van 0,2 µg/kg lg/dag. In Nederland geldt voor alle voedingsmiddelen een norm van 0,1 mg/kg product. In Duitsland wordt voor vis een zelfde norm gehanteerd voor de som van de congenere Parlar 26, 50 en 62.

De analyse van toxafeen is complex vanwege het grote aantal individuele verbindingen: slechts enkele congenere kunnen met goede precisie bepaald worden. Er bestaan geen CRMs voor biota. QUASIMEME organiseert jaarlijks ringonderzoeken. Tot nu toe lijken de toxafeengehalten in visproducten geen bedreiging te vormen voor de Nederlandse consument. Monitoring wordt derhalve afgeraden.

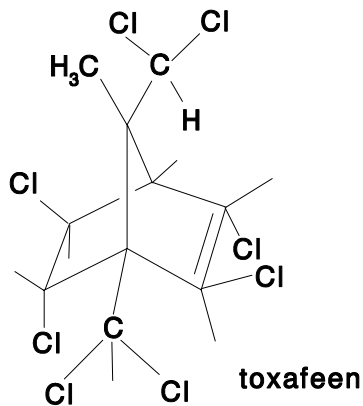
Productie en gebruik

Toxafeen is een erg complex mengsel dat voornamelijk bestaat uit gechloreerde bornanen, bornenen, bornadienen, camfenen en dihydrocamfenen (de Geus, 2000). De productie van toxafeen is in 1945 gestart door Hercules Inc. (VS), welke de belangrijkste producent is gebleven. Toxafeen is eveneens geproduceerd in Brazilië de voormalige Sovjet-Unie, Oost-Duitsland en centraal Amerika (Vetter *et al.*, 2000). De wereldwijde productie wordt geschat op 0,45-1,33 miljoen ton (Vetter *et al.*, 2000). De chemische eigenschappen van toxafeen zijn zodanig dat het verdampt (Vetter *et al.*, 2000) en over lange afstanden getransporteerd kan worden, waardoor het afgelegen gebieden vervuult waar nooit toxafeen productie (of gebruik) heeft plaatsgevonden zoals in Schotland (Rose *et al.*, 2001). Toxafeen kent een breed applicatiegebied: het is toegepast in de teelt van katoen, soyabonen, pindas, tabak, groenten etc. en is eveneens toegepast als pesticide (Vetter *et al.*, 2000).

De vroegere populariteit van toxafeen kan mede verklaard worden door de relatief eenvoudige productiewijze, n.l. door chloorgas met camfeen onder UV-bestraling te laten reageren. Deze manier van produceren heeft tot gevolg dat een ingewikkeld "technisch mengsel" van gechloreerde organische moleculen ontstaat, de zogenaamde "congeneren". Een voorbeeld van één van deze verbindingen wordt in Figuur 17 gegeven. Deze verbindingen verschillen in resistentie tegen hun afbraak onder milieuomstandigheden of door levende organismen. Dit heeft tot gevolg dat uit het "technisch mengsel" een beperkt aantal verbindingen via het milieu en de voedselketen accumuleert. Verschillende naamgevingen bestaan er voor de verschillende congenere, zoals de Parlar-nummering die veel wordt toegepast (genoemd naar een wetenschapper).

Bioaccumulatie.

Toxafeen bestaat uit lipofiele componenten met een log Kow van 5,2-8,7 (gemiddeld 6,5), hetgeen vergelijkbaar is met PCBs (Geyer *et al.*, 2000). Bioaccumulatie in voedselketens is vastgesteld tot op het niveau van vis (kabeljauw, zalm en haring) maar gehalten in hogere organismen (poolbeer, zehonden en Beluga walvissen) nemen af hetgeen wordt toegeschreven aan een hogere potentie tot metabolisering (Vetter *et al.*, 2000). Stapleton *et al.* (2001) stelden significante toename (ca. 500 %) van toxafeen vast in diepzee zeedonderpad (sculpin), gerelateerd aan een toename van lengte van <100 tot >160 mm.



Figuur 17. Toxafeen congener Parlar #26 (2-endo, 3-exo, 5-endo, 6-exo, 8, 8, 10, 10 octachlorobornaan).

Toxiciteit

Zoals hierboven beschreven, verschillen toxafeen-congeneren van elkaar in hun resistentie tegen afbraak. Hiermee kan verklaard worden dat het "patroon" van congenere in consumptievis beperkter is en afwijkt van het patroon in het technisch mengsel. Dit maakt het echter moeilijker om over de toxiciteit van toxafeen in vis conclusies te trekken omdat de toxiciteits gegevens van het technisch toxafeen mengsel dus niet van toepassing hoeven te zijn op toxafeen zoals het zich in de vis heeft opgehoopt. Een voorbeeld hiervan is de zwakke mutageniteit van het technisch mengsel, terwijl een aantal accumulerende congenere (Parlar #26, #50 en #62) geen *in vitro* mutageniteit vertonen. De toxiciteitgegevens over toxafeen congenere zijn beperkt ten opzichte van het technisch toxafeen.

Technisch toxafeen is geclassificeerd als "potentieel carcinogeen" door zowel de Europese Commissie (klasse 3, richtlijn 67/548) en door de Amerikaanse EPA en het IARC (klasse 2b). Deze aanduiding dankt technisch toxafeen aan de schildklier-adenomen en lever-carcinomen die het veroorzaakt in proefdieren. De carcinogene eigenschappen van het technisch toxafeen kunnen verklaard worden met zowel genotoxische mechanismen als niet-genotoxische mechanismen. In het laatste geval zou sprake kunnen zijn van verstoring van de schildklierhormoonbalans in proefdieren, die op dit punt echter niet representatief zijn voor de mens. Tevens bevordert toxafeen ook de carcinogene werking van andere carcinogenen (b.v. diethylnitrosamine) in ratten, zoals waargenomen in een studie van het recentelijk afgesloten MATT programma (MATT, 2001). Aan de hand van deze gegevens uit MATT is een toelaatbare dagelijkse inname (TDI) van 410 µg/dag voor een 60-kg persoon berekend (7 µg/kg lg/dag). Deze TDI voor carcinogeniteit ligt boven een Canadese TDI voor chronische toxiciteit van 0,2 µg/kg lg/dag, berekend door een

veiligheidsfactor van 1000 toe te passen op de “no adverse effect level” van toxafeen in honden van $0,2 \times 10^3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ (Chu *et al.*, 1986).

Over de mogelijke estrogeniteit, teratogeniteit en immunotoxiciteit van het technisch toxafeen kan niet eenduidig geconcludeerd worden. De gegevens over de estrogeniteit van het technisch toxafeen zijn tegenstrijdig, terwijl ze over teratogeniteit en immunotoxiciteit tevens beperkt zijn.

Zoals eerder gezegd, zijn de gegevens over de toxiciteit van afzonderlijke toxafeen congenenere beperkter dan over het technisch mengsel. Op grond van deze gegevens is voorsnog niet mogelijk een NOAEL of TDI voor een congener op te stellen.

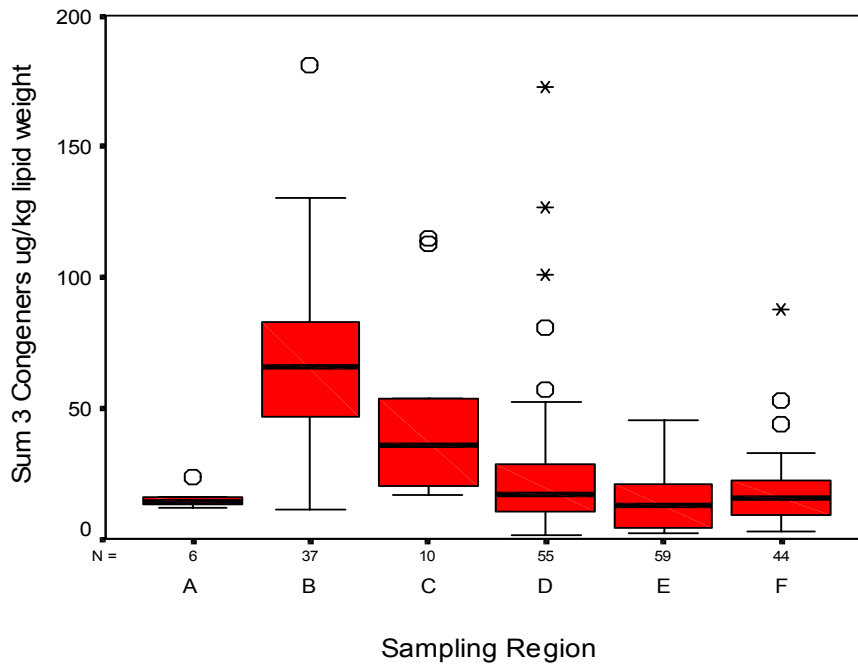
Normstelling

In verschillende landen zijn residunormen opgesteld voor toxafeen in voedingsmiddelen. Zo mogen in de EU groenten, fruit en veevoer geen detecteerbaar toxafeen bevatten ($0,1 \mu\text{g}/\text{g}$; richtlijnen 93/58 en 1999/29). Nederland past deze eis ook toe op alle andere voedingsmiddelen. De Duitse overheid heeft een norm gesteld van $0,1 \mu\text{g}/\text{g}$ voor de som van de persistente toxafeen congenenere Parlar #26, #50 en #62 in vis en andere producten van dierlijke oorsprong.

Buiten de EU kennen b.v. de VS een nul-tolerantie voor toxafeen in voeding, terwijl de Amerikaanse overheid optreedt bij een overschrijding van $5 \mu\text{g}/\text{g}$ in visfilet. Tevens wordt binnen de Codex Alimentarius een internationale residunorm overwogen die overeenkomt met de Duitse norm van $0,1 \mu\text{g}/\text{g}$ voor de toxafeen congenenere Parlar #26, #50 en #62.

De toxafeen gehalten die in verschillende soorten consumptievis zijn gemeten in het kader van het MATT programma, lagen ruim beneden de Duitse norm. Doordat toxafeen zich in vet ophoopt, kan verklaard worden dat in verschillende studies de waargenomen gehalten van toxafeen in visolie deze norm overschrijden. Deze norm wordt in vismeel daarentegen niet overschreden, maar de gegevens hierover zijn beperkter. De gegevens over niet-vis zeevoedsel, zoals kreeftachtigen en mosselen, zijn zeer beperkt. Bij metingen in het MATT programma lagen de toxafeengehalten van garnalen en mosselen ver beneden de Duitse norm.

Inname van toxafeen via vis door de Nederlandse consument is geschat in twee RIVM studies uit 1993 en 2001, en de MATT studie (MATT, 2001). De worst case schattingen van het RIVM en MATT in 2001 bedroegen respectievelijk $0,84$ en $2 \mu\text{g}/\text{dag}$. In de schatting door het RIVM zit overigens een fractie aan niet-vis producten die via het milieu met toxafeen gecontamineerd zouden zijn. Deze geschatte inname ligt beneden de Canadese TDI. De blootstelling van de Nederlandse visconsument aan toxafeen lijkt geen risico op te leveren. Een hoge blootstelling aan toxafeen via consumptie wordt vooral waargenomen bij bewoners van koude streken die veel zeevoedsel consumeren, zoals Eskimo's. Een punt van zorg zouden echter de gekweekte vissoorten met een relatief hoog vetgehalte kunnen zijn (o.a. paling, zalm), vooral wanneer deze in koude streken gekweekt en met vismeel gevoerd worden. De gegevens hierover zijn nog zeer beperkt terwijl accumulatie van toxafeen hier voor de hand lijkt te liggen. Eveneens zou het gebruik van vismeel in veevoer, dat als eiwitrijk alternatief voor het recentelijk verboden vlees- en botmeel kan dienen, tot residuen in dierlijke producten kunnen leiden. De gegevens over het voorkomen van toxafeen in vismeel en dierlijke producten zijn echter zeer beperkt.



Figuur 18. Box en whisker plot van de som van CHB 26, 50 en 62 (behalve regio A waar de som van CHB 26 en 50 is gerapporteerd) (de Boer et al., 1999a). Regioaanduiding: A: Ten westen van IJsland; B: Barentsz zee, Noorwegse kust; C: Noordelijke Noordzee, Noorse kust; D: Ierse kustwateren; E: Nederlandse zoetwatervis en midden en Zuidelijke Noordzee en F: Kattegat

Alhoewel er dus op basis van de veilige inname niveaus voor de Nederlandse consument geen behoefte lijkt te bestaan aan monitoring voor de toxafeen contaminatie van vis in het algemeen is nader onderzoek gewenst voor gekweekte vis en vismeel.

Gehalten in vis

Hoewel toxafeen theoretisch uit meer dan 30.000 congenen bestaat komen in werkelijkheid in milieumonsters maar enkele honderden congenen voor. Door de beschikbaarheid van individuele congenerstandaarden worden tegenwoordig, naast totaal toxafeen, eveneens gehalten van de individuele congenen gerapporteerd (zie Tabel 24).

In een Europees onderzoeksproject (Investigation into the Monitoring, Analysis en Toxicity of Toxaphene (MATT)) zijn gehalten van de individuele congenen Parlar nr. 26, 50 en 62 bepaald in een groot aantal Noordwest Europese en Arctische vismonsters. Uit Figuur 18 blijkt dat de hoogste (mediane) gehalten zijn gevonden in de Barentsz zee en voor de kust van Noorwegen, terwijl de gehalten in Nederlandse vis (regio E) relatief laag zijn. Als gevolg van condensatie van vluchtige toxafeencongenen in koudere gebieden (atmosferische depositie) zijn de gehalten hoger in de noordelijk gevangen vis. Uit Tabel 24 blijkt dat in vis uit de Great Lakes in de VS hoge gehalten zijn gemeten, oplopend tot 2 mg/kg ww totaal-toxafeen.

Het congenerenpatroon is niet altijd vergelijkbaar. Afhankelijk van het monster en de locatie verschilt het patroon.

Analyse

De extractie en clean-up van toxafeen in biota is vergelijkbaar met OCPs: b.v. Soxhlet extractie gevolgd door lipideverwijdering met GPC, aluminiumoxide en behandeling met geconcentreerd zwavelzuur (de Boer *et al.*, 1999a; Atuma *et al.*, 2000; Vetter *et al.*, 2001). Toxafeen wordt van de PCBs gescheiden met silica fractionering, waarbij opgelet moet worden dat verlies van lager gechloroerde toxafenen kan optreden (Kucklick *et al.*, 1998; de Boer *et al.*, 1999a; Atuma *et al.*, 2000; Whittle *et al.*, 2000; Vetter *et al.*, 2001).

De GC-injectietechniek moet zorgvuldig worden gekozen omdat hier verliezen kunnen optreden door decompositie en discriminatie (Buser *et al.*, 2000; Vetter *et al.*, 2000). Voor de GC scheiding kunnen apolaire kolommen zoals DB 5, CP-Sil 8, HP 5, Ultra 2 etc. worden gebruikt (Vetter *et al.*, 2000). Echter, volledige scheiding van het complexe mengsel (bestaande uit theoretisch 32,768 mogelijke congenere) is niet mogelijk en slechts een aantal individuele congenere kunnen nauwkeurig worden bepaald (de Geus, 2000). De toepassing van multidimensionale GC resulteerde in de scheiding van 246 peaks, waarmee deze techniek krachtiger is dan GC met een enkele kolom (de Boer *et al.*, 1997).

ECD en NCI-MS worden meestal toegepast als detectietechniek, elk met specifieke voordelen (zie Vetter en Oehme (2000) en de Geus *et al.* (2000)). Voor kwantificering worden vaak technische mengsels gebruikt, hetgeen tot gevolg heeft dat een fout wordt geïntroduceerd omdat het profiel in het technisch mengsel (sterk) kan afwijken van het profiel in een monster (Vetter *et al.*, 2000; Breackevelt *et al.*, 2001). Standaarden van enkele individuele congenere zijn inmiddels commercieel verkrijgbaar (b.v. Parlar nr. 26, 32, 40,41,44, 50 en 62).

Er is geen CRM beschikbaar voor toxafeen analyse (de Boer *et al.*, 2001e). SRM 1588 van NIST welke is gecertificeerd voor PCBs en OCPs is door enkele laboratoria geanalyseerd met als doel de gevonden waarden in dit materiaal te gebruiken als CRM voor toxafeen analyse (Vetter *et al.*, 2000). Echter, wegens sterk uiteenlopende waarden is dit materiaal niet geschikt als CRM. QUASIMEME organiseert regelmatig ringtesten voor toxafeenanalyse.

Tabel 24. Gehalten van toxafeen in biota ($\mu\text{g}/\text{kg}$ nat gewicht)

Locatie	Jaar	Species	Individuele congenere							Totaal toxafeen. (mg/kg ww)	Referenties
			P26	CHB-32	P40	P41	P44	P50	P62		
IJsland	2000?	Kabeljauw, lever	10-18		6-9	3-4	20-35	11-12	10-14		(Vetter <i>et al.</i> , 2001)
Baltische Zee		Kabeljauw, lever	35-83		3-16	6-17	31-88	21-40	8-41		
Baltische Zee, Zweedse kust		Zalm	2,22-10,5					2,77-15,9	0,39-2,95		(Atuma <i>et al.</i> , 2000)
Groenland	1994-95	Arctische beekforel	0,67	0,07				1,8	0,64	0,013	(Cleemann <i>et al.</i> , 2000)
USA, Meer Michigan	1997-98	Diversen								0,15-1,2	(Stapleton <i>et al.</i> , 2001)
USA, Meer Superior	1998	Meerforel	0,02		0,02	0,01	0,02	0,11	0,06	1,93	(Whittle <i>et al.</i> , 2000)
USA, Lower Rio Grande Valley	1997	Karper								ND-0,31	(Wainwright <i>et al.</i> , 2001)

15 TRIS(4-CHLOROPHENYL)METHAAN EN TRIS(4-CHLOROPHENYL)METHANOL

Samenvatting

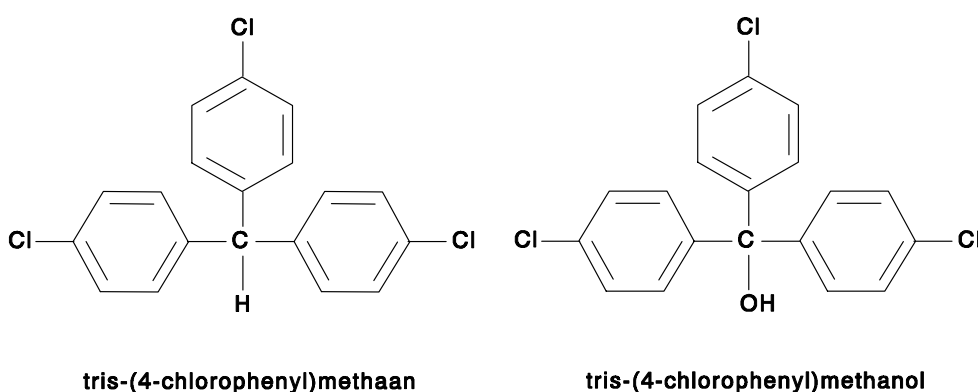
De herkomst van Tris(4-chloorphenyl)methanol (TCPM) en Tris(4-chloorphenyl)methaan (TCPMe) zijn niet exact bekend. Het accumuleert in biota en biomagnificatiefactoren van 125-316 zijn voor deze stoffen vastgesteld. Er zijn weinig data maar de gegevens van Nederlandse vis tonen gehalten van 0,6-360 µg/kg ww, waarbij de hoogste gehalten in zoetwatervis zijn aangetroffen. Andere data uit het buitenland (de Mediteranee en de Baltische zee) tonen gehalten van maximaal 30 µg/kg ww.

Er zijn weinig gegevens over de toxiciteit van deze stoffen bekend. Bij ratten zijn effecten op de lever en milt waargenomen, naast inductie van leverenzymen een toename in witte bloedcellen. Op basis daarvan kan een TDI worden afgeleid van 1 µg/kg/dag. Er zijn geen productnormen.

De analyse is verloopt vergelijkbaar met die van de OCPs en kan daarmee gecombineerd worden. Er zijn beperkte QA middelen (geen CRM of structurele ringonderzoeken). De veiligheidsmarge tussen toxiciteit en inname lijkt voldoende groot maar het is verstandig om deze stoffen op te nemen in studies naar de gehalten van organochloor-pesticiden.

Productie en gebruik

Er is weinig informatie beschikbaar over de bronnen van Tris(4-chloorphenyl)methanol (TCPM) en Tris(4-chloorphenyl)methaan (TCPMe). Deze componenten zijn mogelijk gebruikt als kleurstoffen in acryl fibers (de Boer, 2000c). TCPM kan mogelijk als startpunt gebruikt zijn voor de productie van anthelmintische geneesmiddelen (de Boer, 2000c). Buser toonde aan dat TCPMe en twee andere isomeren in totale hoeveelheden van 150-180 mg/kg als onzuiverheden worden gevormd tijdens de technische productie van DDT (Buser, 1995) Deze onzuiverheden kunnen hebben bijgedragen aan de belasting van het milieu, maar de gehalten kunnen waarschijnlijk niet volledig hierdoor worden verklaard.



Figuur 19 Structuren van tris-(4-chloorphenyl)methaan (TCPMe) en -methanol (TCPM)

Bioaccumulatie.

De bioaccumulatie potentie van TCPM en TCPMe zijn door Falandysz *et al.* (1998) vastgesteld. Bioaccumulatiefactoren in bot van de golf van Gdansk (Baltische Zee) bedragen ca. 70 voor TCPMe en ca. 20 voor TCPM, terwijl ze lager waren voor andere persistente contaminanten (1,7

voor DDTs) (Falandysz *et al.*, 1998a). Watanabe *et al.* (1999) heeft TCPM en TCPMe concentraties in verschillende organen en weefsels van een volwassen mannelijke Kaspische rob gemeten en heeft een lipide-afhankelijke verdeling over het lichaam vastgesteld, vergelijkbaar met wat voor vergelijkbare organochloorcomponenten als PCBs en DDTs is vastgesteld. Biomagnificatie factoren (BMF) in Kaspische rob en Larga zeehonden bedragen 125 tot 200 voor TCPMe en 250 tot 316 voor TCPM (Watanabe *et al.*, 1999).

Toxiciteit

Er zijn vrij weinig gegevens over de toxiciteit van TCPM en vooral TCPMe. *In vitro* blijkt TCPM te kunnen binden aan de androgeen-receptor, maar er zijn geen aanwijzingen dat dit in ratten leidt tot androgene dan wel anti-androgene effecten (Foster *et al.* 1999). Er lijkt geen sprake van een estrogene werking. In mannelijke ratten leidt subchronische blootstelling bij een dosis van 12 mg/kg/dag tot een vergroting van het lever en miltgewicht (Poon *et al.* 1997). Ook was er een toename in serum FSH spiegels. Bij zowel vrouwelijke als mannelijke ratten is er bij een dosis van 1,2 mg/kg/dag sprake van inductie van leverenzymen waaronder cytochroom P450 1A en 2B, alsmede een toename van het percentage cellen met apoptose in de lever en milt. Het is onduidelijk of TCPM bindt aan de Ah-receptor. De dosis van 1,2 mg/kg/dag resulteerde tevens in een toename van het aantal witte bloedcellen en lymphocyten. Op basis van deze resultaten en de NOAEL van 0,12 mg/kg/dag zou met een onzekerheidsfactor van 100 een TDI kunnen worden afgeleid van 1 µg/kg/dag.

Normstelling

Er zijn geen blootstelling of productnormen voor deze stoffen.

Gehalten in vis

TCPM en TCPMe zijn wereldwijd verspreid en zijn gevonden in vis, mariene zoogdieren en ijsberen (de Boer, 2000c). Er zijn weinig data beschikbaar over gehalten van TCPM en TCPMe in vis (Tabel 25). TCPMe gehalten zijn meestal lager (factor 2 to 50) dan TCPM gehalten, hoewel dit bij monsters uit de Baltische zee omgekeerd is (tot 30 µg/kg lw TCPMe en tot 11 µg/kg lw TCPM) (Falandysz *et al.*, 1999). Gehalten in kabeljauwlever uit de Noordelijke Noordzee zijn aanmerkelijk lager dan gehalten van beide componenten in lever(olie) uit de Zuidelijke Noordzee. Gehalten in vis uit de Baltische Zee zijn in dezelfde orde voor TCPM maar TCPMe gehalten zijn hoger (Falandysz *et al.*, 1999). Gehalten in aal zijn fors hoger (tot 360 µg/kg lw in het Hollands Diep). De laagste gehalten zijn gevonden in de Roer (1,6 en 10 µg/kg lw respectievelijk voor TCPMe en TCPM). De hoge gehalten van TCPM en TCPMe in aal (in de grote rivieren) zijn een indicatie dat deze contaminanten gecorreleerd zijn aan industriële activiteit langs (de zijtakken van) de grote rivieren.

Analyse

Extractie van TCPM en TCPMe vindt plaats met medium polaire tot polaire oplosmiddelen (de Boer *et al.*, 1996b; de Boer, 2000c). Lipide verwijdering uit het extract vindt plaats door b.v. GPC of Florisil kolom chromatografie. Na fractionering over een silica kolom bevinden TCPM en TCPMe zich in de tweede fractie, tezamen met de OCPs (de Boer *et al.*, 1996b; Watanabe *et al.*, 1999). Het gebruik van geconcentreerd zwavelzuur tijdens clean-up moet worden vermeden wegens afbraak van TCPM en het gebruik van aluminiumoxide voor verwijdering van lipiden moet eveneens worden vermeden (de Boer, 2000c). De GC uitgerust met apolaire tot medium polaire kolommen zoals DB-5, CP-Sil 8, DB-17 en CP-Sil 12 kan worden gebruikt voor de analyse van TCPM en

Tabel 25. Gehalten van TCPMe en TCPM in biota ($\mu\text{g}/\text{kg}$ vetgewicht)

Land	Locatie	Jaar	Species	TCPM	TCPMe	Referentie	
Nederland	Noordelijke Noordzee	1992	Kabeljauw lever	5,7	1,7	(de Boer, 1997)	
	Zuidelijke Noordzee	1993		40	nd		
	Zuidelijke Noordzee	1987	Kabeljauw leverolie	51	3		
	Zuidelijke Noordzee	1987	Makreel olie	35	0,6		
	Waddenzee	1994	Mossel	13	<6		
	Rivier Rijn	1994	Aal	310	nd		
	Hollands Diep	1994	Aal	360	nd		
	Rivier Roer	1994	Aal	10	1,6		
	IJsselmeer	1994	Aal	82	7,9		
	Haringvliet Oost	1994	Aal	180	37		
	Niers	1994	Aal	12	5,8		
	Italië	Middellandse Zee	1992	Tonijn, baars, zeeduivel, harder	<1	<1	
	Polen	Baltische zuidkust	1991-95	Diversen	nd-11	nd-30	(Falandysz <i>et al.</i> , 1999)

TCPMe (de Boer, 2000c). TCPM en TCPMe elueren op betrekkelijk hoge oven temperaturen (270-300°C), hetgeen vergelijkbaar is met de analyse van PCTs. Voor detectie kunnen ECD en EI- of NCI-MS gebruikt worden (Falandysz *et al.*, 1999; Watanabe *et al.*, 1999; de Boer, 2000c; Lebeuf *et al.*, 2001), maar de verschillende methodes hebben verschillende gevoeligheden (de Boer, 2000c). De gehalten in het monster bepalen derhalve welke detectiemethode moet worden gebruikt.

Er zijn geen CRMs beschikbaar voor de controle van de TCPM en TCPMe analyse (de Boer *et al.*, 2001e). Omdat deze componenten niet routinematig worden geanalyseerd is er geen grote vraag naar CRMs. Normale kwaliteitcontroles (duplo's, recoveryexperimenten, blanco's en de analyse van een laboratorium referentiemateriaal voor controlekaarten) kunnen worden uitgevoerd voor controle van de analyse. In 2000 is een ringonderzoek uitgevoerd in het kader van de Marine Chemistry Working Group (MCWG) van de International Council for Exploration of the Sea (ICES). In deze studie zijn een bot en scharmonster door 6 laboratoria geanalyseerd. De resultaten toonden redelijk goede overeenkomst voor TCPM met RSDs van 14 en 38 %, terwijl TCPMe resultaten minder overeen kwamen (RSDs van 54 en 92%), hetgeen waarschijnlijk werd veroorzaakt doordat de TCPMe gehalten dichtbij en soms beneden de detectielimieten van de deelnemende laboratoria lagen.

16 ALKYLFENOLEN EN ALKYLFENOLETHOXYLATEN

Samenvatting

De mogelijke blootstelling aan deze mengsels via het gebruik van cosmetica lijkt voor de mens belangrijker dan die via consumptie van vis en visproducten. Van belang is echter wel, dat in vis met name de actieve vrije vormen voorkomen (nonylphenolen en enkele lagere nonylethoxylaten) waarvan de oestrogene activiteit is vastgesteld. In cosmetica zijn het vooral de hogere ethoxylaten. Nonylfenolmengsels bezitten oestrogene eigenschappen, zowel *in vitro* als *in vivo*. Er zijn voor deze stoffen geen blootstellings- of productnormen opgesteld.

Extractie en opzuivering van een monster is vergelijkbaar met andere lipofiele contaminanten. Analyse en detectie van alkylfenolen en hun ethoxylaten kan worden uitgevoerd met GC-MS, LC-fluorescentie en LC-MS. Er bestaan geen CRMs en ringonderzoeken zijn voor zover bekend niet georganiseerd. Omdat weinig bekend is t.a.v. het voorkomen van nonylfenol in Nederlandse vis is een beperkte studie naar het voorkomen van deze stoffen toch gewenst. Ook zou er meer informatie moeten komen over de actieve component in deze mengsels, zodat hier actief op gemonitord kan worden.

Productie en gebruik

Alkylfenoethoxylaten (APE) worden de laatste 50 jaar wijd gebruikt voor verschillende doeleinden in huishoudens en industrieën (Ahel *et al.*, 1993). De wereldwijde productie wordt geschat op 300.000 ton per jaar en het gebruik omvat oppervlakte-actieve stoffen, detergentia, emulsificanten, oplossende en "wetting" stoffen en disperganten (Staples *et al.*, 1998; Lye *et al.*, 1999). Deze groep stoffen bestaat uit enkele honderden stoffen met verschillende structuren (Kiewiet *et al.*, 1996). Octyl- en nonylfenoethoxylaten (OPE's en NPE's) bepalen bijna 100% van het marktvolume van APEs, de NPEs zijn daarvan de belangrijkste (Snyder *et al.*, 2001a). Bij nonylphenol gaat het feitelijk om een mengsel van een aantal stoffen met een vertakte alkyl-keten.

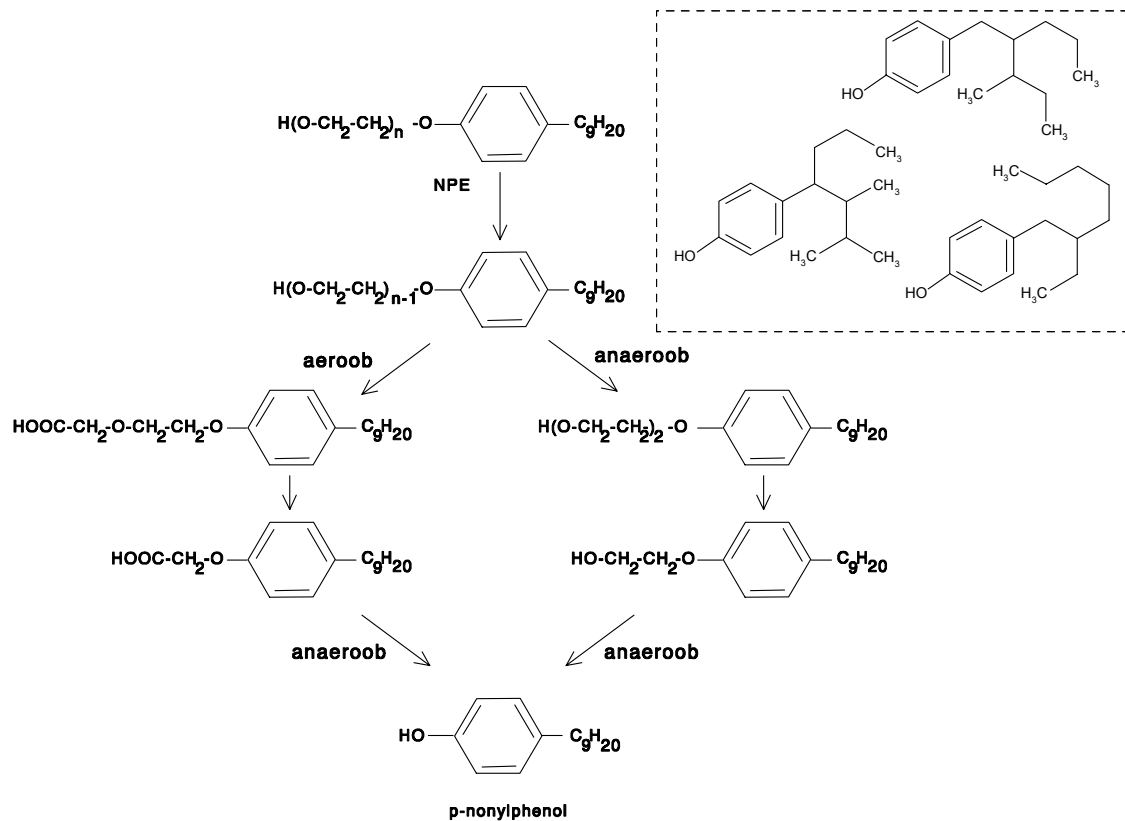
APEs komen vrij in het milieu door het uitgebreide gebruik in bijvoorbeeld schoonmaakdetergentia en lichaamsverzorgingsproducten. APEs zijn niet persistent en worden, tot een bepaalde mate, gemetaboliseerd in afvalwaterzuiveringsinstallaties (Snyder *et al.*, 2001a). Echter, de omzettingstappen van APEs leiden in belangrijke mate tot persistente en lipofiele metabolieten zoals nonylfenolen (NPs), nonylfenolmonoethoxylaet (NP1EO) en nonylfenoldiethoxylaet (NP2EO) (Tsuda, 2001, Snyder, 2001, Ahel, 1993) (zie Figuur 20).

Bioaccumulatie.

De wateroplosbaarheid van NPs is 3,58 mg/l en de octanol-water verdelingscoëfficiënt ($\text{Log } K_{ow}$) is circa 4,5 (Snyder *et al.*, 2001a). Deze $\text{Log } K_{ow}$ is lager dan die van andere POPs zoals PCBs, BFRs en dioxines, wat een geringere neiging tot bioaccumulatie suggereert. Vis wordt via het water, sediment (bodenvissen) en via de voedselketen blootgesteld aan NP en NPEs. De stapeling van NP en NPEs in algen, planten, ongewervelden en vis is laag tot gemiddeld. Staples *et al.* (1998) verzamelde literatuurgegevens over BCFs en BAFs van NP en NPEs in vis, ongewervelden en algen. Deze gegevens laten een wijde spreiding zien in vis van 0,9 tot 1250 (BCF) en 0,8 tot 87 (BAF), voor mosselen van 1,4 tot 3400 (BCF) en 60-340 (BAF) (Staples *et al.*, 1998). Deze gegevens suggereren een wat sterkere concentreerbaarheid bij de mosselen vergeleken met vis. In een laboratoriumexperiment bepaalden Snyder *et al.* nonylfenol BCF's in

een elrits (*Pimephales promelas*) van 245 tot 380 (Snyder *et al.*, 2001a), wat past binnen de verzamelde gegevens van Staples.

Alkylfenolen worden gemakkelijker uitgescheiden na blootstelling dan andere POPs. Tsuda *et al.* (2001) bepaalden depuratie-halfwaardetijden van OP en NP van respectievelijk 7,7 en 9,9 uur in waaiervis. In een studie van Ekelund *et al.* (1990) daalde de concentratie van NP in garnaal in 4 dagen van ca. 0,6 mg/kg lw naar ca. 0,1 mg/kg lw en mossel in 15 dagen van ca. 20,6 mg/kg lw naar ca. 3 mg/kg lw (Ekelund *et al.*, 1990).



Figuur 20 Afbraak van nonylphenolethoxylaten tot p-nonylphenol onder aerobe en anaerobe omstandigheden. De insert toont enkele mogelijke structuren van nonylphenol.

Toxiciteit

Voor laboratoriumdieren is de acute toxiciteit van NP relatief laag. De orale LD50 waarden voor de rat lopen uiteen van 580 tot 1620 mg/kg lichaamsgewicht. De huid LD50 waarden in konijnen zijn >2000 mg/kg. De LOEL voor NP in mannelijke ratten die gedurende 28 dagen werden blootgesteld was 25 mg/kg lichaamsgewicht per dag en was gebaseerd op een gemeten gewichtstoename van de lever. In dezelfde studie werd een NOEL van 400 mg/kg per dag gevonden voor de vrouwelijke ratten. NP is niet genotoxisch, in een bacteriële test voor mutageniteit was NP negatief. Wel veroorzaakt NP DNA schade in humaan sperma, lymfocyten en MCF-7 borstkankercellen. Voor de mens zijn geen effecten beschreven na blootstelling aan NP, maar voor NP4EO en NP9EO zijn allergische reacties op de huid beschreven.

NP en NPEs blijken een oestrogene werking te hebben. Deze werking van p-nonylphenolen is bij toeval ontdekt door de toepassing van een bioassay (E-screen) voor oestrogenen (Soto *et al.* 1991). Het gebruik van deze stoffen in plastic weefselkweekmateriaal leidde tot een verhoogde

groei van niet blootgestelde MCF-7 borstkankercellen. Uiteindelijk kon dit effect worden teruggetraceerd naar p-nonylphenol. In het algemeen neemt de toxiciteit en ook de oestrogene activiteit van een NPE toe als het aantal ethoxylate (EO) groepen afneemt. Door de biologische afbraak van NPEs ontstaan dus de meer toxische verbindingen, maar omdat de totale concentratie aan NPEs door de afbraak ook daalt, neemt de totale toxiciteit door de afbraak toch af. NP en NPEs binden aan de oestrogeenreceptor, zetten MCF-7 borsttumorcellen aan tot proliferatie (Soto *et al.* 1991), leiden tot een verhoogd baarmoedergewicht in premature ratten en zijn in staat om in de forel het vitellogenine-gen te activeren. De drempelconcentratie voor de expressie van vitellogenine door NPs is vastgesteld op 10 µg/l. Daarbij is het mengsel van NPs ongeveer 1.000 tot 100.000 maal minder potent dan oestradiol. Van belang is echter dat de di- en mono-ethoxylaten ongeveer even potent zijn als NP. Omdat deze verbindingen vaak samen voorkomen als een complex mengsel en de oestrogeenrespons op zijn minst additief is, moet de oestrogene activiteit van NPEs als een groep benaderd worden. Algemeen geldt dat de oestrogene effecten optreden bij dezelfde concentraties als waarbij chronische toxiciteit wordt gevonden. Biochemische en histologische veranderingen zijn echter al waargenomen bij concentraties die een factor 10 lager liggen. Verder beïnvloeden NPEs de intersex-expressie (ovarium - testes), de groei van de testes in vis, veranderen ze het normale steroïde metabolisme en verstoren ze de aanpassing van vissen van zoet- naar zoutwateromstandigheden (zalm). De drempel in killifish voor intersex expressie is kleiner dan 50 µg NP/l. In niet volwassen muizen en ratten die een orale dosis van 50 mg NP/kg per dag kregen, nam het gewicht van de uterus toe.

Voor NP is een acute versus chronische toxiciteitsratio vastgesteld (ACR) van 4:1. Uit de gevonden effectconcentraties en met behulp van deze ACR ratio is een concentratie (EEV = Estimated Exposure Value) vastgesteld van 10 µg/l, waarbij 95% van de soorten beschermd zou zijn. M.a.w. de EC50 wordt voor minder dan 5% van de soorten overschreden. Met een veiligheidsfactor (AF) van 10, voor verschillen in gevoeligheid van verschillende soorten en voor onzekerheden in gevonden effect concentraties, kan een ENEV (Estimated No-Effect Value) worden vastgesteld van 1 µg/l. Een nog conservatievere benadering gaat uit van de 96 uren LC50 van 17 µg/l (gevonden met *Pleuronectes americanus*). Omdat het een acute LC50 waarde betrof is een AF van 100 aangehouden, resulterend in een ENEV van 0,17 µg/l. Bijna al het afvalwater in Canada overschrijdt de ENEV concentratie van 1 µg/l. Door verdunning naar de rivieren en de meren, wordt de ENEV op deze locaties bijna niet meer overschreden. Hierbij moet echter wel worden aangetekend dat voor de andere NPEs ook ENEVs zijn vastgesteld en het effect additief is. Opgeteld zorgt dat ervoor dat op sommige locaties deze waarde alsnog wordt overschreden.

Een schatting van de humane blootstelling aan NP en NPEs is erg complex, omdat industriële afvalstromen voornamelijk in het water en de lucht terechtkomen, en over de blootstelling via de lucht nog nauwelijks iets bekend is. Daarnaast is er ook nog een blootstelling die plaatsvindt door het gebruik van een groot aantal consumentenartikelen. Ook over deze blootstellingroute is nauwelijks iets bekend. Verder bemoeilijken het grote aantal verbindingen en de samenstelling van de complexe mengsels de inschatting van de humane blootstelling. In een worst-case benadering voor volwassen Canadezen werd blootstelling via consumentenproducten (body lotion) als voornaamste route beschouwd, met een blootstelling van 22,6 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Ter vergelijking, het eten van verontreinigde vis en eend zou een blootstelling veroorzaken van 0,014 mg/kg per dag.

Gehalten in vis

De meeste gerapporteerde data zijn afkomstig van vis gevangen in wateren in geïndustrialiseerde en geürbaniseerde gebieden. Deze wateren kunnen onder invloed staan van afvalwaterzuiveringsinstallaties. Er zijn geen gegevens bekend van vis uit afgelegen gebieden zoals de poolgebieden. De spreiding in de data is tamelijk groot (zie Tabel 26), van µg/kg gehalten tot (meerdere) mg/kg. De hoogste waarden zijn gemeten in vis uit de Glatt rivier in Zwitserland. Dit werd veroorzaakt door een nabijgelegen afvalwaterzuiveringsinstallatie (Ahel *et al.*, 1993). Er is slechts 1 waarde bekend uit Nederland en deze ligt beneden de detectielimiet (<0,15 mg/kg ww, vis lever).

Tabel 26. Gehalten van nonylphenol in biota (µg/kg)

Land	Jaar	Species	NP	NP1EO	NP2EO	dw/lw/ww	Referenties
Nederland, haven	1996	Bot, lever	<150			ww	(de Boer <i>et al.</i> , 2001f)
Zwitserland	1984-85	Diverse vis	150-380	180-3100	130-2300	dw	(Ahel <i>et al.</i> , 1993)
USA, Lake Mead	1999	Karper	184	242		ww	(Snyder <i>et al.</i> , 2001b)
UK, Rivier Tyne	1997	Bot	5-55	<LOD		ww	(Lye <i>et al.</i> , 1999)

Analyse

Nonylfenolen en korte-keten nonylfenol ethoxylaten (NO1EO en NP2EO) in vis kunnen geanalyseerd worden met HPLC en GC. De analyse begint met de extractie van de componenten uit de matrix door Soxhlet extractie (Snyder *et al.*, 2001a) of stoomdestillatie (Ahel *et al.*, 1993; Lye *et al.*, 1999; Snyder *et al.*, 2001b) gevolgd door GPC, aluminium of silica chromatografie voor de verwijdering van vetten (Lye *et al.*, 1999; Snyder *et al.*, 2001a; Tsuda *et al.*, 2001). Kwantificatie is eenvoudig met normal-phase HPLC en fluorescentie-detectie (Ahel *et al.*, 1993; Snyder *et al.*, 2001b). GC-MS wordt ook frequent gebruikt voor detectie en kwantificatie met gebruik van b.v. HP-5 of DB-17 kolommen (Lye *et al.*, 1999; Snyder *et al.*, 2001b; Tsuda *et al.*, 2001). Er zijn geen CRMs aanwezig voor de bepaling van APEs of APs in vismonsters (de Boer *et al.*, 2001e) en voor zover bekend zijn er geen ringonderzoeken gehouden.

17 SYNTHETISCHE MUSK VERBINDINGEN

Samenvatting

Muskverbindingen worden op grote schaal toegepast als geurstoffen in consumentenproducten. Nitromusks (MK en MX) zijn vergelijkbaar lipofiel als de lager gechlorideerde PCBs, terwijl polycyclische musks (AHTN en HHCB) sterker lipofiel zijn. Musks bioconcentreren in biota, maar enige depuratie treedt eveneens op (met name voor polycyclische musks), mogelijk als gevolg van metabolisme. In Nederlandse vis zijn gehalten van <0,5-45 µg/kg ww vastgesteld. HHCB of AHTN gehalten zijn niet gemeten in Nederlandse vis. Hoge gehalten in biota zijn voornamelijk verbonden met puntbronnen: in Duitsland zijn hoge gehalten stroomafwaarts van een waterzuiveringsinstallatie gemeten (tot 20,3 mg/kg lw).

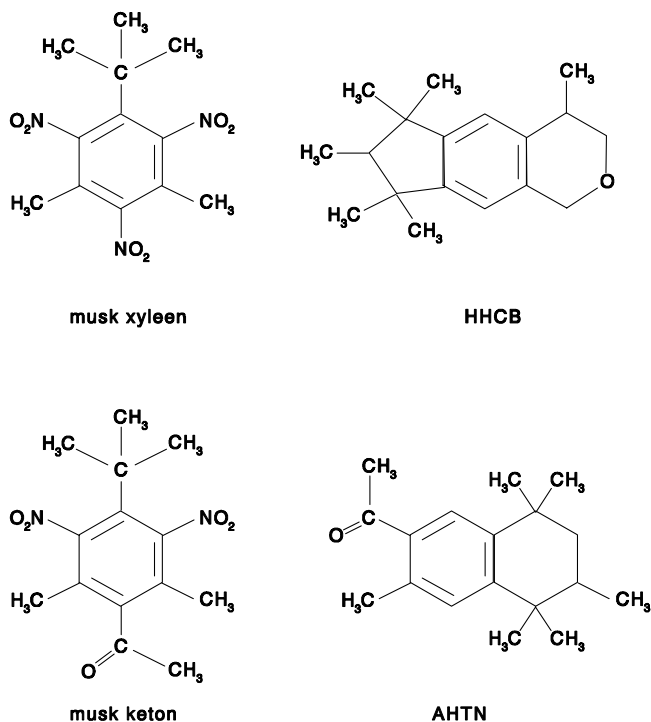
Er zijn onvoldoende data voor een toxicologische beoordeling van deze stoffen. Er zijn geen blootstelling of productnormen.

De analyse van musks kan op vergelijkbare wijze als de analyse van de PCB/OCPs uitgevoerd worden, maar omdat het slechts enkele componenten betreft is identificatie van de verbindingen eenvoudig. QA berust op interne controles. Er zijn geen CRMs en geen internationale ringonderzoeken.

Productie en gebruik

Musk-verbindingen zijn natuurlijke geurstoffen. Chemisch gezien zijn het macrocyclische ketonen en -alcoholen. Omdat natuurlijke musk-verbindingen slechts beperkt beschikbaar zijn en vanwege de hoge kosten die het gebruik van deze natuurstoffen met zich meebrengen wordt in de parfum-industrie al een eeuw lang gebruikt gemaakt van goedkopere synthetische musk-verbindingen. Aanvankelijk werden nitromusk-verbindingen veel gebruikt, met name dinitro- en trinitro-alkylbenzeenderivaten. De belangrijkste vertegenwoordigers van deze eerste generatie synthetische musk-verbindingen zijn 1-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-2,4,6-trinitrobenzeen (musk xyleen, MX) en 1-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-2,6-dinitro-4-acetylbenzeen (musk keton, MK) (zie Figuur 21). Andere bekende nitromusk-verbindingen zijn 1-*tert*-butyl-3,5-dinitro-2-methoxy-4-methylbenzeen (musk ambrette, MA), 4,6-dinitro-1,1,3,3,5-pentamethyl-indaan (musk moskeen, MM) en 1-*tert*-butyl-2,6-dinitro-3,4,5-trimethylbenzeen (musk tibeteen, MT) (Rimkus, 1999; Rimkus *et al.*, 1999).

Het gebruik van nitromusk-verbindingen is sedert de jaren '50 sterk verminderd na berichten over persistentie van MX in het milieu (Käfferlein *et al.*, 1998). In 1984 kwam MA bovendien in een kwaad daglicht te staan door berichten over fototoxiciteit (Cronin, 1984). Reeds in de jaren '50 werden als alternatief voor de nitromusk-verbindingen de polycyclische musk-verbindingen geïntroduceerd. Deze tweede generatie synthetische musk-verbindingen worden sedertdien in allerlei consumentenproducten, zoals parfums, cosmetica, zepen, shampoos, wasmiddelen, wasverzachters en luchtverfrissers, toegepast. Het zijn indaan- en tetraline-derivaten die in hoge mate gesubstitueerd zijn met vooral methylgroepen (Rimkus, 1999). De belangrijkste vertegenwoordigers van de groep van de polycyclische musk-verbindingen zijn 1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethyl-cyclopenta- γ -2-benzopyraan (HHCB) en 7-acetyl-1,1,3,4,4,6-hexamethyl-tetraline (of 7-acetyl-1,1,3,4,4,6-hexamethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naftaleen, AHTN). Andere bekende polycyclische musk-verbindingen zijn 4-acetyl-1,1-dimethyl-6-*tert*-butyl-indaan (ADBI), 5-acetyl-1,1,2,6-tetramethyl-3-iso-propyl-dihydro-indaan (ATII) en 6-acetyl-1,1,2,3,3,5-hexamethyl-indaan (AHMI).



Figuur 21. Chemische structuur van de nitro musks musk xyleen en musk keton, en de polycyclische musks HHCB en AHTN.

Bioaccumulatie

Via particuliere huishoudens komen nitromusk- en polycyclische musk-verbindingen in het aquatisch milieu terecht. Het zijn lipofiele en persistente stoffen die sterk bioaccumuleren in vis en andere waterorganismen (Balk & Ford, 1999; Käfferlein *et al.*, 1998; Rimkus, 1999; Rimkus *et al.*, 1999; Fromme *et al.*, 2001). Nitromusks hebben log K_{ow} waarden van 4,2 tot 5,3 (MX 4,9 en MK 4,2), wat vergelijkbaar is met de lager gechloroerde PCBs (Rimkus *et al.*, 1997; Geyer *et al.*, 2000). Op basis van de log K_{ow} waarden, zal MK minder bioaccumuleren vergeleken met MX, wat zich laat illustreren met het verschil in BCFs (van 640 tot ca. 200.000 voor MX en 760 tot 15.800 voor MK, bepaald in verschillende soorten) (Rimkus *et al.*, 1997). Musk xylene wordt als een persistent contaminant beschouwd, gebaseerd op de depurinatiesnelheid van MX in regenboogforel ($t_{1/2}$ is ca. 50 dagen) (Rimkus *et al.*, 1997) en volgens de OSPARCOM criteria (Poremski *et al.*, 2001).

Polycyclische musks zijn lipofieler dan de nitromusks. De log K_{ow} waarden zijn 5,7 en 5,9 voor respectievelijk HHCB and AHTN (Rimkus, 1999). De bioaccumulatie was echter aanzienlijk lager dan die van nitromusks (BCF AHTN: 620-5100 en BCF HHCB 600-2600), mogelijk als gevolg van een sterk metabolisme in vis (Rimkus, 1999; Geyer *et al.*, 2000). Mosselen daarentegen vertoonden hoge BCFs van circa 40.000 (Rimkus, 1999).

Nitromusk- en polycyclische musk-verbindingen zijn aangetroffen in humaan vetweefsel en humane moedermelk (Käfferlein *et al.*, 1998; Liebl *et al.*, 2000; Rimkus & Wolf, 1996; Müller *et al.*, 1996). Voor de mens lijkt de dermale absorptie uit consumentenproducten (cosmetica en net gewassen textiel) de belangrijkste blootstelling te geven. Bij ratten is vastgesteld dat de nitromusk-verbindingen MA, MK en MX en de polycyclische musk-verbindingen HHCB en AHTN na dermale blootstelling onder occlusie goed worden geabsorbeerd (Ford *et al.*, 1999; Hawkins &

Ford, 1999). Na herhaalde dermale toediening bij ratten onder occlusie accumuleert MK in de weefsels. MX accumuleert echter nauwelijks (Hawkins & Ford, 1999). Bij dermale blootstelling van humane vrijwilligers zonder occlusie (rughuid) was de absorptie van HHCB en AHTN veel minder (namelijk slechts 0,1 tot 1% van de aangebrachte dosis) dan in dermale blootstellingsexperimenten met deze stoffen onder occlusie bij de rat (Ford *et al.*, 1999). De mate waarin de consumptie van vis aan de humane blootstelling bijdraagt is niet bekend, maar er is gesuggereerd dat deze bijdrage gering zou zijn (Käfferlein *et al.*, 1998).

Toxiciteit

Bij proefdieren is de acute orale toxiciteit van MX gering. Er zijn geen aanwijzingen dat MX een genotoxische, hormoonverstorende, embryotoxische of teratogene werking heeft. In een carcinogeniteitstudie met MX in muizen werd bij hoge doseringen een niet-dosisafhankelijke toename in de incidentie van levertumoren gevonden. De betekenis van deze bevinding voor de humane risicobeoordeling is twijfelachtig. Bij ratten is de carcinogeniteit van MX niet onderzocht (Käfferlein *et al.*, 1998).

Er zijn berichten dat MA fototoxisch is bij de mens (Cronin, 1984) en neurotoxisch bij ratten (Spencer, 1984; Ford *et al.*, 1990). Het "International Agency for Research on Cancer" (IARC) van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) geeft aan dat MA geassocieerd is met fotocontact-dermatitis en chronische actineuze dermatitis (IARC, 1996). MA wordt daarom in Europa niet meer gebruikt (SCF, 1997).

In embryotoxiciteit- en teratogeniteitstudies zijn geen aanwijzingen verkregen dat blootstelling van drachtige ratten aan MK en MX leidt tot selectieve schade aan de ongeboren vrucht. De "No-Observed-Adverse-Effect Level" (NOAEL) voor maternale toxiciteit was voor MK 15 en voor MX 20 mg/kg lg/dag. De NOAEL voor embryotoxiciteit was voor MK 45 mg/kg lg/dag en voor MX 200 mg/kg lg/dag (Christian *et al.*, 1999).

Er zijn geen aanwijzingen dat MA, MK en MX genotoxisch zijn (Api *et al.*, 1995, 1996; Api & Gudi, 2000; Emig *et al.*, 1996; Kevekordes *et al.*, 1997a). Er kunnen echter genotoxische metabolieten (aromatische aminen) gevormd worden als de nitrogroepen in bijvoorbeeld MA en MX door bacteriën in de darmflora gereduceerd worden tot aminogroepen (Lehman-McKeeman *et al.*, 1997a,b; Mersch-Sundermann & Emig, 1998; SCF, 1997). In dit verband kan worden opgemerkt dat de binding van aromatische aminen aan humaan hemoglobine onderzocht wordt als biomarker om de blootstelling aan aromatische aminen te schatten. Van één van de metabolieten van MX, namelijk 1-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-4-amino-2,6-dinitrobenzeen, is aangetoond dat het in humaan bloedplasma aanwezig is en dat het aan humaan hemoglobine bindt (Riedel & Dekant, 1999; Riedel *et al.*, 1999). Nitromusk-verbindingen zoals MX en MK worden ervan verdacht dat ze de genotoxische werking van andere stoffen (zoals aflatoxine B1, 2-amino-anthraceen en benzo[a]pyreen) versterken (Mersch-Sundermann *et al.*, 1996, 2001).

Het toxiciteitsonderzoek met polycyclische musk-verbindingen is nog fragmentarisch. De acute toxiciteit van AHTN is na intraperitoneale injectie onderzocht bij ratten. Bij een hoge eenmalige dosering (100 mg/kg lg) trad leverschade op (Steinberg *et al.*, 1999). In een orale 90-dagen toxiciteitstudie met de polycyclische muskverbinding HHCB werden geen schadelijke effecten gezien. Er werden in deze studie geen aanwijzingen gevonden voor een oestrogene werking van HHCB bij de rat. De NOAEL in deze studie was 150 mg/kg lg/dag (Api & Ford, 1999).

HHCB en AHTN hebben in vergelijking met 17 β -oestradiol een zeer zwakke oestrogene werking in een *in vitro* genexpressie-systeem met humane embryonale niercellen, die in het bezit zijn van humane oestrogeen-receptoren. *In vivo* hebben deze stoffen echter geen aantoonbare

oestrogene werking op de uterus van muizen, ook niet bij hoge doseringen waarbij wel een effect op het levergewicht werd gezien (Seinen *et al.*, 1999). In embryotoxiciteits- en teratogeniteitsstudies zijn geen aanwijzingen verkregen dat blootstelling van drachtige ratten aan HHCB en AHTN leidt tot selectieve schade aan de ongeboren vrucht. De NOAEL voor maternatenaal toxiciteit was voor HHCB 50 en voor AHTN 5 mg/kg lg/dag. De NOAEL voor embryotoxiciteit was voor HHCB 150 en voor AHTN 50 mg/kg lg/dag (Christian *et al.*, 1999). Er zijn geen aanwijzingen dat polycyclische musk-verbindingen genotoxisch zijn (Api & San, 1999; Kevekordes *et al.*, 1997b; Mersch-Sundermann *et al.*, 1998; Steinberg *et al.*, 1999).

Normstelling

IARC heeft in 1996 vastgesteld dat de nitromusk-verbindingen MA en MX voor wat betreft carcinogene eigenschappen niet klassificeerbaar zijn door gebrek aan gegevens. De carcinogene werking van MA is niet onderzocht en met MX is alleen een carcinogeniteitsstudie uitgevoerd bij muizen (niet bij ratten). In deze studie werd een toename van de incidentie van levertumoren gevonden. Er zijn geen aanwijzingen dat MX genotoxisch is. Met MA is slechts beperkt genotoxiciteitsonderzoek uitgevoerd (IARC, 1996).

Het "Scientific Committee on Food" (SCF) van de Europese Unie heeft aan de hand van de gehalten aan MX in humaan vetweefsel en de lange eliminatie-halfwaardetijd van 63-107 dagen berekend dat de dagelijkse inname van deze stof ongeveer 11 µg bedraagt. Volgens het SCF is de inname via vis verwaarloosbaar ten opzichte van de blootstelling via cosmetica en huishoudproducten. Omdat MX mogelijk wordt omgezet in aromatische aminen en in het lichaam accumuleert beveelt het SCF aan om de blootstelling aan MX zoveel mogelijk te beperken. Volgens het SCF zijn er voor MA, MK, MT en MM onvoldoende gegevens om een goede risicobeoordeling mogelijk te maken. Uit voorzorg vindt het SCF dat de blootstelling aan deze stoffen zoveel mogelijk teruggedrongen moet worden (SCF, 1997).

De "Scientific Committee for Cosmetic Products and non-Food Products intended for Consumers" (SCCNFP) van de EU heeft de nitromusk-verbinding MX in 1999 beoordeeld voor gebruik in cosmetica. Het SCCNFP meldt dat de blootstelling aan MX uit cosmetica (exclusief preparaten voor oraal gebruik) in 1999 ongeveer 207 µg/kg lg/dag bedroeg. Daarvan kan ongeveer 20,7 µg/kg lg/dag via de huid geabsorbeerd worden. Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat MX genotoxische eigenschappen heeft meent de commissie toch dat er geen veilige drempeldosis kan worden aangegeven voor de carcinogene werking bij muizen. Uitgaande van een aanvaardbaar risico op kanker bij levenslange blootstelling van 1×10^{-4} beveelt de commissie aan om de maximaal absorbeerbare dagelijkse dosis terug te brengen tot ongeveer 10 µg/kg lg/dag. De commissie geeft aan dat niet alleen cosmetica, maar ook andere bronnen van blootstelling aan MX (bijvoorbeeld wasmiddelen) bij de beoordeling betrokken zouden moeten worden (SCCNFP, 1999a). Vis is uiteraard ook een bron die bij zou kunnen dragen.

Ten aanzien van de nitromusk-verbinding MK geeft de SCCNFP aan dat de blootstelling aan MX uit cosmetica (exclusief preparaten voor oraal gebruik) in 1999 ongeveer 200 µg/kg lg/dag bedroeg. Daarvan kan ongeveer 28 µg/kg lg/dag via de huid geabsorbeerd worden. De commissie beveelt aan om de maximaal absorbeerbare dagelijkse dosis terug te brengen tot ongeveer 14 µg/kg lg/dag. De commissie geeft aan dat niet alleen cosmetica, maar ook andere bronnen van blootstelling aan MX (bijvoorbeeld wasmiddelen) bij de beoordeling betrokken zouden moeten worden (SCCNFP, 1999b). Vis is uiteraard ook een bron die bij zou kunnen dragen.

Er is geen voor vis relevante normstelling voor polycyclische musk-verbindingen. Het SCCNFP heeft in 2000 aangegeven dat er onvoldoende gegevens zijn om de veiligheid van de

polycyclische musk-verbindingen HHCB en AHTN voor gebruik in cosmetica te beoordelen (SCCNFP, 2000a,b).

Gehalten in vis

Na de toepassing in huishoudens worden de musk stoffen geloosd in het milieu via afvalwaterzuiveringsinstallatie. Dit is de belangrijkste route voor de contaminatie van (zoetwater) vis, wat is aangetoond door de hoge gehalten musk stoffen (tot 20,3 mg/kg vetgewicht voor HHCB) in regenboogforel, afkomstig uit de rivier Stör, 3 km stroomafwaarts van een afvalwaterzuiveringsinstallatie (Tabel 27).

Palingmonsters uit Nederland bevatten gehalten MX en MK van <0,5 tot 45 µg/kg ww, MK was de dominerende stof (de Boer *et al.*, 1999c). Deze gehalten zijn ongeveer van hetzelfde niveau als die geobserveerd voor PCB's in vergelijkbare monsters (de Boer *et al.*, 1999c). Er zijn geen data bekend over HHCB en AHTN in Nederlandse monsters. Data van Duitse vismonsters laten zien dat de polycyclische musk stoffen de nitro musk-stoffen overheersen, wat overeenkomt met de eerder genoemde hogere productie en gebruikscijfers (Rimkus, 1999). In Canadese kokkels uit Halifax Harbour werden daarentegen juist de hoogste gehalten gemeten voor MK (Gatermann *et al.*, 1999).

Analyse

De analyse van musk stoffen is bijna gelijk aan de methoden voor PCB's en OCP's. In het algemeen wordt begonnen met (Soxhlet)-extractie van de vetten uit het monster, gevolgd door vetverwijdering met aluminium oxide of GPC (Fromme *et al.*, 1999; Rimkus, 1999). De PCB's en OCP's worden uit het extract verwijderd door scheiding op silica gel kolommen. De analyse vindt plaats met GC-ECD, GC-NPD, GC-EI-MS of GC-NCI-MS. Specifieke voor- of nadelen zijn beschreven door Rimkus (1999). Kwaliteitsborging is afhankelijk van o.a. een geschikt laboratoriumreferentie materiaal, duplo's en recoveryexperimenten. Er zijn geen CRMs beschikbaar en er zijn geen ringonderzoeken georganiseerd.

Tabel 27. Gehalten van muskcomponenten in biota ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

Land	Lokatie	Jaar	Species	M-xyleen	M-keton	HHCB	AHTN	lw/ww/ dw	Referenties	
Nederland	Maas, Eijsden	1996	Aal	45	11			ww	(de Boer <i>et al.</i> , 1999c)	
	Diversen		<3-17	4-33						
			Snoekbaars	<0,5	<0,5					
	Zuidelijke Noordzee		Diversen	<2	<4					
			Garnaal, mossel	<0,5	<1					
Duitsland	Berlijn	1996	Aal	1-79	1-380	15-4131	10-1408	ww	(Fromme <i>et al.</i> , 1999)	
	Rivier Ruhr	?*				400, 600	500, 700	lw		(Rimkus, 1999)
	Rivier Elbe	?	Snoekbaars	<10-90	10-70	600-3840	320-990			
	Rivier Stor**	?	Bruine forel	200, 240	1000, 1200	13700, 20300	10600, 13400			
Noordzee		?	Garnaal	<10-10	20-430	<40-60	<40-60			
Noordzee kust		?	Mossel	<10-20	10-30	<30-110	<30-60			
Canada		?	Diversen	n.d.-0,8	n.d.-140	nd.-27	nd.-6	ww	(Gatermann <i>et al.</i> , 1999)	

* Jaar van monsternamen onbekend

** 3 km stroomafwaarts van een rioolwaterzuivering

18 PERFLUOROCTAANSULFONAAT EN ANDERE PERGEFLUOREERDE VERBINDINGEN

Samenvatting

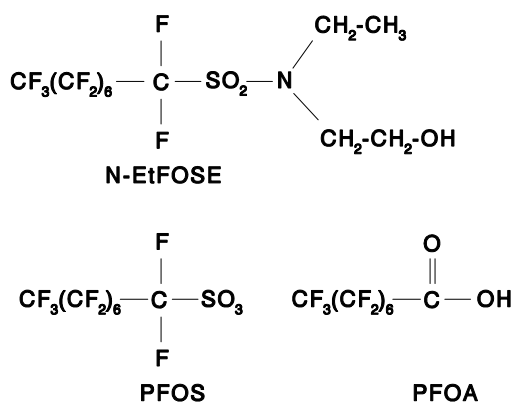
Perfluorooctaan sulfonaat (PFOS) is het afbraakproduct van gefluoreerde alkanen die o.a. veelvuldig gebruikt zijn als water/vuil afstotend middel op diverse (consumenten) producten. Het gedrag van de stof wijkt sterk af van lipofiele componenten zoals PCBs en dioxines, hetgeen het voorspellen van accumulatie moeilijk maakt. De stof lijkt te accumuleren in biota, maar de wijze van accumulatie is nog niet bekend. Hoge gehalten (tot 3800 µg/kg ww) zijn aangetroffen in vis uit de Westerschelde en voor de Belgische kust. Deze gehalten zijn fors hoger die van andere contaminanten in vis van Nederlandse origine.

PFOS heeft bij zowel ratten als apen een effect op het cholesterolmetabolisme. In hoge dosisgroepen treedt sterfte op onder de apen. Er zijn echter geen blootstelling- en productnormen.

De analyse verloopt anders dan bij de lipofiele contaminanten. Het monster wordt geëxtraheerd in aanwezigheid van een ion-paar reagens en het gezuiverde extract wordt geanalyseerd met LC-MS. De analyse staat nog in de kinderschoenen en derhalve berust QA op interne controles in het laboratorium. Er zijn geen ringonderzoeken bekend, evenmin als dat er CRMs voorhanden zijn.

Productie en gebruik

Perfluorooctaan sulfonaat ofwel PFOS is het belangrijkste afbraakproduct van een serie van gefluoreerde verbindingen zoals 2-(N-ethylperfluorooctaan-sulfonamide)-ethyl alcohol (N-etFOSE) en 2-(N-methylperfluorooctaan-sulfonamide)-ethyl alcohol. Deze stoffen werden veresterd tot grotere moleculen en dan gebruikt als waterafstotende stoffen in papier en verpakkingsmaterialen, tapijten, textiel, leerbescherming, brandblus-schuimen etc. (Hekster *et al.*, 2002; Moody *et al.*, 2000; Giesy *et al.*, 2001) Slechts een klein deel is als PFOS zelf geproduceerd, en dan met name als surfactant verkocht. In mei 2000 heeft 3M aangekondigd de productie vrijwillig te staken gezien de persistentie van de stof en het algemeen voorkomen van de stof in mens en dier.



Figuur 22. Structuren van PFOS, PFOA en N-etFOSE.

Bioaccumulatie

Voor PFOS kan, in tegenstelling tot de andere beschreven persistente lipofiele contaminanten, geen octanol-water verdelingscoëfficiënt bepaald worden omdat PFOS een drie-lagen systeem vormt met water en octanol (3M, 2000), hetgeen wordt veroorzaakt door de lipofiele en hydrofiele eigenschappen van het molecuul. Beoordeling van het accumulerend vermogen op basis van de Log Kow is dus niet mogelijk. Echter, Giesy en Kannan bepaalden PFOS in spierweefsel van verschillende vissen in concentraties tot 300 µg/kg natgewicht. Levers van aquatische zoogdieren bevatten PFOS in concentraties tot 3680 µg/kg natgewicht, hetgeen sterk de mogelijkheid suggereert van PFOS tot bioaccumulatie en bioconcentratie.

PFOS is erg persistent en weerstaat biodegradatie onder aerobe en anaerobe condities vanwege de volledig gefluoreerde koolstofketens (Moody *et al.*, 2000). De persistentie van PFOS is ook aangetoond in afbraakproeven van het kaliumzout van PFOS; er trad geen fotochemische afbraak op en een laag chemisch- en afwezig biochemisch zuurstofverbruik werd geobserveerd gedurende een 20-daagse proef (3M, 2000).

Toxiciteit

Bij werknemers van bedrijven van 3M (o.a. Antwerpen) zijn in bloed PFOS gehalten tot 13 mg/l aangetroffen (Olsen *et al.*, 1999). In bloed van donoren liggen de gehalten een factor 100-1000 lager (Hansen *et al.*, 2001). Inmiddels is PFOS ook aangetoond in grotere zeedieren, vissen en vogels. Bij de rat, aap en met name de mens wordt PFOS zeer langzaam uitgescheiden (halfwaardetijd in plasma bij werknemers 4 jaar). Dit wordt mede veroorzaakt doordat de stof niet wordt gemetaboliseerd. De stof wordt goed geabsorbeerd en hoopt zich bij proefdieren vooral op in de lever. Het meest opvallende effect bij blootgestelde apen en ratten was een verlaagde serum cholesterol spiegel, waaruit kan worden afgeleid dat PFOS een effect heeft op de cholesterol synthese en daardoor op het lipidmetabolisme (Goldenthal *et al.* 1978, Haugom and Spydevold 1992). Daarnaast zijn bij ratten effecten waargenomen op de lever, zijnde hypertrophy van de levercellen en vacuolisering. Bij ratten lijkt de stof te werken als een zogenaamde peroxisoomproliferator maar de relevantie van dit effect voor de mens lijkt gering door de zeer lage expressie van de PPAR- α receptor (Cattley *et al.*, 1998). Daarnaast zijn een aantal reproductiestudies met ratten uitgevoerd waarin met name effecten bij de moederdieren werden waargenomen, zoals verminderde groei en verminderde voeropname (Case *et al.*, 2001). Bij deze studies lijkt de NAOEL rond de 0,1 mg/kg/dag te liggen.

In een recente semichronische studie met apen (Seacat *et al.* 2002) werden net als in een eerdere studie (Goldenthal *et al.* 1978) sterke effecten op het lichaamsgewicht en zelfs sterfte waargenomen in de hoogste dosis-groep van 0,75 mg/kg/dag. Ook was er in deze groep sprake van toegenomen levergewichten, en een verlaging van serumgehalten van totaal en HDL cholesterol, schildklierhormonen en estradiol. Gehalten van PFOS in serum en lever na 182 dagen waren respectievelijk 170 en 320 mg/kg. Er waren geen aanwijzingen voor peroxisoomproliferatie in de levers. Bij de dosisgroep van 0,15 mg/kg/dag werden geen significante effecten waargenomen, met uitzondering van een verlaging van de HDL cholesterol gehalten in serum. Dit effect was reversibel na beëindiging van de blootstelling. Veiligheidshalve zou echter de dosis van 0,03 mg/kg/dag als NOAEL kunnen worden aangehouden. Bij deze dosis werden serumgehalten PFOS van rond de 15 mg/l gevonden. Een vergelijkbare studie met ammonium perfluorooctanaat (APFO) dat vrij snel ontleedt tot perfluorooctanaat (PFOA), laat soortgelijke effecten zien (Butenhoff *et al.*, 2002). In de hoogste dosisgroep (30 mg/kg, later bijgesteld naar 20 mg/kg) is sprake van sterke groeiremming en sterfte, verhoogde

levergewichten, verhoogde serum triglycerides, en verlaagde serumgehalten van schildklierhormonen en estradiol. De laagste dosisgroep van 3 mg/kg/dag wordt door de onderzoekers zelf aangeduid als LOAEL. Bij ratten resulteert blootstelling aan APFO in verhoogde levergewichten, peroxisoom proliferatie, hypolipidemie en verhoogde serum estradiolgehalten (Biegel *et al.*, 2001, Pastoor *et al.*, 1987). Daarnaast werden bij blootgestelde ratten tumoren gevonden in lever, pancreas en Leydig cellen in de testis. Deze effecten lijken echter specifiek voor de rat.

Medisch onderzoek bij werknemers laat geen verbanden zien tussen plasma concentraties van PFOS en een groot aantal bloedparameters of hormoonspiegels (Olsen *et al.* 1998).

Normstelling

Er zijn geen blootstellings- of productnormen voor PFOS. Uitgaande van bovengenoemde NOAEL bij apen van 0,03 mg/kg/dag zou met onzekerheidsfactoren van $3 \times 3 \times 10$ een TDI van 0,3 µg/kg/dag kunnen worden afgeleid.

Gehalten in vis

Hoge gehalten van PFOS, tot ca. 3800 µg/kg nw, zijn gevonden in schol en ca. 500 µg/kg nw in garnalen in de Westerschelde, waarschijnlijk als gevolg van contaminatie van de Schelde door een PFOS producerende vestiging van Dupont in Antwerpen. Er is een duidelijke neerwaartse gradient gevonden naarmate de monsters verder richting zee of in de Noordzee zijn bemonsterd, maar de gehalten voor de Belgische kust in beide species bedroegen nog steeds 50-150 en 200-600 µg/kg nw (van de Vijver *et al.*, 2002), hetgeen veel hoger is dan bv PCB gehalten in zeevis.

De meeste data hebben alleen betrekking op PFOS. Giesy en Kanan (2001) analyseerde hun monsters ook op PFOA, perfluorhexaan sulfonaat (PFHS) en perfluorocetaan sulfonylamide (PFOSA). Zij vonden geen detecteerbare hoeveelheden PFHS in de monsters en alleen een paar monsters bevatten PFOA en PFOSA in gehalten tot respectievelijk 180 en 38 ng/kg natgewicht. Na een ongeluk met blusschuim op de luchthaven van Toronto (Canada), waarbij (een gedeelte van) het PFOS bevattende blusschuim weglekte in een nabij gelegen kreek, werden hoge gehalten van PFOS aangetroffen in vislevers. Behalve PFOS werden nog 11 andere pergefluoreerde componenten (o.a. PFOA) uit het blusschuim in de vislevers aangetroffen (Moody *et al.*, 2002)

Uit de gegevens over vis en hogere trofische organismen zoals poolbeer, dolfijnen, zeehonden en schildpadden uit verschillende delen van de wereld) blijkt duidelijk dat PFOS over de hele wereld aanwezig is (<1 tot 3680 µg/kg ww in diverse matrices), al zijn de concentraties in sommige gebieden duidelijk lager dan in de geïndustrialiseerde gebieden (Giesy *et al.*, 2001).

Analyse

De analyse van PFOS verloopt wezenlijk anders dan de uitgebreide analysemethoden voor PCBs en PBDEs omdat het zich niet per definitie in de lipiden van het organisme ophoopt. Omdat PFOS een drie-lagen systeem kan vormen met water en een organisch oplosmiddel zoals octanol (3M, 2000) is het gedrag van PFOS tijdens monsterbehandeling of analyse niet compleet bekend. Dit maakt de analyse gevoelig voor analytische fouten en problemen. De aanpak is meestal gebaseerd op extractie gevolgd door HPLC scheiding en detectie. Giesy en Kannan (2001) en Kannan *et al.* (2001) extraheren biologische monsters het organische oplosmiddel methyl-tert-butylether, na additie van water, een tegenion en buffering op pH 10. De scheiding vindt plaats op een C18 HPLC kolom en PFOS wordt gedetecteerd met electrospray (ESI)-MS ("negative ion mode"). De recovery varieerde van 85 tot 101% en van 100% +/-40% in beide studies (Giesy *et*

al., 2001; Kannan *et al.*, 2001b). Moody *et al.* (2001) gebruikt een vergelijkbare HPLC-ESI-MS methode voor de bepaling van PFOS en gerelateerde stoffen in watermonsters (Moody *et al.*, 2001).

Er zijn geen CRMs beschikbaar en er zijn geen ringonderzoeken uitgevoerd tot nu toe. De bevindt zich nog in de ontwikkelingsfase hetgeen nauwkeurige evaluatie van analyses door recoveryexperimenten, duplo analyses, blanco's en het gebruik van interne laboratorium referentiematerialen noodzakelijk. Dit is ook noodzakelijk omdat de component een ander gedrag heeft dan b.v. PCBs waarmee laboratoria nog ervaring moeten opdoen.

Tabel 28. Gehalten van PFOS in biota ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

Land	Jaar	Species	PFOS	dw/ Referenties ww
Westerschelde en Belgische kust	?*	Schol, lever	300-3800	ww (van de Vijver <i>et al.</i> , 2002)
		Krab	150-690	
		Garnaal	80-500	
Westerschelde en Belgische kust	?	Schol	<10-87	ww (Hoff <i>et al.</i> , 2003)
		Steenbolk	<10-107	
Japan, Tokyo Bay	2002	Div. vis, lever	30-558	ww (Taniyasu <i>et al.</i> , 2002)
USA, Michigan (waters)	1990s	Diversen	7-300	ww (Giesy and Kannan, 2001)
Middellandse Zee		Tonijn lever	21-87	
Balstische Zee		Zeehond, bloedplasma	11-230	
USA, Alaska		IJsbeer, lever	180-680	
India, Ganges		Dolfijn, lever	<35-81	
Atlantische Oceaan (Kust Florida)		Potvis, lever	23	ww (Kannan <i>et al.</i> , 2001b)
USA, Gulf of Mexico and Chesapeake Bay	1996-98	Oester	<42-1225	dw (Kannan <i>et al.</i> , 2002)
Canada, Toronto airport**	2000	Vislever	2000-72900	ww (Moody <i>et al.</i> , 2002)

* Jaar van monsternamen niet genoemd

** Na ongeluk met blusschuim waarbij fluorverbindingen zijn vrijgekomen in een naastgelegen beek.

19 CONCLUSIES

De belangrijkste doelstelling van dit rapport is om een prioritering aan te brengen in de monitoring van contaminanten in vis en visproducten. Een van de belangrijkste criteria daarbij is het mogelijke risico voor de consument. Er kan worden uitgegaan van blootstellingsnormen, vastgesteld door internationale commissies. Daarbij zal meestal sprake zijn van een aantal veiligheids- of beter onzekerheidsfactoren om te compenseren voor mogelijke diersoortverschillen in de gevoeligheid voor toxische effecten en verschillen tussen individuen binnen een bepaalde diersoort. Verder kan het nodig zijn om extra factoren in te bouwen i.v.m. de kwaliteit van de beschikbare data en voor de bescherming van bevolkingsgroepen, die mogelijk gevoeliger zijn (b.v. kinderen). In praktijk zijn dergelijke normen dus gericht op het garanderen van een zo groot mogelijke veiligheid en zal bij overschrijding niet direct sprake zijn van nadelige effecten. Een ander belangrijk punt daarbij is het feit dat deze normen meestal uitgaan van levenslange blootstelling aan een bepaald gehalte en dus niet een incidentele overschrijding. Een aparte groep daarbij vormen de stoffen die accumuleren in het lichaam en daardoor uiteindelijk een concentratie (body burden) kunnen bereiken die kan leiden tot negatieve effecten. Een éénmalige blootstelling aan zo'n stof zal dus bijdragen aan een versneld bereiken van die concentratie maar meestal niet direct een risico vormen.

Voor sommige stoffen is een productnorm afgeleid die gebaseerd kan zijn op de blootstellingsnorm maar ook op het ALARA-principe. In die gevallen moet uiteraard voorkomen worden dat producten niet aan de norm voldoen, maar zal bij overschrijding eveneens niet automatisch sprake zijn van een risico voor de gezondheid. Bij het ontbreken van blootstelling- of productnormen kan gebruik worden gemaakt van data uit dierproeven, waarbij idealiter een NOAEL is vastgesteld of eventueel een LOAEL. Bij het vergelijken van de mogelijke blootstelling met de NOAEL of LOAEL moet er uiteraard voldoende marge zijn omdat er hierbij nog geen extra veiligheidsfactoren zijn gehanteerd. Wel bestaat dus de mogelijkheid dat het gebruikte proefdier gevoeliger is voor de stof of dat de blootstellingsduur veel langduriger is. Zo zouden effecten op de lever die resulteren in een reductie van de gehalten van schildklierhormonen in het bloed en effecten op de schildklier minder relevant zijn voor de mens. Dit speelt o.a. bij de vlamvertrager HBCD.

In Tabel 29 zijn de toxicologische data zoals die zijn beschreven voor de diverse stoffen samengevat. Daarbij is slechts voor enkele stoffen sprake van een blootstellingsnorm. Bij andere stoffen is de laagst bekende NOAEL of bij ontbreken daarvan de LOAEL weergegeven. Vervolgens is op basis van de beschikbare residudata een inschatting gemaakt van de blootstelling bij consumptie van 100 gram vis- of visproducten met de daarvoor gerapporteerde gehalten van een stof. Uiteraard gaat het hier om een overschatting omdat de werkelijke gemiddelde consumptie lager ligt, nl 30 gram en 47 gram bij visconsumenten en visliefhebbers. Bovendien is geen onderscheid gemaakt tussen vette en magere vis (Tabel 30). Zo bevat in veel gevallen vette vis en met name paling de hoogste gehalten aan contaminanten terwijl die in praktijk maar respectievelijk 26 en 1% van de visconsumptie bepalen. Bovendien geven de cijfers de maximale blootstelling weer, namelijk bij consumptie van producten met de hoogst aangetroffen gehalten. Daarbij betreft het vaak een beperkt aantal locaties die b.v. dichtbij een bedrijf of afvalwaterinstallatie liggen of in de delta van een rivier.

De resultaten uit Tabel 29 bieden de mogelijkheid om een prioritering aan te brengen in de stoffen die in het monitoringprogramma moeten worden opgenomen. Het is duidelijk dat de grootste problemen te verwachten zijn bij dioxines, dioxine-achtige PCBs en indicator PCBs. Dit

probleem speelt het meest bij paling, maar er zijn aanwijzingen dat ook andere vette vissoorten de dioxinenorm regelmatig overschrijden. Het is nog onduidelijk is hoe de dioxine-achtige PCBs in de norm verwerkt zullen worden. Daarom moeten voldoende data beschikbaar zijn voor het onderbouwen van toekomstige, mogelijk meer per vissoort gedifferentieerde normen voor deze stoffen. Ook voor PAKs lijkt de marge gering, met name wanneer sprake is van een sterke liefhebbersconsumptie. Bij de organochloorpesticiden en hexachloorbenzeen worden incidenteel gehalten gevonden, waarbij de blootstellingsnormen licht overschreden kunnen worden. Daarom wordt ook voor deze stofgroep een beperkte monitoring voorgesteld. Recente studies naar toxafeen duiden erop dat de huidige blootstelling geen risico's voor de volksgezondheid inhoudt. Derhalve wordt monitoring afgeraden.

Voor een aantal andere stoffen, waaronder de vlamvertragers en TCPM, lijken de gezondheidsrisico's veel kleiner, maar hierbij speelt de vraag of de gehalten verder zullen toenemen waardoor de marges kleiner worden. PFOS is mogelijk een probleem wanneer er sprake is van liefhebbersconsumptie van producten die van een aantal specifieke locaties afkomstig zijn. Daarom wordt voor PFOS een beperkte monitoring aanbevolen.

Een aantal stoffen als polychloor-naftalenen, polybroombiphenylen en broomdioxines, die mogelijk als verontreiniging aanwezig zijn in PBDE's, lijkt vergelijkbare effecten te hebben als dioxines. Meestal blijkt hun relatieve bijdrage aan het TEQ-gehalte klein te zijn, maar mogelijk zijn er specifieke locaties waar dit anders ligt. Dit zou onder meer kunnen blijken uit verschillen in de resultaten van de CALUX bioassay en de GC/MS analyses.

In het verleden bleven gehalten aan zware metalen onder de door de huidige door de EU vastgestelde normen. Echter, monitoringprogramma's zijn in 1991 gestopt en meer recente data ontbreken. Om die reden wordt een beperkte monitoring aanbevolen.

Bij een aantal stoffen lijkt de blootstelling via de voeding verwaarloosbaar t.o.v. andere blootstellingsroutes. Dit speelt onder meer bij muskverbindingen waarvoor op dit moment geen monitoring wordt aanbevolen. Feitelijk geldt dit ook voor alkylfenolen maar omdat weinig bekend is t.a.v. het voorkomen van nonylfenol in Nederlandse vis is een beperkte studie naar het voorkomen van deze stoffen toch gewenst. Ook zou er meer informatie moeten komen over de actieve component in deze mengsels, zodat hier actief op gemonitord kan worden.

Tabel 29. Inschatting van de marge tussen de veilige blootstelling cq TEQ en de blootstelling

Stofgroep	NOAEL per kg lg/dag	LOAEL per kg lg/dag	Veilige dosis per kg lg/dag	TDI per kg lg/dag	Productnorm (per kg)	Gehalten* (per kg)	Blootstelling ¹ (per kg lg/dag)
Metalen Cadmium Kwik Lood					0,05-1,0 mg 0,5-1,0 mg 0,2-1,0 mg	<0,002-0,07 mg <0,02-0,29 mg <0,01-0,38 mg	<0,003-0,1 µg <0,03-0,4 µg <0,01-0,5 µg
Organotins						<0,1-47 µg Sn	<0,0001-0,07 µg
Radionucleiden						<0,1-98 Bq	<0,0001-0,14 Bq
Dioxines ²	10-40 pg TEQ			2 pg TEQ	4 ng TEQ	0-70 ng TEQ	0-100 pg TEQ
PCBs ³		5 µg				4,5-4500 µg	0,006-6,4 µg
PAKs ⁴			0,5 ng			0,1-1,1 µg	0,15-1,5 ng
Vlamvertragers PBDEs ⁵ HBCD	100 mg	1 mg				<0,01-230 µg <0,4-5500 µg	<0-0,3 µg <0-8 µg
Chloorparafines				11 µg		82-3700 µg	0,1-5 µg
PCTs ⁶		36 mg				1-410 µg	0,001-0,6 µg
PCNs						0,007-290 µg	0,00003-0,4 µg
Chloorbenzenen Mono-penta Hexa				10- 100 µg 0,16 µg		1-80 µg	0,001-0,1 µg
OCPs				0,03- 0,6 µg		<0,1-164 µg	<0,0002-0,2 µg
Toxafeen ⁷			7 µg		0,1 mg	0,01-15,9 µg (totaal tox 0-1930 µg)	0-0,02 µg
TCPM	120 µg					0-360 µg	0,001-0,5 µg
Nonylfenol ⁸	10 mg	100 mg				5-2300 µg	0,007-3 µg
Musks ⁸	5-50 mg					0,5-45 µg	0,001-0,06 µg
PFOS	30 µg					<10-107 µg	<0,015-0,15 µg

* Op basis van eetbare gedeelten van vis (geen levers). Alleen Nederlandse data gebruikt, tenzij niet voorhanden.

¹ geschat op basis van 100 gram vis- of visproduct/dag

² blootstellingsnorm, productnorm en maximale blootstelling voor dioxines incl. dioxine-achtige PCBs, productnorm excl. dioxine-achtige-PCBs. Feitelijk wordt de blootstellingsnorm per week uitgedrukt, dus 14 pg TEQ/kg lg/week.

³ norm afgeleid van effecten Aroclor 1254, dat ook dioxines en dioxine-achtige PCBs bevat

- 4 afgeleide veilige dosis voor benzo(a)pyreen, gebaseerd op veilige dosis van 5 ng/kg/dag voor alleen benzo(a)pyreen (extrapolatie naar 10⁶) en factor 10 ter compensatie voor andere PAKs in mengsels. Gehaltes voor alleen BaP in mosselen
- 5 alleen BDE-99
- 6 LOAEL voor technisch mengsel van PCTs en PCBs
- 7 Duitse productnorm voor de som van Parlar 26, 50, 62; gehaltes afgeleid van gehaltes in vet van 0-200 µg/kg.
- 8 Blootstelling via cosmetica wordt als veel belangrijker beschouwd

Tabel 30. Visconsumptie (in grammen per week) in Nederland door de gemiddelde consument, de visconsument (één keer vis per week), en de visliefhebber (twee of meer keer per week).

Categorie	Species	Portiegrootte (*)	Consumptiepatroon		
			Gemiddelde consument	visconsument (een keer of meer per week)	visliefhebber (twee of meer keer per week)
Vette vis	haring	110	13.3	21,0	45,5
	makreel	60	2.3	7,0	17,5
	zalm	125	8.7	12,6	27,3
	paling	35	0.9	2,1	4,9
	tonijn	55	2.8	5,6	11,2
Magere vis	kabeljauw**)	152	21.5	69,3	106,0
	koolvis **)	152	10.0	46,9	70,3
	tong	166	0.6	14,7	25,9
Schelpdieren	Mosselen	140	2.9	4,2	9,8
Garnalen	Garnalen	55	4.0	3,5	8,4
Totaal	-	-	67	187	327

* gemiddelde portieomvang per keer dat vis geconsumeerd wordt (Dooren-Flipsen en van Klaveren 1998, Dooren-Flipsen *et al.* 1999, Freijer *et al.* 2001)

** kabeljauw en koolvis inclusief producten als “kibbeling”, “lekkerbekjes” en vissticks op een 50/50 basis

Tabel 31. Samenvatting diverse grootheden en advisering voor monitoring of survey.

Metalen

	Pb	Cd	Hg	Zn	Cu	As	Se	Ni, Cr	Organo-tin	Radionucleiden
Productie en gebruik	***	***	***	***	***	?	?	?	***	?
Bioaccumulatie										
Analyse en QA	*	*	*	*	*	*	*	*	*(totaal tin)	*
M(onitoring) of S(urvey)?	M	M	M	M	-	-	M	-	M	S

Organische microverontreinigingen

	PCBs	Dioxines en dl-PCBs	PBDEs en BFRs	PCNs	PAKs	PCTs	PCAs	OCPs	TCPM TCPMe	Toxafeen	NP(E)s	Musks	PFOS
Productie en gebruik ^a	***	dioxines:n.v.t. dl-PCBs: zie PCBs	PBDEs: ** HBCD: * TBBP-A: ***	*	n.v.t.	***	*** (schatting)	*** (totaal pesticiden)	?	***	***	**	***
Bioaccumulatie ^b	**	**	**	*	*	**	**	**	**	**	*	**	**
Analyse en QA ^c	*	**	**	**	*	***	***	*	**	***	**	**	***
M(onitoring) of S(urvey)?	M	M	M/S	-	S	-	S	M	M	-	S	-	S

^a * tot 1000 ton/jaar (wereldwijd)

** 1000 tot 50.000 ton/jaar (wereldwijd)

*** meer dan 50.000 ton/jaar (wereldwijd)

^b * beperkt bioaccumulatief in diverse vissen (behalve accumulatie treedt ook uitscheiding en metabolisering op), wel accumulatie in mosselen

** sterk bioaccumulatief in diverse organismen en persistent

^c * Eenvoudig (werkwijze, apparatuur) en goede kwaliteit van data

** Ingewikkeld (werkwijze, apparatuur) maar goede kwaliteit van data

*** Ingewikkeld (werkwijze, apparatuur) resulterend in semi-quantitatieve gehalten; verbetering mogelijk

LITERATUUR

- 3M (1999). The science of organic fluorochemistry. St. Paul, Mn., 3M, 1-12.
- 3M (2000). Sulfonated perfluorochemicals in the environment: sources, dispersion, fate and effects. St. Paul, Mn., 3M, 1-51.
- Adolfsson-Erici, M., M. Pettersson, J. Parkkonen en J. Sturve (2000). Triclosan, a commonly used bactericide found in human milk and in the aquatic environment. *Organohalogen compounds* 45, 83-86.
- Ahel, M., J. McEvoy en W. Giger (1993). Bioaccumulation of the lipophilic metabolites of nonionic surfactants in freshwater organisms. *Environmental pollution* 79, 243-248.
- Ahmed, F.E. (1999). Trace metal contaminants in food. In: Environmental Contaminants in Food, Ed. By C.F. Moffet en K.J. Whittle, Sheffield Academic Press, England.
- Amodio R. et al, (1995) Evaluation of the selenium content of the traditional Italian diet. *Int. J. Food Sci and Nutr.* 46, 149 – 154.
- Anon. (1984), Regeling normen PCBs (Warenwet), *Staatscourant*, 239.
- Anon. (1993). Interim report of the marine monitoring programm on the Braer oil spill. Aberdeen, Marine Laboratory.
- Anon. (2001a). Commission regulation (EC) No 466/2001, 8 March 2001.
- Anon. (2001b). Council regulation (EC) No 2375/2001, 29 November 2001.
- Anonymous. Consultation on assessment of the health risk of dioxins; re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI): executive summary. Food Add. Contam., 17, 2000, p. 223-240.*
- Api, A.M., Ford, R.A. (1999). Evaluation of the oral subchronic toxicity of HHCB (1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethylcyclopenta-gamma-2-benzopyran) in the rat. *Toxicol. Letters*, 111, 143-149.
- Api, A.M., Gudi, R. (2000). An *in vivo* mouse micronucleus assay on musk ketone. *Mutat. Res.*, 464 (2), 263-267.
- Api, A.M., Ford, R.A., San, R.H.C. (1995). An evaluation of musk xylene in a battery of genotoxicity tests. *Fd. Chem. Toxicol.*, 33, 1039-1045.
- Api, A.M., Pfitzer, E.A., San, R.H.C. (1996). An evaluation of genotoxicity tests with musk ketone. *Fd. Chem. Toxicol.*, 34, 633-638.
- Api, A.M., San, R.H. (1999). Genotoxicity tests with 6-acetyl-1,1,2,4,4,7-hexamethyltetraline and 1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethylcyclopenta-gamma-2-benzopyran. *Mutat. Res.*, 446 (1), 67-81.
- Aschner, M., Aschner, J.L. (1992). Cellular and molecular effects of trimethyltin and triethyltin: relevance to organotin neurotoxicity. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 16 (4), 427-435.
- Asplund L., Jakobsson E., Haglund P. en Bergman A. (1994) 1,2,3,5,6,7-Hexachloronaphtalene and 1,2,3,4,6,7-hexachloronaphtalene-selective retention in rat liver and appearance in wildlife. *Chemosphere* 28, 2075-2086.
- ACC (American Chemical Council) (2001) Data summary and test plan for hexabromocyclododecane (HBCD), <http://www.epa.gov/opptintr/chemrtk/cyclodod/c13459tp.pdf>.
- ATSDR (1994). Toxicological profile for chlordane. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp31.html>.
- ATSDR (1994). Toxicological profile for hexachlorobutadiene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp42.html>.

- ATSDR (1998). Toxicological profile for 1,4-dichlorobenzene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp10.html>.
- ATSDR (2000). Toxicological profile for hexachlorobenzene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp90.html>.
- ATSDR (2000). Toxicological profile for DDT, DDE, DDD. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp35.html>.
- ATSDR (2000). Toxicological profile for aldrin and dieldrin. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp1.html>.
- Atuma, S. S., A. Bergh, I. Nilsson en M. Aune (2000). Toxaphene levels in salmon (*Salmo salar*) from the Baltic sea. *Chemosphere* 41, 517-520.
- Atuma, S. S., C.-E. Linder, A. Wicklund-Glynn, Ö. Andersson en L. Larsson (1996). Survey of consumption fish from Swedish waters for chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls. *Chemosphere* 33, 791-799.
- Bailey, R. E. (2001). Global hexachlorobenzene emissions. *Chemosphere* 43, 167-182.
- Balk, F., Ford, R.A. (1999). Environmental risk assessment for the polycyclic musks AHTN and HCHB in the EU. I. Fate and exposure assessment. *Toxicol. Letters*, 111, 57-79.
- Barter, J.A., Sherman, J.H. (1999). An evaluation of the carcinogenic harard of 1,4-dichlorobenzene based on internationally recognized criteria. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 29, 64-79.
- Baumard, P., H. Budzinski en P. Garrigues (1998). Polycyclic aromatic hydrocarbons in sediments and mussels of the Western Mediterranean Sea. *Environmental toxicology and chemistry* 17(5), 765-776.
- Baussant, T., S. Sanni, A. Skadsheim, G. Jonsson en J. F. Borseth (2001). Bioaccumulation of polycyclic aromatic compounds: 2. modeling bioaccumulation in marine organisms chronically exposed to dispersed oil. *Environmental Science & Technology* 20(6), 1185-1195.
- Bayarri, S., L. T. Baldassarri, N. Iacovella, F. Ferrara en A. di Domenico (2001). PCDDs, PCDFs, PCBs and DDE in edible marine species from the Adriatic Sea. *Chemosphere* 43, 601-610.
- Belfroid, A.C., Purperhart, M. en F. Ariese (1999?) Organotin levels in seafood in relation to the tolerable daily intake (TDI) for humans. IVM report nr. E-99/12.
- Belfroid A.C., Murk A.J., Voogt P. de, Schäfer A.J., Rijs G.B.J., Vethaak A.D., Meerman, J.H.N., Velde E.G. van der en de Boer J. de (1999) Hormoonontregelaars in water; oriënterende studie naar de aanwezigheid van oestrogeen-actieve stoffen in watersystemen en afvalwater in Nederland. RIZA/RIKZ rapport 99.007/99.024.
- Belfroid, A.C., Purperhart, M., Ariese, F. (2000). Organotin levels in seafood. *Marine Poll. Bull.*, 40 (3), 226-232.
- Berg, van den, M. Birnbaum, L.S., Bosveld, A.T.C., Brunström, B., Cook, Ph., Feeley, M., Giesy, J.P., Hanberg, A., Hasegawa, R., Kennedy, S.W., Kubiak, T., Larsen, J.C., Leeuwen, F.X.R. van, Liem, A.K.D., Nolt, C., Peterson, R.E., Poelinger, L., Safe, S., Schrenk, D., Tillitt, D., Tysklind, M., Younes, M., Waern, F., en Zacharewski, T. (1998) Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Env. Health Persp.*, 106, 775-792.
- Bergman, A. Brominated flame retardants-a burning issue. *Organohalogen. Comp.*, 47, 2000, p. 36-40.
- Bergman, A. en U. Örn (2001). Polybrominated flame retardants - a threat? *Organohalogen Comp.* 50, 13-20.

- Betts, K. S. (2001). Mounting concern over brominated flame retardants. *Environm. Sci. & Technology*, 274-275.
- Biegel, L.B., Hurtt, M.E., Frame, S.R., O'Connor, J.C., en Cook, J.C. (2001) Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicol. Sci.* 60, 44-55.
- Birnbaum, L.S., Staskal, D.F., en Diliberto J J (2003) Health effects of polybrominated dibenzo-p-dioxins (PBDDs) and dibenzofurans (PBDFs). *Environment International* 29, 855-860.
- Blanchard, M. et al., (1999) Biota contamination by PCBs and trace metals in the freshwater estuary of the river Seine (France). *Hydrobiologia* 400, 149 – 154.
- Bocio, A., Llobet, J.M., Domingo, J.L., Corbella, J., Teixidó, A., en Casas, C. (2003) Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foodstuffs: human exposure through the diet. *J. Agric. Food Chem.* 51, 3191-3195.
- Boer, J. de (1995). Analysis and biomonitoring of complex mixtures of persistent halogenated micro-contaminants. Proefschrift, Chemische faculteit, Vrije Universiteit, Amsterdam, 319.
- Boer, J. de (1997). Environmental distribution and toxicity of tris(4-chlorophenyl)methanol and tris(4-chlorophenyl)methane. *Rev Environmental contaminant toxicology* 150, 95-106.
- Boer, J. de (2000a). Polybrominated Biphenyls and Diphenylethers. New types of persistent halogenated compounds. J. Paasvirta. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag. 3, part K, 62-95.
- Boer, J. de (2000b). Polychlorinated Terphenyls. New types of persistent halogenated compounds. J. Paasvirta. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag. 3, part K, 43-59.
- Boer, J. de (2000c). Tris(4-chlorophenyl)methanol and tris(4-chlorophenyl)methane. New types of persistent halogenated compounds. J. Paasvirta. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag. 3, part K, 31-41.
- Boer, J. de (2001). Polychlorinated biphenyls. Environmental analysis. W. Kleibömer, Elsevier Science B.V. 3.
- Boer, J. de en Q. T. Dao (1989). The analysis of individual chlorobiphenyl congeners in fish extracts on 0.15 i.d. capillary columns. *Journal of high resolution chromatography* 12, 755-759.
- Boer, J. de, J., Q. T. Dao en R. van Dortmond (1992). Retention times of fifty one chlorobiphenyl congeners on seven narrow bore capillary columns coated with different stationary phases. *J. High Resolution Chromatography* 15, 249-255.
- Boer, J. de en Q. T. Dao (1993). Overview of bromodiphenyl ether data in aquatic biota and sediments. RIVO IJmuiden.
- Boer, J. de, H. Pieters en Q. T. Dao (1993b). Verontreinigingen in aal en snoekbaars: monitorprogramma ten behoeve van de Nederlandse sportvisserij 1992. RIVO rapport 93.006 IJmuiden, Nederland.
- Boer, J. de, en Q. T. Dao (1994). Verontreinigingen in aal en snoekbaars: monitorprogramma ten behoeve van de Nederlandse sportvisserij 1993. RIVO rapport 94.004 IJmuiden, Nederland.
- Boer, J. de, en Q. T. Dao (1995). Verontreinigingen in aal en snoekbaars: monitorprogramma ten behoeve van de Nederlandse sportvisserij 1994. RIVO rapport 95.009 IJmuiden, Nederland.
- Boer, de J., Wester, P.G., Evers, E.H.G., Brinkman, U.A.T. (1996) Determination of tris(4-chlorophenyl)methanol and tris(4-chlorophenyl)methane in fish, marine mammals and sediment. *Environm. Pollut.* 93, 39-47.
- Boer, J. de, H. Pieters en Q. T. Dao (1996). Verontreinigingen in aal en snoekbaars: monitorprogramma ten behoeve van de Nederlandse sportvisserij 1994. RIVO rapport C026/96 IJmuiden, Nederland.

- Boer, J. de, H. Pieters en Q. T. Dao (1997a). Verontreinigingen in aal en snoekbaars: monitorprogramma ten behoeve van de Nederlandse sportvisserij 1996. RIVO rapport C048/97 IJmuiden, Nederland.
- Boer, J. de, H.-J. de Geus en U. A. T. Brinkman (1997). Multidimensional gas chromatographic analysis of toxaphene. *Environmental science and technology* 31, 873-879.
- Boer, J. de, H. Pieters en M. M. de Wit (1998a). Verontreinigingen in aal en snoekbaars: monitorprogramma ten behoeve van de Nederlandse sportvisserij 1997. RIVO rapport C049/98 IJmuiden, Nederland.
- Boer, J. de, P. G. Wester, H. C. Klamer, W. S. Lewis en J. P. Boon (1998). Do brominated flame retardants threat ocean life? *Nature* 394, 28-29.
- Boer, J. de, J. Klungsoyr, G. Nesje, S. Meier, B. McHugh, E. Nixon en G. G. Rimkus (1999a). MATT: monitoring, analysis and toxicity of toxaphene-improvement of analytical methods. *Organohalogen Comp.* 41, 569-573.
- Boer, J. de, H. Pieters en M. M. de Wit (1999b). Verontreinigingen in aal en snoekbaars: monitorprogramma ten behoeve van de Nederlandse sportvisserij 1998 RIVO rapport C036/99 IJmuiden, Nederland.
- Boer, J. de, en P. G. Wester (1999c). Het voorkomen van nitromusks in Nederlandse visserijproducten. IJmuiden, The Netherlands, RIVO.
- Boer, de J., Horst, A. van der, en Wester, P.G. (2000b) PBDEs and PBBs in suspended particulate matter, sediments, sewage treatment plant in- and effluents and biota from the Netherlands. *Organohalogen. Comp.*, 47, 85-88.
- Boer, J. de, H. Pieters en S.P.J. van Leeuwen (2000a). Verontreinigingen in aal en snoekbaars: monitorprogramma ten behoeve van de Nederlandse sportvisserij 1999. RIVO rapport C048/00 IJmuiden, Nederland.
- Boer, J. de, J. Aldridge, C. Allchin, M. Bennett, J. P. Boon, S. Brandsma, J. van Hesseligen, R. Law, W. Lewis, S. Morris, M. R. Tjoen-A-Choy en B. Zegers (2001a). Polybrominated Diphenylethers in the Aquatic Environment. IJmuiden, RIVO.
- Boer, J. de en C. Allchin (2001b). An indication of temporal trends in environmental PBDE levels in Europe. *Organohalogen Comp.*, 52, 13-17.
- Boer, J. de, C. Allchinn, R. Law, B. Zegers en J. P. Boon (2001c). Method for the analysis of polybrominated diphenylethers in sediments en biota. *Trends in Anal. Chem.* 20, 591-599.
- Boer, J. de, J. en E. McGovern (2001e). Certified reference materials for organic contaminants for use in monitoring of the aquatic environment. *Trends in analytical chemistry* 20(3), 140-159.
- Boer, J. de, T. E. van der Zande, H. Pieters, F. Ariese, C. A. Schipper, T. van Brummelen en A. D. Vethaak (2001f). Organic contaminants and trace metals in flounder liver and sediment from the Amsterdam and Rotterdam harbours and off the Dutch coast. *Journal of Environmental Monitoring* 3, 386-393.
- de Boer, J., C. Allchin, B. Zegers, J. P. Boon, S. Brandsma, S. Morris, K. A.W., I. van der Veen, J. M. van Hesseligen en J. J. H. Haftka (2002a). HBCD and TBBP-A in sewage sludge, sediments and biota, including interlaboratory study, RIVO rapprt no. C033/02, IJmuiden, Nederland.
- de Boer, J. en W. P. Cofino (2002b). First world-wide interlaboratory study on polybrominated diphenylethers (PBDEs), *Chemosphere*, 46, 625-633.
- Borgen, A. R., M. Schlabach, R. Kallenborn en E. Fjeld (2001). Polychlorinated alkanes in freshwater fish. *Organohalogen Comp.* 52, 75.

- Boyer, I.J. (1989). Toxicity of dibutyltin, tributyltin and other organotin compounds to humans and to experimental animals. *Toxicology*, 55 (3), 253-298.
- Breackevelt, E., G. T. Tomy en G. A. Stern (2001). Comparison of an individual congener standard and technical mixture for the quantification of toxaphene in environmental matrices by HRGC/ECNI-HRMS. *Environmental Science Technology* 35, 3513-3518.
- Brinkman, U. A. T. en H. G. M. Reymer (1976). *Journal of Chromatography* 127, 203.
- Brouwer, A. en van den Berg, K.J. (1986) Binding of a metabolite of 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl to transthyretin reduces serum vitamin A transport by inhibiting the formation of the protein complex carrying both retinol and thyroxin. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 85, 301-312.
- Brouwer, A., Blaner, W.S., Kukler, A. en van den Berg, K.J. (1988) Study on the mechanism of interference of 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl with the retinol-binding proteins in rodents. *Chem. Biol. Interact.* 68, 203-217.
- Brown, D.J., van Overmeire, I., Goeyens, L., Denison, M.S., en Clark, G.C. (2001) Analysis of brominated flame retardants and brominated dibenzodioxins and biphenyls for Ah receptor activation using the CALUX bioassay. *Organohalogen Comp.* 54, 12-15.
- Brown, F.M.J. en P.W. Balls (1997) Trace Metals in Fish and Shellfish from Scottish Waters, Scottish Fisheries Research Report Nr. 60 1997. ISSN 0308 8022.
- Brussard, et al, (1996) Dietary intake of food contaminants in the Netherlands (Dutch Nutrition Surveillance System). *Food additives and Contaminants*, 13 (5) 561-573.
- Bucher, J.R., Alison, R.H., Montgomery, C.A., Huff, J., Haseman, J.K., Farnell, D., Thompson, R., Prejean, J.D. (1987). *Fund. Appl. Toxicol.*, 9, 454-468.
- Burgin, D.E., Diliberto, J.J., Derr-Yellin, E.C., Kannan, N., Kodavanti, P.R.S., en Birnbaum, L.S. (2001) Differential effects of two lots of Aroclor 1254 on enzyme induction, thyroid hormones, and oxidative stress. *Environm. Health Persp.* 109, 1163-1168.
- Buser, H.-R. (1995). DDT, a potential source of environmental tris(4-chlorophenyl)methane and tris(4-chlorophenyl)methanol. *Environmental science technology* 29, 2133-2139.
- Buser, H.-R., P. Haglund, M. D. Müller, T. Poiger en C. Rappe (2000). Discrimination and thermal degradation of toxaphene compounds in capillary gas chromatography when using split/splitless and on-column injection. *Chemosphere* 41, 473-479.
- Butenhoff, J., Costa, G., Elcombe, C., Farrar, D., Hansen, K., Iwai, H., Jung, R., Kennedy, G., Lieder, P., Olsen, G., en Thomford, P. (2002) Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicological Sci.* 69. 244-257.
- Campbell, I. en G. McConnell (1980). Chlorinated paraffins and the environment. 1. Environmental occurrence. *Environmental Science & Technology* 14(10), 1209-1214.
- Canadian Environmental Protection Act (2000). Priority substances list assessment report. Hexachlorobutadiene. http://www.ec.gc.ca/ccebl/eng/final/index_e.html
- Case, M.T., York, R.G., en Christian, M.S. (2001) Rat and rabbit oral developmental toxicity studies with two perfluorinated compounds. *Int. J. Toxicol.* 20, 101-109.
- Cattley, R.C., DeLuca, J., Elcombe, C., Fenner-Crisp, P., Lake, B.G., Marsman, D.S., Pastoor, T.A., Popp, J.A., Robinson, D.E., Schwetz, B., Tugwood, J., en Wahli, W. (1998) Do peroxisome proliferating compounds pose a hepatocarcinogenic hazard to humans. *Regulatory Toxic. Pharmacol.* 27, 47-60.
- CCRX, Jaarverslag 1989, Bilthoven.
- CCRX, Jaarverslag 1990, Bilthoven.
- CCRX, Jaarverslag 1991, Bilthoven.
- CCRX, Jaarverslag 1992, Bilthoven.

- CCRX, Jaarverslag 1993, Bilthoven.
- CEP (2001) Nonylphenol and its Ethoxylates, Priority Substances List Assessment Report, April 2001, Canadian Environmental Protection Act, 1999 (www.ec.gc.ca/cceb1).
- Chang, L.W. (1990). The neurotoxicology and pathology of organomercury, organolead and organotin. *J. Toxicol. Sci.*, 15 (suppl. 4), 125-151.
- Chau, Y.K., Maquire, R.J., Brown, M., Yang, F., Batchelor, S.P., en Thompson, J.A.J. (1997). Occurrence of Butyltin compounds in mussels in Canada. *Applied Organometallic Chemistry* 11: 903 – 912.
- Choi, D., S. Hu, K. Won en C. Kim (2001). Surveillance of the selected fish and shellfish for dioxins. *Organohalogen compounds* 51.
- Christian, M.S., Parker, R.M., Hoberman, A.M., Diener, R.M., Api, A.M. (1999). Developmental toxicity studies of four fragrances in rats. *Toxicol. Letters*, 111, 169-174.
- Christensen, J. H., M. Glasius, M. Pécseli, J. Platz en G. Pritzl (2001). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in shorthorn sculpin (*Myoxocephalus scorpius*) from 3 locations in Southern Greenland. The second international workshop on brominated flame retardants, Stockholm.
- Chu, F.-L. E., P. Soudant, L. A. Cruz-Rodríguez en R. C. Hale (2000). PCB uptake and accumulation by oysters (*Crassostrea virginica*) exposed via a contaminated algal diet. *Marine environmental research* 50, 217-221.
- Cleemann, M., F. Riget, G. B. Paulsen, J. de Boer, J. Klungsoyr en P. Aastrup (2000). Organochlorines in Greenland lake sediments and landlocked Arctic char (*Salvelinus alpinus*). *The science of the total environment* 245, 173-185.
- Coelhan, M., M. Saraci en H. Parlar (2000). A comparative study of chlorinated alkanes as standards for the determination of C10-C13 polychlorinated paraffines in fish samples. *Chemosphere* 40, 685-689.
- Codex-publicaties, Position papers voor lood, cadmium, arseen en tin en normvoorstellen voor lood en cadmium en tin uit de CCFAC(1995-2001). General Standard for Contaminants and Toxins in Foods (ed. 1998).
- Cronin, E. (1984). Photosensitivity to musk ambrette. Contact Dermatitis, 11, 88-92.
- CSTEE (2001). Opinion on the risk assessment of 1,2,4-trichlorobenzene. Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). 20 March 2001.
- Cuadrado, C., J. Kumpulainen en O. Moreiras (1995) Contaminants and nutrients in total diets in Spain. *Eur. J. of Clin. Nutrition* 49, 767-778.
- Culp, S.J., Gaylor, D.W., Sheldon, W.G., Goldstein, L.S., en Beland, F.A. (1998) A comparison of the tumours induced by coal tar and benzo[a]pyrene in a 2-year bioassay. *Carcinogenesis* 19, 117-124.
- Dacasto, M., Valenza, F., Nebbia, C., Re, G., Cornaglia, E., Soffieti, M.G. (1994). Pathological findings in rabbits and sheep following the subacute administration of triphenyltin acetate. *Vet. Hum. Toxicol.* 36 (4), 300-304.
- Darnerud, P.O., Eriksen, G.S., Jóhannesson, T., Larsen, P.B., en Viluksela, M. (2001) Polybrominated diphenyl ethers: occurrence, dietary exposure, and toxicology. *Environm. Health Persp. Suppl.* 109, 49-68.
- Diaz-Alarcon, J.P., Navarro-Alarcon, M., Lopez-Martinez, M.C., Lopez-Garcia de la Serrana, H.(1994). Determination of selenium in fresh fish from southeastern Spain for calculation of daily intake. *J. Agricult. Food Chem.* 42, 334 – 337.

- Dietz, R., F. Riget, M. Cleemann, A. Aarkrog, P. Johansen en J. C. Hansen (2000). Comparison of contaminants from different trophic levels and ecosystems. *The science of the total environment* 245, 221-231.
- Ekelund, R., A. Bergman, A. Granmo en M. Berggren (1990). Bioaccumulation of 4-nonyl phenol in marine mammals- a re-evaluation. *Environmental Pollution* 64, 107-120.
- Elgethun, K., C. Neumann en P. Blake (2000), Butyltins in shellfish, finfish, water and sediment from the Coos Bay estuary (Oregon, USA). *Chemosphere*, 41, 953-964.
- Ema, M., Itami, T., Kawasaki, H. (1992). Susceptible period for the teratogenicity of di-n-butyltin dichloride in rats. *Toxicology*, 73 (1), 81-92.
- Ema, M. Kurosaka, R., Amano, H., Ogawa, Y. (1995). Comparative developmental toxicity of butyltin trichloride, dibutyltin dichloride and tributyltin chloride in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 15 (4), 297-302.
- Ema, M. Kurosaka, R., Amano, H., Ogawa, Y. (1996). Comparative developmental toxicity of di-, tri- and tetrabutyltin compounds after administration during late organogenesis in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 16 (1), 71-76.
- Emig, M., Reinhardt, A., Mersch-Sundermann, V. (1996). A comparative study of five nitro musk compounds for genotoxicity in the SOS chromotest and Salmonella mutagenicity. *Toxicol. Letters*, 85 (3), 151-156.
- Engman, J. en Jorhem, L. (1998) Toxic and essential elements in fish from nordic waters, with the results seen from the perspective of analytical quality assurance. *Food Add. Cont.* 15, 884 – 892.
- EPA (1983). Pentachlorobenzene. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~AAAsJaWOe:4:l>.
- EPA (1985a). 1,2,4-Trichlorobenzene. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~AAAsJaWOe:3:l>.
- EPA (1985b). Hexachlorobenzene. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~BAAlwaacX:29:l>.
- EPA (1986). Chlorobenzene. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~AAAsJaWOe:1:l>.
- EPA (1988). Aldrin. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~AAA9ra4ra:1:l>
- EPA (1990). Dieldrin. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~AAA9ra4ra:2:l>
- EPA (1991). Hexachlorobutadiene. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~AAAW6aqsb:1:l>
- EPA (1996). p,p'-Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~AAA8iay25:1:l>
- EPA (1997). Tributyltin oxide (TBTO). <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~AAAHpaix2:1:BASIC>
- EPA (1998). Chlordane. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~AAA9ra4ra:4:l>
- EPA (1999). Triphenyltin hydroxide (TPTH). Reregistration eligibility decision. Document no. EPA 738-R-99-010. <http://www.epa.gov/REDS/0099red.pdf>
- EPA (2000). Perfluorooctyl sulfonates; proposed significant new use rule. 65(202), 62319-62333.
- Eriksson, P., Jakobsson, E., en Frederiksson, A. (2001a) Brominated flame retardants: a novel class of developmental neurotoxicants in our environment ? *Environm. Health Persp.* 109, 903-908.

- Eriksson, P., Viberg, H., Ankarberg, E., Jakobsson, E., Örn, E. en Frederiksson, A. (2001b) Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs): a novel class of environmental neurotoxicants in our environment. Proceedings of the second international workshop on brominated flame retardants, BFR 2001, pp 71-73.
- FAO (Food and Agriculture Organization) (1989) Seafood Safety Regulations Applied for Fish by Major Importing Countries, FAO Fisheries Circular 25, FAO, Rome.
- Falandysz, J. (1998). Polychlorinated naphthalenes: an environmental update. *Environm. Pollution* 101, 77-90.
- Falandysz, J., B. Strandberg, L. Strandberg, P. A. Bergqvist en C. Rappe (1998a). Spatial distribution of TCPM-H and TCPM-OH in Bleu Mussel and fish from the Gulf of Gdansk, Baltic Sea. *Bulletin of environmental contamination toxicology* 61, 411-418.
- Falandysz, J., B. Strandberg, L. Strandberg en C. Rappe (1999). Tris(4-chlorophenyl)methane and Tris(4-chlorophenyl)methanol in sediment and food webs from the Baltic South coast. *Environmental Science & Technology* 33(4), 517-521.
- Falandysz, J., L. Strandberg, B. Strandberg en C. Rappe (1998b). Polychlorinated naphthalenes in three-spined stickleback *Gasterosteus aculeatus* from the gulf of Gdansk. *Chemosphere* 37(9-12), 2473-2487.
- FDA (US Food and Drug Administration) (1987) Compliance Policy Guide, Chapter 41-Pesticides, 7141.01, April 1, FDA, Washington, DC.
- Fent, K. en Hunn, J. (1991). Phenyltins in water, sediment and biota of freshwater marinas. *Environ. Sci. Technol.* 25: 958 – 963.
- Feldman, R.G., White, R.F., Eriator, I.I. (1993). Trimethyltin encephalopathy. *Arch. Neurol.*, 50 (12), 1320-1324.
- Fernández, M. A., L. M. Hernández, M. J. González, E. Eljarrat, J. Caixach en J. Rivera (1998). Analysis of polychlorinated terphenyls in marine samples. *Chemosphere* 36(14), 2941-2948.
- Ferreira, M. M. C. (2001). Polycyclic aromatic hydrocarbons: a QSPR study. *Chemosphere* 44, 125-146.
- Fisk, A. T., G. T. Tomy, C. D. Cymbalisty en D. C. G. Muir (2000). Dietary accumulation and quantitative structure-activity relationships for depuration and biotransformation of short (C10), medium (C14) and long (C18) carbon-chain polychlorinated alkanes by juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environmental toxicology and chemistry* 19(6), 1508-1516.
- Ford, R.A., Api, A.M., Newberne, P.M. (1990). 90-Day dermal toxicity study and neurotoxicity evaluation of nitromusks in the albino rat. *Fd. Chem. Toxicol.*, 28 (1), 55-61.
- Ford, R.A., Hawkins, D.R., Schwarzenbach, R., Api, A.M. (1999). The systemic exposure to the polycyclic musks, AHTN and HHCb, under conditions of use as fragrance ingredients: evidence of lack of complete absorption from a skin reservoir. *Toxicol. Letters*, 111, 133-142.
- Foster, W.G., Desaulniers, D., Leingarter, K., Wade, M.G., Poon, R. en Chu, I. (1999) Reproductive effects of tris(4-chlorophenyl)methanol in the rat. *Chemosphere* 39 709-724.
- Fromme, H., T. Otto, K. Pilz en F. Neugebauer (1999). Levels of synthetic musks; bromocyclene en PCBs in eel (*Anguilla anguilla*) and PCBs in sediment samples from some waters of Berlin/Germany. *Chemosphere* 39(10), 1723-1735.
- Fromme, H., Otto, R., en Pilz, K. (2001). Polycyclic musk fragrances in fish samples from Berlin waterways, Germany. *Fd Add. Contam.*, 18 (11), 937-944.
- Freijer, J.I. *et al.* Dioxins and dioxin-like PCBs in foodstuffs: levels and dietary intake in The Netherlands at the end of the 20th century. RIVM-report 639102022, 2001.

- Gallagher, K., R. C. Hale, J. Greaves, E. O. Bush en D. A. Stilwell (1993). Accumulation of polychlorinated terphenyls in aquatic biota of an estuarine creek. *Ecotoxicology and environmental safety* 26, 302-312.
- Gatermann, R., J. Hellou, H. Hühnerfuss, G. G. Rimkus en V. Zitko (1999). Polycyclic and nitro musks in the environment: a comparison between Canadian and European aquatic biota. *Chemosphere* 38, 3431-3441.
- Geus, H.-J. de (2000). Toxaphene: a challenging analytical problem. *J. Environmental Monitoring* 2, 503-511.
- Geyer, H. J., G. G. Rimkus, I. Scheunert, A. Kaune, K. W. Schramm, A. Kettrup, M. Zeeman, D. C. G. Muir, L. G. Hansen en D. Mackay (2000). Bioaccumulation and occurrence of endocrine-disrupting chemicals (EDCs), persistent organic pollutants (POPs), and other organic compounds in fish and other organisms including humans. Bioaccumulation. B. Beek. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag. 2, part J., 1-178.
- Giesy, J. P. en K. Kannan (2001). Global distribution of perfluorooctane sulfonate in wildlife. *Environmental Science & Technology* 35, 1339-1342.
- Gieter, M. de, Leermakers, M., Ryssen, R. Van, Noyen, J., Goeyens, L. en Baeyens, W. (2002) Total and toxic arsenic levels in North Sea fish. *Arch. Environm. Contam. Toxicol.* 43, 406-417.
- Giusti et al, (1999) Biologically available trace metals in *Mytilus edulis* from the coast of northeast England. *Environment Int.* 25(8), 969 – 981.
- Goldenthal, E.I., Jessup, D.C., Geil, R.G., en Mehring, J.S. (1978) Ninety-day subacute rhesus monkey toxicity study. Study no 137-092, International Research and Development Corporation, Mattawan, MI. (U.S. EPA Docket No. 8(e)HQ-1180-00374).
- Goyer, R.A.(1995) Toxic effects of Metals, in Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 5th edn (eds C.D. Klassen, M.O. Amdur en J. Doull), McGraw-Hill, New York, pp 691-736.
- Guns, M., P. Van Hoeyweghen en W. Vyncke (1999) Zware metalen in grijze garnaal (*Crangon crangon*) van de Belgische kustwateren (1972 – 1999), Mededelingen van het Departement Zeevisserij, Publicatie nr. 251 – D/1999/0889/2.
- Gustafson, D.L., Long, M.E., Thomas, R.S., Benjamin, S.A., Yang, R.S.H. (2000). Comparative hepatocarcinogenicity of hexachlorobenzene, pentachlorobenzene, 1,2,4,5-tetrachlorobenzene, and 1,4-dichlorobenzene: application of a medium-term liver focus bioassay and molecular and cellular indices. *Toxicol. Sci.*, 53, 245-252.
- Hagel, P. (1988) Stralingsbelasting door lood-210 en polonium-210 uit het Nederlandse voedselpakket. Nota Vo 484/PH, februari, 1988, IJmuiden.
- Hale, R., J. Greaves, K. Gallagher en G. G. Vadas (1990). Novel chlorinated terphenyls in sediments and shellfish of an estuarine environment. *Environmental Science & Technology* 1990(24), 1727-1731.
- Hammond, P.B. en Beliles, R.B. (1980) Metals, in Casarett and Doull's Toxicology: The basic Science of Poisons (eds J. Doull, C.D. Klassen en M.O. Amdur) 2nd edn, MacMillan, New York, pp 409 – 467.
- Hansen, K.J., Clemen, L.A., Ellefson, M.E., en Johnson, H.O. (2001) Compound-specific, quantitative characterization of organic fluorochemicals in biological matrices. *Environm. Sci. Technol.* 35, 766-770.

- Hardy, M.L. (2001) Regulatory status and environmental properties of brominated flame retardants undergoing risk assessment in the EU: DBDPO, OBDPO, PeBDPO and HBCD. *Polymer degradation and stability* 64, 545-556.
- Hardy, M.L. (2002) The toxicology of the three commercial polybrominated diphenyl oxide (ether) flame retardants. *Chemosphere* 46, 757-777.
- Haughom B., en Spydevol, O. (1992) The mechanism underlying the hypolipemic effect of perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctane sulphonic acid (PFOSA) and clofibrac acid. *Biochim. Biophys. Acta*, 1182, 65-72.
- Hawkins, D.R., Ford, R.A. (1999). Dermal absorption and disposition of musk ambrette, musk ketone and musk xylene in rats. *Toxicol. Letters*, 111, 95-103.
- Heer, C. de, Schuurman, H.J., Houben, G.F., Pieters, R.H., Penninks, A.H., Loveren, H. van (1995). The SCID-hu mouse as a tool in immunotoxicological risk assessment: effects of 2-acetyl-4(5)-tetrahydroxybutyl-imidazole (THI) and di-n-butyltin dichloride (DBTC) on the human thymus in SCID-hu mice. *Toxicology*, 100 (1-3), 203-211.
- Hekster, F.M., P. de Voogt, A.M.C.M. Pijnenburg en R.W.P.M. Laane (2002). Perfluoralkylated substances, Aquatic environmental assessment. RIKZ rapport 2002.043, Den Haag.
- Helleday, T, Tuominen, K.-L., Bergman, A., en Jenssen, D. (1999) Brominated flame retardants induce intragenic recombination in mammalian cells. *Mutation Research* 439, 137-147.
- Hendriks, J. J., H. Pieters en J. de Boer (1998). Accumulation of metals, polycyclic (halogenated) aromatic hydrocarbons and biocides in zebra mussel and eel from the Rhine and Meuse rivers. *Environmental toxicology and chemistry* 10, 1885-1898.
- Hess, P., J. de Boer, W. P. Cofino, P. E. G. Leonards en D. E. Wells (1995). Critical review of the analysis of non- and mono-ortho- chlorobiphenyls. *Journal of Chromatography A* 703, 417-465.
- Hoff, P.T., van de Vijver, K., van Dongen, W., Esmans, E.L., Blust, R. En de Coen, W.M. (2003). Perfluorooctane sulfonic acid in bib (*Trisopterus luscus*) and plaice (*Pleuronectes platessa*) from the Western Scheldt and the Belgian North Sea: distribution and biochemical effects. *Environmental Toxicology and Chemistry* 22, 608-614.
- Hoogenboom L.A.P., Klaveren J.D. van, Baars A.J., Leeuwen F.X.R., Hoogerbrugge R., Leeuwen S.P.J. en Boer J. de (2001) Scenario studies on maximum levels for dioxins, dibenzofurans and dioxin-like PCBs in fish. RIVM-rapport 639102023.
- Hoogenboom, L.A.P., Traag, W.A., Hoogerbrugge, R., Baumann, B., Portier, L., Weg, G. Van der, en Vries, J. de (unpublished) The use of the CALUX-bioassay and indicator-PCBs for screening of elevated levels of dioxins and dioxin-like PCBs in eel. (in preparation).
- Hung, T.C.; Lee, T.Y.; Liao, T.F. (1998) Determination of butyltins phenyltins in oysters and fishes from Taiwan coastal waters. *Environ Pollut* 102(2-3), 197 – 203.
- IARC (1987). Aldrin (group 3). IARC Monographs suppl. 7, pag. 88. International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- IARC (1987). Dieldrin (group 3). IARC Monographs suppl. 7, pag. 196. International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- IARC (1990). Chlorinated paraffins (group 2B). IARC Monographs vol. 48, 55. International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- IARC (1991). DDT and associated compounds (group 2B). IARC Monographs vol. 51, pag. 179. International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- IARC (1991). Chordane (group 2B). IARC Monographs vol. 53, pag. 115. International Agency for Research on Cancer. Lyon.

- IARC (1996). Musk ambrette and musk xylene (group 3). IARC Monographs vol. 65, 477. International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- IARC (1999). Dichlorobenzenes: ortho-dichlorobenzene (group 3), meta-dichlorobenzene (group 3), para-dichlorobenzene (group 2B). IARC Monographs vol. 73, 233. International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- IARC (1999). Hexachlorobutadiene (group 3). IARC Monographs vol. 73, pag. 277. International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- IARC (2001). Hexachlorobenzene (group 2B). IARC Monographs vol. 79, 493. International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- Ijer, P., Gammon, D., Gee, J., Pfeifer, K. (1999). Characterization of maternal influence on teratogenicity: an assessment of developmental toxicity studies for the herbicide cyanazine. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 29, 88-95.
- Ishaq R., Karlson K. en Näf C. (2000) Tissue distribution of polychlorinated naphthalenes (PCNs) and non-ortho chlorinated biphenyls (non-ortho CBs) in harbour porpoises (*Phocoena phocoena*) from Swedish waters. *Chemosphere* 41, 1913-1925.
- Jacobs, M., A. Covaci en P. Schepens (2001a). Investigation of polybrominated diphenyl ethers in Scottish and European farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*), salmon aquaculture feed and fish oils. *Organohalogen Comp.*, Gyeongju, Korea, Catholic University of Daegu, Korea.
- Jacobs, M., A. Covaci en P. Schepens (2001b). Investigation of selected PCBs and organochlorine pesticides farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*), salmon aquaculture feed and fish oil components of the feed. *Organohalogen compounds* 51, 314-318.
- Jakobsson, E. en L. Asplund (2000). Polychlorinated Naphthalenes (PCNs). New types of persistent halogenated compounds. J. Paasvirta. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag. 3, part K, 97-126.
- Jansson, B. (2001). Brominated flame retardants. The second international workshop on brominated flame retardants, Stockholm.
- Järnberg, U. (1997). Analytical methods for studying polychlorinated naphthalene congener profiles and levels in the environment. Department of analytical chemistry and institute of applied environmental research. Stockholm, Stockholm University.
- Järnberg, U., L. Asplund, C. de Wit, A.-L. Egebäck, U. Wideqvist en E. Jakobsson (1997). Distribution of polychlorinated naphthalene congeners in environmental and source-related samples. *Archives of environmental contamination toxicology* 32, 232-245.
- Järnberg, U., L. Asplund en E. Jakobsson (1994). Gas chromatographic retention behaviour of polychlorinated naphthalenes on non-polar, polarizable, polar and smectic capillary columns. *Journal of Chromatography A* 683, 385-396.
- JECFA-reports 1988 (Al), 1988 (As), 1993 & 2000 (Cd), 1982 (Cu), 1972 & 1988 (Hg), 1993 (Pb), 1961 (Se), 1988 (Sn), 1982 (Zn).
- Jelinek C.F. (1992) Assessment of Dietary intake of Chemical contaminants, UNEP (United Nations Environmental Programme), Nairobi.
- Jensen, A. A. en K. F. Jorgensen (1983). Polychlorinated terphenyls (PCTs) use, levels and biological effects. *The science of the total environment* 27, 231-250.
- Jensen, K.G., Onfelt, A., Wallin, M., Liduns, V., Andersen, O. (1991a). Effects of organotin compounds on mitosis, spindle structure, toxicity and *in vitro* microtubule assembly. *Mutagenesis*, 6 (5), 409-416.
- Jensen, K.G., Andersen, O., Ronne, M. (1991b). Organotin compounds induce aneuploidy in human peripheral lymphocytes *in vitro*. *Mutat. Res.*, 246 (1), 109-112.

- Jeong, G.-H., J.-C. You, C.-H. Joo en S.-E. Jeon (2001). Distribution characteristics of 2,3,7,8-substituted dioxins in the fresh water fishes from the major rivers in S. Korea. *Organohalogen Compounds* 51, 247-250.
- JMPR (1986). Pesticide residues in food. Report of the 1986 Joint FAO/WHO meeting of experts.
- JMPR (1991). Fentin. Pesticide residues in food - 1991. FAO Plant Production and Protection Paper nr. 111. Joint Meeting on Pesticide Residues.
- JMPR (2000). Pesticide residues in food. Report of the 2000 Joint FAO/WHO meeting of experts. <http://www.fao.org/ag/agp/agpp/pesticid/jmpr/download/cont.pdf>
- Jobling, S. en J.P. Sumpter (1993) Detergent components in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: an *in vitro* study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Aquat. Toxicol.* 27, 361-372.
- Jorgenson, J. L. (2001). Aldrin and dieldrin: a review of research on their production, environmental deposition and fate, bioaccumulation, toxicology and epidemiology in the United States. *Environmental Health Perspectives* 109, 113-139.
- Joint Assessment and Monitoring Programme of the Netherlands, Evaluation Reports 1991 – 1999, The Hague.
- Käfferlein, H.U., Göen, Th., Angerer, J. (1998). Musk xylene: analysis, occurrence, kinetics and toxicology. *Crit. Rev. Toxicol.*, 28 (5), 431-476.
- Kannan, K., T. Imagawa, A. L. Blankenship en J. P. Giesy (1998). Isomer-specific analysis and toxic evaluation of polychlorinated naphthalenes in soil, sediment, and biota collected near the site of a former Chlor-Alkali plant. *Environmental Science & Technology* 32, 2507-2514.
- Kannan K., Yamashita N, Imagawa T., deCoen W., Khim J.S., Day R.M., Summer C.L. en Giesy J.P. (2000) Polychlorinated naphthalenes and polychlorinated biphenyls in fishes from Michigan waters including the Great Lakes. *Environm. Sci. Technol.* 34, 566-572.
- Kannan, K., Corsolini, S., Imagawa, T., Focardi, S. en Giesy, J.P. (2001) Polychlorinated naphthalenes, -biphenyls, -dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in tuna, swordfish, cormorants and swallows from Italy. *Organohalogen Comp.* 52 374-377.
- Kannan, K., J. Koistinen, K. Beckmen, T. Evans, J. F. Gorzelany, K. J. Hansen, P. D. Jones, E. Helle, M. Nyman en J. P. Giesy (2001b) Accumulation of perfluorooctane sulfonate in marine mammals. *Environmental science & technology* 35, 1593-1598.
- Kannan, K., K. J. Hansen, T. L. Wade en J. P. Giesy (2002), Perfluorooctane sulfonate in oysters, *Crassostrea virginica*, from the Gulf of Mexico and the Chesapeake Bay, USA. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 42, 313-318.
- Karl, H. en M. Leinemann (1996) Determination of polycyclic hydrocarbons in smoked fishery products from different smoking kilns. *Z. Lebensm Unters Forsch* 202, 458-464.
- Karl, H. en I. Lehmann (1997). Variation of organochlorine residues with length in the edible part of mackerel (*Scomber scombrus*) from different fishing grounds. *Archives of fisheries marine research* 45(2), 135-147.
- Karl, H., I. Lehmann en K. Oetjen (1998). Levels of chlordane in fish muscle, -meal, -oil and -feed. *Chemosphere* 36(13), 2819-2832.
- Kawano, M., S. Matsushita, T. Inoue, H. Tanaka en R. Tatsukawa (1986). Biological accumulation of chlordane compounds in marine organisms from the Northern North Pacific and Bering Sea. *Marine Pollution Bulletin* 17 (11), 512-516.
- Kellerman, H.J. (1996) Radioactivity in cod from the Barents Sea. German distribution to the Arctic Monitoring and Assessment Programme. Wissenschaftliches Symp. Aktuelle Probleme der Meeresumwelt, Hamburg (FRG), 14 – 15.

- Kelly, C. A., R. Law en H. S. Emerson (2000). Methods for analysis for hydrocarbons and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in marine samples. Lowesoft, CEFAS.
- Kevekordes, S., Zaulig, A., Dunkelberg, H. (1997a). Genotoxicity of nitro musks in the micronucleus test with human lymphocytes *in vitro* and the human hepatoma cell line Hep G2. *Toxicol. Letters*, 91 (1), 13-17.
- Kevekordes, S., Mersch-Sundermann, V., Diez, M., Dunkelberg, H. (1997b). *In vitro* genotoxicity of polycyclic musk fragrances in the micronucleus test. *Mutat. Res.*, 395 (2-3), 145-150.
- Kiewiet, A. T. en P. de Voogt (1996). Chromatographic tools for analyzing and tracking non-ionic surfactants in the aquatic environment. *Journal of chromatography A* 733, 185-192.
- Kodavanti, P.R.S., Kannan, N., Yamashita, N., Derr-Yellin, E.C., Ward, T.R., Burgin, D.E., Tilson, H.A., en Birnbaum, L.S. (2001) Differential effects of two lots of Aroclor 1254: congener specific analysis and neurochemical end points. *Environm. Health Persp.* 109, 1153-1161.
- Korytár, P., J. de Boer, P. E. G. Leonards en U. A. T. Brinkman (2002). High-resolution separation of polychlorinated biphenyls by comprehensive two-dimensional gas chromatography. *Journal of Chromatography A* 958 (1-2) 203-218.
- Krelowska M., (1995) Content of some metals in mean tissue of salt-water and freshwater fish and in their products. *Die Nahrung* 39, 2, 166 – 172.
- Kroese, E.D., Muller, J.J.A., Mohn, G.R., Dortant, P.M. en Wester, P.W. (2001) Tumorigenic effects in Wistar rats orally administered benzo[a]pyrene for two years (gavage studies). Implications for human cancer risks associated with oral exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. RIVM rapport no. 658603 010, november 2001, Bilthoven.
- Kucklick, J. R. en J. E. Baker (1998). Organochlorines in lake Superior's food web. *Environmental Science & Technology* 32, 1192-1198.
- Kucuksezgin, F., O. Altay, E. Uluturhan en A. Kontas (2001). Trace metal and organochlorine residue levels in red mullet (*Mullus barbatus*) from the Eastern Aegean, Turkey. *Water research* 35(9), 2327-2332.
- Landbouw Advies Commissie (1988). Jaarverslag 1988. Den Haag, Ministerie van LNV.
- Landbouw Advies Commissie (1989). Jaarverslag 1989. Den Haag, Ministerie van LNV.
- Landbouw Advies Commissie (1990). Jaarverslag 1990. Den Haag, Ministerie van LNV.
- Landbouw Advies Commissie (1991). Jaarverslag 1991. Den Haag, Ministerie van LNV.
- Law, R., C. A. Kelly en D. Nicholson (2000). The QUASIMEME laboratory performance study of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): assessment for the period 1996-1999. *J. Environm. Monitoring* 2, 517-523.
- Lebeuf, M., K. E. Bernt, S. Trottier, M. Noel, M. O. Hammill en L. Measures (2001). Tris(4-chlorophenyl)methane and Tris(4-chlorophenyl)methanol in marine mammals from the Estuary and Gulf of St. Lawrence. *Environmental Pollution* 111, 29-43.
- Lee, K. M., H. Kruse en O. Wassermann (1996). The pattern of organochlorines in mussels *Mytilus edulis* L. from the West Baltic Sea. *Archives of environmental contamination toxicology* 31, 68-76.
- Leeuwen, S. P. J., van, W. A. Traag, L. A. P. Hoogenboom, G. Booij, M. Lohman, Q. T. Dao en J. de Boer (2002). Dioxines, furanen en PCBs in aal - Onderzoek naar wilde aal, gekweekte aal, geïmporteerde en gerookte aal. IJmuiden, The Netherlands, RIVO.
- Lehman-McKeeman, L.D., Johnson, D.R., Caudill, D. (1997a). Induction and inhibition of mouse cytochrome P-450 2B enzymes by musk xylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 142 (1), 169-177.

- Lehman-McKeeman, L.D., Stuart, S.B., Caudill, D., Johnson, D.R. (1997). Induction of mouse cytochrome P450 2B enzymes by amine metabolites of musk xylene: contribution of microsomal enzyme induction to the hepatocarcinogenicity of musk xylene. *Mol. Carcinogen.*, 20 (3), 308-316.
- Leonards, P.E.G. *et al.* Actuele situatie van gechloroerde dioxines, furanen en polychloorbifenyleen in visserij-producten: quick and full-scan. RIVO-rapport C034/00, 2000.
- Leonards, P.E.G. (2002). Organotin in visserijproducten. RIVO-rapport C013/02, IJmuiden.
- Liebl, B., Mayer, R., Ommer, S., Sonnichsen, C., Koletzko, B. (2000). Transition of nitro musk and polycyclic musks into human milk. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 478, 289-305.
- Liem, A. K. D. (1999). Basic aspects of methods for the determination of dioxins and PCBs in foodstuffs and human tissues. *Trends in analytical chemistry* 18(6), 429-439.
- Liem, A. K. D. en R. M. C. Theelen (1997). Dioxins: chemical analysis, exposure and risk assessment. Utrecht, University of Utrecht, 373.
- Lind, Y., Aune, M., Atuma, S., Becker, W., Bjerselius, R., Glyn, A. en Darnerud, P.O. (2002) Food intake of the brominated flame retardants PBDEs and HBCD in Sweden. *Organohalogen Comp.* 58, 181-184.
- Lindström, G., L. Smastuen Haug en T. Nicolaysen (2000). Intercalibration on dioxin in food - an international study. Oslo, Folkehelsa, 12.
- Lorentz H., Ocker H.D., Bruggemann J., Weigert, P. en Sonneborn, M.(1986) Cadmium contents in cereal samples in the past-a comparison with the present. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 183 (6) 402-405.
- Loveren van, H., Slob, W., Briel van de, R.J., Hudspith, B.N., Meredith, C., Garssen, J. (1998). Immunotoxicology: extrapolation from animal to man - estimation of the immunotoxicological risk associated with TBTO exposure. *Arch. Toxicol.*, suppl. 20, 285-292.
- Lundgren, K., R. Ishaq, B. van Bavel, M. Tysklind en D. Broman (2001). Polychlorinated naphthalene levels and congener profiles in a benthic food chain in the Baltic sea. *Organohal. Comp.* 52, 378-382.
- Lye, C. M., C. L. J. Frid, M. E. Gill, D. W. Cooper en D. M. Jones (1999). Estrogenic alkylphenols in fish tissues, sediments and waters from the U.K. Tyne and Tees estuaries. *Environmental science technology* 33, 1009-1014.
- Maagd, P. G.-J., D. T. E. M. de, ten Hulscher, H. van den Heuvel, A. Opperhuizen en D. T. H. M. Sijm (1998). Physicochemical properties of polycyclic aromatic hydrocarbons: aqueous solubilities, n-octanol/water partition coefficients, and Henry's law constants. *Environmental toxicology and chemistry* 17(2), 251-257.
- Meerts, I., Luijks, E., Marsh, G., Jakobsson, E., Bergman, A., en Brouwer, A. (1998) Polybrominated diphenylethers (PBDEs) as Ah-receptor agonists and antagonists. *Organohal. Comp.* 37, 147-150.
- Meerts, I., van Zanden, E., Luijks, E., van Leeuwen-Bol, I., Marsh, G., Jakobsson, E., Bergman, A., en Brouwer, A. (2000) Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicological Sciences*, 56, 95-104.
- Mensink, B.P., B. Van Hattum, C.C. ten Hallers-Tjabbes, J.M. Everaarts, H. Kralt, A.D. Vethaak en J.P. Boon (1997) Tributyltin causes imposex in the common whelk, *Buccinum undatum*. Mechanism and occurrence. NIOZ report 1997-6.
- Mersch-Sundermann, V., Emig, M., Reinhardt, A. (1996). Nitro musks are cogenotoxicants by inducing toxifying enzymes in the rat. *Mutat. Res.*, 356 (2), 237-245.

- Mersch-Sundermann, V., Emig, M. (1998). Salmonella mutagenicity of musk ambrette depends on both microsomal and bacterial enzyme activity. *Anticancer Res.*, 18 (2A), 829-831.
- Mersch-Sundermann, V., Kevekordes, S., Jenter, V. (1998). Testing of SOS induction of artificial polycyclic musk fragrances in E. coli PQ37 (SOS chromotest). *Toxicol. Letters*, 95, 147-154.
- Mersch-Sundermann, V., Schneider, H., Freywald, C., Jenter, C., Parzefall, W., Knasmüller, S. (2001). Musk ketone enhances benzo(a)pyrene induced mutagenicity in human derived Hep G2 cells. *Mutat. Res.*, 495 (1-2), 89-96.
- Michalak-Marzec, A. en Bulinski, R. (1996) Studies of some trace elements in home food products. Part 22. Lead, cadmium, zinc, and copper in canned fish. *Bromatol. Chem. Toksykol.* Vol. 29, no. 4, pp. 367 – 373.
- Miller, K., Scott, M.P. (1985). Immunological consequences of dioctyltin dichloride (DOTC)-induced thymic injury. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 78 (3), 395-403.
- Miller, B.S. (1999) Mussels as biomonitors of point and diffuse sources of trace metals in the Clyde Sea area, Scotland. *Wat. Sci. Tech.* 39(12), 233 – 240.
- Minh, T.B., Watanabe, M., Tanabe, S., Miyazaki, N., Jefferson, T.A., Prudente, M.S., Subramanian, A., en Karuppiah, S. (2000) Widespread contamination by tris(4-chlorophenyl)methane and tris(4-chlorophenyl)methanol in cetaceans from the North Pacific and Asian coastal waters. *Environm. Pollut.* 110, 459-468.
- Moisey, J., A. T. Fisk, K. A. Hobson en R. J. Norstrom (2001). Hexachlorocyclohexane (HCH) isomers and chiral signatures of α -HCH in the Arctic marine food web of the Northwater Polynya. *Environmental Science Technology* 35, 1920-1927.
- Moody, C. A. en J. Field (2000). Perfluorinated surfactants and the environmental implications of their use as fire-fighting foams. *Environmental science & technology* 34(18), 3864-3870.
- Moody, C. A., W. C. Kwan, J. W. Martin, D. C. G. Muir en S. A. Mabury (2001). Determination of perfluorinated surfactants in surface water samples by two independent analytical techniques: liquid chromatography/tandem mass spectrometry and ^{19}F NMR. *Analytical chemistry* 73, 2200-2206.
- Moody, C. A., J. W. Martin, W. C. Kwan, D. C. G. Muir en S. C. Mabury (2002), Monitoring perfluorinated surfactants in biota and surface water samples following an accidental release of fire-fighting foam into Etobicoke Creek. *Environmental science and technology*, 36, 545-551.
- Morcillo, Y., A. Albalat, en C. Porte (1999) Mussels as sentinels of organotin pollution: bioaccumulation and effects on P450 mediated aromatase activity. *Env. Tox Chem.* Vol 18, 6, 1203-1208.
- Muir, D. C. G., G. A. Stern en G. T. Tomy (2000). Chlorinated paraffins. New types of persistent halogenated compounds. J. Paasvirta. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag. 3, part K: 204-236.
- Müller, S., Schmid, P., Schlatter, Ch. (1996). Occurrence of nitro- and non-nitro benzenoid musk compounds in human adipose tissue. *Chemosphere*, 33 (1), 17-28.
- Müller, M. D., H.-R. Buser en C. Rappe (1997). Enantioselective determination of various chlordane components and metabolites using high-resolution gas chromatography with beta-cyclodextrin derivative as chiral selector and electron capture-negative ion mass spectrometry detection. *Chemosphere* 34(11), 2407-2417.
- Murphy, D. L. en W. J. Gooch (1995). Accumulation of cis and trans chlordane by channel Catfish during dietary exposure. *Archives of environmental contamination toxicology* 29, 297-301.
- Nilsson, R. (2000). Endocrine modulators in the food chain and environment. *Toxicol. Pathol.*, 28 (3), 420-431.

- Nishida, H., Matsui, H., Sugiura, H., Kitagaki, K., Fuchigami, M., Inagaki, N., Nagai, H., Koda, A. (1991). The immunotoxicity of triphenyltin chloride in mice. *J. Pharmacobiodyn.*, 13 (9), 543-548.
- Noda, T., Morita, S., Yamano, T., Shimizu, M., Yamada, A. (1991). Effects of triphenyltin acetate on pregnancy in rats by oral administration. *Toxicol. Letters*, 56 (1-2), 207-212.
- Noda, T., Yamano, T., Shimizu, M., Saitoh, M., Nakamura, T., Yamada, A., Morita, S. (1992). Comparative teratogenicity of di-n-butyltin diacetate with n-butyltin trichloride in rats. *Arch. Env. Contam. Toxicol.*, 23 (2), 216-222.
- Noda, T., Yamano, T., Shimizu, M. (2001). Effects of maternal age on teratogenicity of di-n-butyltin diacetate in rats. *Toxicology*, 167, 181-189.
- NRC (National Research Council) (1989). Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk, National Academy Press, Washington, DC.
- Nriagu, J.O. (1980). Cadmium in the Environment. John Wiley & Sons, New York
- NTP (1986a). TR-308. Toxicology and carcinogenesis studies of chlorinated paraffins (C12, 60% chlorine) (CAS no. 108171-26-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/TR308.html>
- NTP (1986b). TR-305. Toxicology and carcinogenesis studies of chlorinated paraffins (C23, 43% chlorine) (CAS no. 108171-27-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/TR305.html>
- NTP (1991a). Toxicity studies of 1,2,4,5-tetrachlorobenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies) (CAS no. 95-04-3). <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/ST-studies/TOX007.thml>. National Toxicology Program.
- NTP (1991b). Toxicity studies of pentachlorobenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies) (CAS no. 608-93-5). <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/ST-studies/TOX006.thml>. National Toxicology Program.
- Nylund, K., A. Kierkegaard, U. Eriksson, L. Asplund, A. Bignert en M. Olsson (2001). Spatial distribution of some polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in herring (*Clupea harengus*) along the Swedish coast. The second international workshop on brominated flame retardants, Stockholm.
- Odum J, Lefevre P A, Tittensor S, Paton D, Routledge E J, Beresford N A, Sumpter J P en Ashby J, (1997) The rodent uterotrophic assay: critical protocol features, studies with nonyl phenols, and comparison with a yeast estrogenic assay. *Regul Toxic Pharmacol* 25 176-88.
- Oehlenschläger, J.M. (1995) Vergleich der Gehalte an den toxischen Schwermetallen Cadmium und Blei sowie an dem essentiellen Spurenelement Zink im verzehrbaren Anteil (Filet) von Fischen aus der Nordsee und der Barentssee.
- Ok, G., S.-J. Kim, S.-H. Ji en I.-S. Lee (2001). Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans in marked fish and meat samples in the market of Pusan city, Korea. *Organohalogen compounds* 51, 328-331.
- Olsen, G.W., Gilliland, F.D., Burlew, M.M., Burris, J.M., Mandel, J.S., Mandel, J.H. (1998) An epidemiologic investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluorooctanoic acid. *J. Occ. Env. Med.* 40, 614-622.
- Olsen, G.W., Burris, J.M., Mandel J.H., en Zobel, L.R. (1999) Serum perfluorooctane sulfonate and hepatic and lipid clinical chemistry tests in fluorochemical production employees. *J. Occ. Env. Med.* 41, 779-806.
- Olsson, A. en A. Bergman (1995). A new persistent contaminant detected in Baltic wildlife: bis(4-chlorophenyl)sulphone. *Ambio* 24(2), 119-123.

- Olsson, A., K. Valters en S. Bureau (2000). Concentrations of organochlorine substances in relation to fish size and trophic position: a study on perch (*Perca fluviatilis* L.). *Environmental Science & Technology* 34, 4878-4886.
- Parsley, K., C. Wright en S. Thorpe (1998). PCDDs, PCDFs and PCBs in marine fish, salmon and fish fingers., MAFF.
- Pastoor, T.P., Lee, K.P., Perri, M.A., en Gillies, P.J. (1987) Biochemical and morphological studies of ammonium perfluorooctanoate-induced hepatomegaly and peroxisome proliferation. *Exp. Mol. Pathol.* 47, 98-109.
- Penninks, A.H. (1985). Immunotoxicity of organotin compounds. On the mechanism of dialkyltin-induced thymus involution. Proefschrift. Universiteit Utrecht.
- Penninks, A.H. (1993). The evaluation of data-derived safety factors for bis(tri-n-butyltin)oxide. *Food Addit. Contam.*, 10 (3), 351-361.
- Peters, A.K., Sanderson, J.T., Bergman, A. en Berg, M. van den (2003) Induction and inhibition of cytochrome P450 1A1, 1B1, and ethoxyresorufin-O-deethylation activity by polybrominated diphenyl ethers (PBDE) in MCF7 cells, *Organohalogen Comp.* 61, 100-103.
- Piccardo, M. T., R. Coradeghini en F. Valerio (2001). Polycyclic aromatic hydrocarbon pollution in native and caged mussels. *Marine Pollution Bulletin* 42(10), 951-956.
- Pieters H., P. Hagel en A. Ruiter (1993). Kwik in Milieu en Voeding in Nederland 1993, Evaluatierapport, CCRX, Bilthoven.
- Pieters, H., S. P. J. van Leeuwen en J. de Boer (2001). Verontreinigingen in aal en snoekbaars: monitorprogramma ten behoeve van de Nederlandse sportvisserij 2000. IJmuiden, The Netherlands, C064/01, 16.
- Pineiro, M. E. A., J. S. Lozano, M. A. L. Yusty en S. T. C. Gonzalez-Barros (1996). Comparison of two extraction methods for determination of PCBs and PCTs in mussels from Galicia. *Talanta* 43, 487-491.
- Plas, S.A. van der, Sundberg, H., van den Berg, H., Scheu, G., Wester, P., Jensen, S., Bergman, A., de Boer, J., Koeman, J.H., en Brouwer, A. (2001a) Contribution of planar (0-1 ortho) and non-planar (2-4 ortho) fractions of Arochlor 1260 to the induction of altered hepatic foci in female Spague-Dawley rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 169, 255-268.
- Plas, S.A. van der, Lutkeschipholt, I., Spenkelink, B., en Brouwer, A. (2001b) Effects of subchronic exposure to complex mixtures of dioxin-like and non-dioxin-like polyhalogenated aromatic compounds on thyroid hormone and vitamin A levels in female Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.* 59, 92-100.
- Polak-Juszczak, L. (1997) The assessment of the hazard of contamination with heavy metals to consumers health based on monitoring research on the quality of Baltic fish and their products. *Bull. Sea Fisheries Inst.* 1 (140), 49 – 57.
- Polak-Juszczak, L. en Sobolewska, A.(1999) Total mercury content as a function of length in fish from the southern Baltic (Poland). *Bull Sea Fish Inst Gdynia* 146, 109 – 114.
- Poon, R., Lecavalier, P., Chan, P., Viau, C., Hakansson, H., Chu, I., Valli, V.E. (1995). Subchronic toxicity of a medium chain chlorinated paraffin in the rat. *J. Appl. Toxicol.*, 15 (6), 455-463.
- Poon, R., Lecavalier P., Bergman, A., Yagminas, A., Chu, I., en Valli, V.E. (1997) Effects of tris(4-chlorophenyl)methanol on the rat following short-term oral exposure. *Chemosphere* 34, 1-12.
- Poremski, H.-J., S. Wiandt en T. Knacker (2001). Chlorinated paraffins - a further pop to consider? *Organohalogen Compounds* 52, 397-400.
- Quevauviller, P. en E. A. Maier (1999). Interlaboratory studies and certified reference materials for environmental analysis-The BCR approach. Amsterdam, Elsevier.

- Rapportage over de opzet en de resultaten van het Nationaal Plan (Publicaties LNV & VWS); Jaaroverzichten onderzoek organochloorbestrijdingsmiddelen, chloorbifenylen en zware metalen in organen en vetten, gepubliceerd door RIKILT; ook online beschikbaar via KAP-databank.
- Regoli, L., Chan, H.M., de-Lafontaine, Y., (1999) Organotins in Zebra Mussels (*Dreissena polymorpha*) from the Saint Lawrence River. *J. Great Lakes Res.* 25(4), 839 – 846.
- Reiter, L.W., Ruppert, P.H. (1984). Behavioral toxicity of trialkyltin compounds: a review. *Neurotoxicology*, 5 (2), 177-186.
- Remberg, G., P. Sandra, W. Nyiry, N. Winker en A. Nikiforov (1998). Calculation of the polychlorinated terphenyl congener distribution and gas chromatographic retention behaviour of selected single standards on four stationary liquid phases. *Fresenius journal of analytical chemistry* 362, 404-408.
- Rey, C., Reinecke, H.J., Besser, R. (1984). Methyltin intoxication in six men; toxicologic and clinical aspects. *Vet. Hum. Toxicol.*, 26 (2), 121-122.
- Riedel, J., Dekant, W. (1999). Biotransformation and toxicokinetics of musk xylene in humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 157 (2), 145-155.
- Riedel, J., Birner, G., Van Dorp, C., Neumann, H.G., Dekant, W. (1999). Haemoglobin binding of a musk xylene metabolite in man. *Xenobiotica*, 29 (6), 573-582.
- Rimkus, G.G. (1999). Polycyclic musk fragrances in the aquatic environment. *Toxicol. Letters*, 111, 37-56.
- Rimkus, G.G., Wolf, M. (1996). Polycyclic musk fragrances in human adipose tissue and human milk. *Chemosphere*, 33 (10), 2033-2043.
- Rimkus, G. G., W. Butte en H. J. Geyer (1997). Critical considerations on the analysis and bioaccumulation of musk xylene and other synthetic nitro musks in fish. *Chemosphere* 35 (7), 1497-1507.
- Rimkus, G.G., Gatermann, R., Hühnerfuss, H. (1999). Musk xylene and musk ketone amino metabolites in the aquatic environment. *Toxicol. Letters*, 111, 5-15.
- RIVM-rapport: Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, draft 29-09-2000 (Baars, A.J. *et al.*)
- RIVM-rapport 515004007, Duplicaatvoedingen 1994 - inname aan lood en cadmium (Loon, J.W. *et al.*, 1998).
- Roots, O. (2001). Halogenated environmental contaminants in fish from Estonian coastal areas. *Chemosphere* 43, 623-632.
- Rose, N. L., S. Backus, H. Karlsson en D. C. G. Muir (2001). An historical record of toxaphene and its congeners in a remote lake in Western Europe. *Environmental Science & Technology* 35, 1312-1319.
- Russell, L.H., Jr.(1978) Heavy metals in foods of animal origin, in Toxicology of Heavy Metals in the Environment, part I (de. F.W. Oehme), Marcel Dekker, New York, pp 3 – 23.
- Ryan, T.P. *et al.*,(1999) ²¹⁰Po in *Mytilus edulis* in the Irish marine environment. *J. Env. Radioactivity* 13, 325 – 342.
- Ryan, J.K., en Patry, B. (2001) Body burdens and food exposure in Canada for polybrominated diphenyl ethers (BDEs), *Organohalogen Comp.*, 51, 226-229.
- Safe, S.H. (1994) Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Crit. Rev. Toxicol.* 24, 87-149.

- Sakurai, T., J.-G. Kim, N. Suzuki, T. Matsuo, D.-Q. Li, Y. Yao, S. Masunaga en J. Nakanishi (2000). Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in sediment, soil, fish, shellfish and crab samples from Tokyo Bay area, Japan. *Chemosphere* 40, 627-640.
- Sasaki, Y.F., Yamada, H., Sugiyama, C., Kinae, N. (1993). Increasing effect of tri-n-butyltins and triphenyltins on the frequency of chemically induced chromosome aberrations in cultured Chinese hamster cells. *Mutat. Res.*, 300 (1), 5-14.
- SCAN (2000). Opinion of the scientific committee on animal nutrition on the dioxin contamination of feedingstuffs and their contribution to the contamination of food of animal origin. Brussels, European commission.
- SCCNFP (1999a). Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and non-Food Products intended for Consumers concerning musk xylene. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out97_en.html.
- SCCNFP (1999a). Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and non-Food Products intended for Consumers concerning musk ketone. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out99_en.html.
- SCCNFP (2000a). Opinion concerning 6-acetyl-1,1,2,4,4,7-hexamethyltetraline (AHTN) adopted by the SCCNFP during the 14th plenary meeting of 24 October 2000. EU Scientific Committee for Cosmetic Products and non-Food Products intended for Consumers. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out132_en.html.
- SCCNFP (2000b). Opinion concerning hexahydro-hexamethyl-cyclopenta(g)-2-benzopyran (HHCb) adopted by the SCCNFP during the 14th plenary meeting of 24 October 2000. EU Scientific Committee for Cosmetic Products and non-Food Products intended for Consumers. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out125_en.html.
- SCF (1997). Opinion on nitro musk compounds in foods (expressed on 13 June 1997). Scientific Committee on Food. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/oldcomm7/out08_en.html.
- SCF (1999). Opinion on an additional list of monomers and additives for food contact materials. Scientific Committee on Food. Document nr. SCF/CS/PM(GEN/3334 final).
- SCF (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food. Scientific Committee on Food http://europa.eu.int/comm/food/sc/scf/out78_en.pdf
- SCF (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on the risks to human health of polycyclic aromatic hydrocarbons in food. Scientific Committee on Food http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html
- Schlabach, M., E. Fjeld en E. Brevik (2001). Polybrominated diphenylethers and other persistent organic pollutants in Norwegian freshwater fish. The second international workshop on brominated flame retardants, Stockholm.
- Schrauzer G.N., White D.E., en Schneider, C.J. (1977) Cancer mortality correlation studies. IV. Association with dietary intakes and blood levels of certain trace elements, notably Se antagonists. *Bioinorganic Chemistry*, 7 35 – 56.
- SCOOP (2000). Assessment of dietary intake of dioxins and related PCBs by the population of EU Member states. Brussels, Directorate-General Health and Consumer Protection, European Commission.
- Seacat, A.M., Thomford, P. J., Hansen, K., Olsen, G., Case, M.T., en Butenhoff, J (2002) Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys. *Toxicological Sci.* 68. 249-264.

- Seinen, W., Willems, M.I. (1976). Toxicity of organotin compounds. I. Atrophy of thymus and thymus-dependent lymphoid tissue in rats fed with di-n-octyltindichloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 35, 63-75.
- Seinen, W., Vos, J.G., Krieken van R., Penninks, A., Brands, R., Hooykaas, H. (1977). Toxicity of organotin compounds. III. Suppression of thymus-dependent immunity in rats by di-n-butyltindichloride and di-n-octyltindichloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 42, 213-224.
- Seinen, W., Lemmen, J.G., Pieters, R.H.H., Verbruggen, E.M.J., Van der Burg, B. (1999). AHTN and HHCb show weak estrogenic - but no uterotrophic activity. *Toxicol. Letters*, 111, 161-168.
- Sellstrom, U., A. Kierkegaard, C. de Wit en B. Jansson (1998), Polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in sediment and fish from a Swedish river, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17, 1065-1072.
- Senthikumar, K., K. Kannan, A. Subramanian en S. Tanabe (2001). Accumulation of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Environmental Science & Pollution Research* 8(1), 35-47.
- Shukla, S.S. en Leland, H.V. (1973) Heavy Metals: a review of lead. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 45 1319-1331.
- Simpson, C. D., R. J. Wilcock, T. J. Smith, A. L. Wilkins en A. G. Langdon (1995). Determination of octanol-water partition coefficients for the major components of technical chlordane. *Bulletin of environmental contamination toxicology*, 55, 149-153.
- Skwarzec, B. (1988) Accumulation of ²¹⁰Po in selected species of Baltic Fish. *J. Env. Radioactivity* 8, 111 – 118.
- Slooff, W., P. F. H. Bont, J. A. Janus en J. A. Annema (1992). Exploratory report chlorinated paraffins. Bilthoven, RIVM, The Netherlands, 46.
- Smialowicz, R.J., Riddle, M.M., Rogers, R.R., Rowe, D.G., Luebke, R.W., Fogelson, L.D., Copeland, C.B. (1988). Immunologic effects of perinatal exposure of rats to dioctyltin dichloride. *J. Toxicol. Env. Health*, 25, 403-422.
- Snoei, N.J., Iersel van, A.A., Penninks, A.H., Seinen, W. (1985). Toxicity of triorganotin compounds: comparative *in vivo* studies with a series of trialkyltin compounds and triphenyltin chloride in male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 81 (2), 274-286.
- Snoei, N.J. (1987). Triorganotin compounds in immunotoxicology and biochemistry. Proefschrift. Universiteit Utrecht.
- Snoei, N.J., Penninks, A.H. Seinen, W. (1987). Biological activity of organotin compounds. An overview. *Environ. Res.*, 44, 335 e.v.
- Snyder, S. S., J. P. Giesy en b. completed (2001a). Bioconcentration of nonylphenol in fathead minnows (*Pimepales promelas*). *Chemosphere* 44, 1697-1702.
- Snyder, S. S., J. P. Giesy en b. completed (2001b). Identification and quantification method for nonylphenol and lower oligomer nonylphenol ethoxylates in fish tissues. *Environmental Toxicol. Chemistry* 20(9), 1870-1873.
- Somogyi, L. P. (1996). The flavour and fragrance industry: serving a global market. *Chemistry & industry*, 170-173.
- Soto A M, Justicia H, Wray J W en Sonnenschein C, 'p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from modified polysterene', *Environm Health Perp* 1991 92 167-173.
- Spencer, P.S., Bischoff-Fenton, M.C., Moreno, O.M., Opdyke, D.L., Ford, R.A. (1984). Neurotoxic properties of musk ambrette. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 75 (3), 571-575.

- Ståb, J. A., M. Frenay, I. L. Freriks, U. A. T. Brinkman en W. P. Cofino (1995), Survey of nine organotin compounds in the Netherlands using the zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) as biomonitor. *Environmental toxicology and chemistry*, 14, 2023-2032.
- Staples, C. A., J. Weeks, J. F. Hall en C. G. Naylor (1998). Evaluation of aquatic toxicity and bioaccumulation of C8 and C9-alkylphenoethoxylates. *Environmental toxicology and chemistry* 17(12), 2470-2480.
- Stapleton, H. M., C. Masterson, J. Skubinna, P. Ostrom en J. E. Baker (2001). Accumulation of atmospheric and sedimentary PCBs and toxaphene in a lake Michigan food web. *Environmental Science & Technology* 35, 3287-3293.
- Steinberg, P., Fischer, Th., Arand, M., Park, E., Elmadfa, I., Rimkus, G., Brunn, H., Dienes, H.P. (1999). Acute hepatotoxicity of the polycyclic musk 7-acetyl-1,13,4,4,6-hexamethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (AHTN). *Toxicol. Letters*, 111, 151-160.
- Stepnowsky P. en B Skwarzec (2000) Tissue and subcellular distributions of ²¹⁰Po in the crustacean *Saduria entomon* inhabiting the southern Baltic Sea. *J. of Env. Radioactivity* 49, 195 – 199.
- Stepnowski, P. en B. Skwarzec (2000) A comparison of ²¹⁰Po accumulation in molluscs from the southern Baltic, the coast of Spitsbergen en Sasek Wielki Lake in Poland. *J. Env. Radioactivity* 49, 201 – 208.
- Storelli, M.M., Storelli, A. en Marcotrigiano, G.O. (2000) Heavy Metals in Mussels (*Mytilus galloprovincialis*) from the Ionian Sea, Italy. *J. Food Prot.* 53, 273 – 276.
- Strandberg, B., L. Strandberg, P. A. Bergqvist, J. Falandysz en C. Rappe (1998). Concentrations and biomagnification of 17 chlordanes compounds and other organochlorines in harbour porpoise (*Phocoena phocoena*) and herring from the Southern Baltic Sea. *Chemosphere* 37(9-12), 2513-2523.
- Szarek-Gwiazda, E.(1999) Heavy metal contents in stone loach *Noemacheilus barbatulus* L. living in the river above and below dam reservoir (Dobczyce Reservoir, southern Poland). *Polish J. Ecology* 47, 145 – 152.
- Tanabe, S. (1999), Butyltin contamination in marine mammals - a review. *Marine Pollution Bulletin*, 39, 62-72.
- Taniyasu, S., K. Kannan, Y. Horii en N. Yamashita (2002), The first environmental survey of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and related compounds in Japan. *Organohal. Comp.*, 59, 311-314.
- Tarkpea, M., I. Hagen, G. E. Carlberg en P. a. S. Kolsaker, H. (1985). Mutagenicity, acute toxicity and bioaccumulation potential of six chlorinated styrenes. *Bulletin of environmental contamination toxicology* 35, 525-530.
- Tas, J. W., F. Balk, R. A. Ford en E. J. van de Plassche (1997). Environmental risk assessment of musk ketone and musk xylene in the Netherlands in accordance with the EU-TGD. *Chemosphere* 35 (12), 2973-3002.
- Thryphonas, H., Luster, M.I., Schiffman, G. (1991) Effect of chronic exposure of PCB (Arochlor 1254) on specific and non-specific immune parameters in the Rhesus (*macaca mulatta*) monkey. *Fund. Appl. Toxicol.* 16, 773-786.
- Tomy, G. T. en G. A. Stern (1999a). Analysis of C14-C17 polychloro-n-alkanes in environmental matrices by accelerated solvent extraction - high resolution gas chromatography/electron capture negative ion high resolution mass spectrometry. *Analytical chemistry* 71(21), 4860-4865.

- Tomy, G. T., J. B. Westmore, G. A. Stern, D. C. G. Muir en A. T. Fisk (1999b). Interlaboratory study on quantitative methods of analysis of C10-C13 polychloro-n-alkanes. *Analytical chemistry* 71, 446-451.
- Traag, W.A., Kan, C.A., Bovee, T., Weg, G. Van der, Onstenk, C., Portier, L., en Hoogenboom, L.A.P. (2001) Dioxin and PCB levels in fat of pigs and broilers fed with feed from the Belgian crisis. *Organohalogen Comp.* 51, 291-294.
- Tsuda, T., A. Takino, K. Muraki, H. Harada en M. Kojima (2001). Evaluation of 4-nonylphenols and 4-tert-octylphenol contamination of fish in rivers by laboratory accumulation and excretion experiments. *Water research* 35(7), 1786-1792.
- TSCA (2000) Forty-Sixth Report of the TSCA Interagency Testing Committee, United States Environmental Protection Agency, federal register, December 1, 2000, Vol. 65, Number 232 (www.epa.gov).
- Underwood, E.J., 1977, Trace Elements in human and animal nutrition (4th ed.)
- UNEP / FAO / WHO (1988) Assessment of chemical contaminants in Food, Report of the results of UNEP, Food and FAO and WHO Programme on health-related environmental monitoring, Geneva.
- Verboom, B. L. (1997). Resultaten van het RWS-RIKZ NSTF/JAMP 1997 monitoringsprogramma van schar (*Limanda limanda L.*), Biologische gegevens van schar en milieukritische stoffen in schar. IJmuiden, The Netherlands, RIVO, 11.
- Verboom, B. L. (2000). Resultaten van het RWS-RIKZ JAMP 1999 monitoringsprogramma van bot (*Platichthys flesus L.*). Biologische gegevens van bot en milieukritische stoffen in bot en mosselen. IJmuiden, The Netherlands, RIVO, 14.
- Veterinaire Milieuhygiënewijzer (VHI, 1997)
- Vetter, W., U. Klobes en B. Luckas (2001). Distribution and levels of eight toxaphene congeners in different tissues of marine mammals, birds and cod livers. *Chemosphere* 43, 611-621.
- Vetter, W. en M. Oehme (2000). Toxaphene. Analysis and environmental fate of congeners. New types of persistent halogenated compounds. J. Paasvirta. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag. 3, part K, 237-287.
- Vijver, K., van de, P. Hoff, W. van Dongen, E. Esmans, R. Blust en W. de Coen (2002). PFOS in marine and estuarine organisms from the Belgian North Sea and Western Scheldt estuary. SETAC.
- Villeneuve D.L., Kannan K., Khim J.S., Falandysz J., Nikiforov V.A., Blankenship A.L. en Giesy J.P. (2000) Relative potencies of individual polychlorinated naphthalenes to induce dioxin-like responses in fish and mammalian *in vitro* bioassays. *Arch. Environm. Toxicol.* 39, 273-281.
- Villeneuve D.L., Khim J.S., Kannan K., en Giesy J.P. (2001) In vitro response of fish and mammalian cells to complex mixtures of polychlorinated naphthalenes, polychlorinated biphenyls, and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Aquatic Toxicology* 54, 125-141.
- Vos, J.G., Logten van, M.J., Kreeftenberg, J.G., Kruizinga, W. (1984). Effect of triphenyltin hydroxide on the immune system of the rat. *Toxicology*, 29 (4), 325-336.
- Vos, J.G., Klerk, A. de, Krajnc, E.I., Loveren, H. van, Rozing, J. (1990). Immunotoxicity of bis(tri-n-butyltin)oxide in the rat: effects on thymus-dependent immunity and on nonspecific resistance following long-term exposure in young versus aged rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 105, 144-155.
- Vuorinen P.J. et al, (1998) Comparisons and temporal trends of organochlorines and heavy metals in fish from the Gulf of Bothnia. *Mar. Poll. Bull.* 36, 236 – 240.

- Vries, J. de (2000). Handhaving dioxine-norm in paling (eerste deelrapportage). Zutphen, Keuringsdienst van Waren Oost.
- Vries, J. de (2001). Handhaving dioxine-norm in paling (tweede deelrapportage). Zutphen, Keuringsdienst van Waren Oost.
- Wainwright, S. E., M. A. Mora, J. L. Sericano en P. Thomas (2001). Chlorinated hydrocarbons and biomarkers of exposure in wading birds and fish of the lower Rio Grande valley, *Texas. Archives of environmental contamination toxicology* 40, 101-111.
- Walker, W., Riseborough, R.W., Jarman, W.M., Lappe, B.W., Lappe, J.A., Tefft, J.A. en DeLong R.L. (1989) Identification of tris(chlorophenyl)methanol in blubber of harbour seals from Puget Sound. *Chemosphere* 18, 1799-1804.
- Watanabe, M., S. Tanabe, N. Miyazaki, E. Petrov en W. Jarman (1999). Contamination of Tris(4-chlorophenyl)methane and Tris(4-chlorophenyl)methanol in marine mammals from Russia and Japan: Body distribution, bioaccumulation and contamination status. *Marine pollution bulletin* 39(1-12), 393-398.
- Wijesekera, R., Halliwell, C., Hunter, S. en Harrad, S.A. (2002) A preliminary assessment of UK human exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), *Organohalogen Comp.*, 55, 239-242.
- Wells, D. E., A. Amino, J. de Boer, W. P. Cofino, D. Kirkwood en B. Pedersen (1997). A review of the achievements of the EU project 'Quasimeme' 1993-1997. *Marine Pollution Bulletin* 35(1-6), 3-17.
- Wells, D. E. en J. de Boer (1999). Polychlorinated biphenyls, dioxins and other polyhalogenated hydrocarbons as environmental contaminants in food. Environmental contaminants in food. C. F. M. a. K. J. Whittle. Sheffield, Sheffield academic press.
- Wenning, R.J. (2002). Uncertainties and data needs in risk assessment of three commercial polybrominated diphenyl ethers: probabilistic exposure analysis and comparison with European Commission results. *Chemosphere* 46, 779-796.
- Wester, P.W., Krajnc, E.I., Leeuwen van, F.X., Loeber, J.G., Heijden van der, C.A., Vaessen, H.A., Helleman, P.W. (1990). Chronic toxicity and carcinogenicity of bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO) in the rat. *Fd. Chem. Toxicol.*, 28 (3), 179-196.
- Whittle, D. M., R. M. Kiriluk, A. A. Carswell, M. J. Keir en D. C. MacEachen (2000). Toxaphene congeners in the Canadian Great Lakes basin: temporal and spatial food web dynamics. *Chemosphere* 40, 1221-1226.
- WHO/IPCS (1990). Tributyltin compounds. *Env. Health Criteria* 116.
- WHO/IPCS (1991). Chlorobenzenes other than hexachlorobenzene. *Env. Health Criteria* 128.
- WHO/IPCS (1993). Polychlorinated biphenyls and terphenyls. *Env. Health Criteria* 140..
- WHO/IPCS (1994). Hexachlorobutadiene. *Env. Health Criteria* 156.
- WHO/IPCS (1995). Tetrabromobisphenol A and derivatives. *Environmental health criteria* 172.
- WHO/IPCS (1996). Chlorinated paraffins. *Env. Health Criteria* 181.
- WHO/IPCS (1997). Hexachlorobenzene. *Env. Health Criteria* 195.
- WHO/IPCS (Environmental Health Criteria) publicaties van de WHO: Nrs 194 (1997), Al; 18 (1981), As; 106 (1990), Be; 134 (1992), Cd; 200 (1998), Cu; 118 (1991), Hg; 108 (1991), Ni; 165 (1995), Pb; 58 (1986), Se; 15 (1988), Sn; 81 (1988), V.
- Winter-Sorkina, R. de, Bakker, M.I., Donkersgoed, G. van, en Klaveren, J.D. van (2003) Dietary intake of brominated flame retardants by the Dutch population, RIVM-report 310305001/2003, Bilthoven, The Netherlands.

- Yamada, H., Sasaki, Y.F. (1993). Organotins are co-clastogens in a whole mammalian system. *Mutat. Res.*, 301 (3), 195-200.
- Ysart, G. et al (2000) 1997 UK Total Diet Study – dietary exposures to aluminium, arsenic, cadmium, chromium, copper, lead, mercury, nickel, selenium, tin and zinc. *Food Add. Cont.* 17, 775 – 786.
- Zegers, B., W. E. Lewis, M. R. Tjoen-A-Choy, C. Smeenk, U. Siebert en J. P. Boon (2001). Levels of some polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame-retardants in animals of different trophic levels of the North Sea food web. *Organohalogen Comp.* 52, 18-21.