

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEUHYGIENE  
BILTHOVEN

Rapportnr. 715801001

Voorstel voor de humaan-toxicologische  
onderbouwing van C-(toetsings)waarden  
Betreft addendum op rapport 725201005

T.G. Vermeire

mei 1993

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Directoraat-Generaal Milieubeheer, Directie Bodem en Directie Drinkwater, Water, Landbouw, Projectnummers 725201 (1991) en 715801 (1992-1993)

## 1 INLEIDING

In het kader van de herziening van de Leidraad bodembescherming loopt binnen het RIVM het project Beoordeling Risico's Bodemverontreiniging. Een deelproject hiervan is een voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van de C-waarden. Dit addendum beschrijft het literatuuronderzoek en de vaststelling van toxicologische advieswaarden en dagelijkse blootstelling voor die stoffen en stofgroepen waarvoor in het hoofdrapport nog geen toxicologische advieswaarden werden voorgesteld. Dit waren stoffen en stofgroepen waarvoor deze vaststelling problematisch was door de schaarste aan toxicologische gegevens (sulfiden, naftaleen, anthraceen, chloorPAK's, geoxideerde PAK's, minerale olie, tetrahydrothiofeen) en/of onzekerheden met betrekking tot de samenstelling van het mengsel (minerale olie, PAK's-totaal). Daarnaast is de advieswaarde voor benzeen zoals voorgesteld in het hoofdrapport herzien.

Dit werk is uitgevoerd door het Adviescentrum Toxicologie in samenwerking met deskundigen van het Laboratorium voor Toxicologie en het Laboratorium voor Mutagenese en Carcinogenese.

De uitgangspunten voor deze humaan-toxicologische onderbouwing alsmede een lijst van definities en afkortingen zijn beschreven in het hoofdrapport (Vermeire et al., 1991; respectievelijk hoofdstuk 1 en bijlage I).



## 2. METHODE

De standaardmethodieken die toegepast zijn bij het toxicologische literatuuronderzoek en bij de vaststelling van de relevante verspreidingsroutes, de toxicologische advieswaarden en de dagelijkse blootstelling in een niet gecontamineerde situatie zijn beschreven in het hoofdrapport (Vermeire et al., 1991, hoofdstuk 2).



### 3 RESULTATEN

De afleiding van de toxicologische advieswaarde(n) per stof of stofgroep staat in bijlage I. De nummering in deze bijlage verwijst naar het hoofdrapport. Indien nodig wordt eerst een definitie gegeven van de stof of stofgroep. Besproken worden dan achtereenvolgens:

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

De referenties zijn samengebracht in hoofdstuk 5.

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

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

Stof <sup>1</sup>	toxicologische advieswaarde $\mu\text{g}/\text{kg l.g./dag}$ of $\mu\text{g}/\text{m}^3$	type <sup>2</sup>	veiligheidsfactor, extrapolatiemethode <sup>3</sup>	dagelijkse blootstelling <sup>4</sup> $\mu\text{g}/\text{kg l.g./dag}$
<b>II ANORGANISCHE VERBINDINGEN</b>				
sulfiden (S) [9]	1,5	TDI	1 (h)	0 (a)
<b>III AROMATISCHE VERBINDINGEN</b>				
benzeen [10]	4,3	TDI	1000 (d)	6,5 (m)
	30	TCL	1000 (d)	
<b>IV POLYCYCLISCHE AROMATISCHE KOOLWATERSTOFFEN</b>				
naftaleen [11]	50	TDI	1000 (d)	0 (a)
anthraceen [11]	50	TDI	nvt (s)	0,0004(g)
PAK's-totaal <sup>5</sup> [12]	6,3	R	nvt (l)	0,097 (g)
<b>V GECHLOREERDE KOOLWATERSTOFFEN</b>				
chloorPAK's [15]	0,5	TDI	nvt (s)	0 (a)
	600	TCL	nvt (s)	
<b>VII OVERIGE VERBINDINGEN</b>				
geoxideerde PAKs [17]	25	TDI	nvt (s)	0 (a)
minerale olie [18]	25000	TDI	100 (d)	0 (a)
tetrahydrothiofeen [20]	180	TDI	1000 (d)	0 (a)
	650	TCL	1000 (d)	

<sup>1</sup> tussen vierkante haken staat een verwijzing naar de relevante bladzijde van bijlage I

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

R = totale inname met  $1:10^4$ /leven risiconiveau in  $\mu\text{g}/\text{kg l.g./dag}$

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

RL = concentratie in lucht met  $1:10^4$ /leven risiconiveau in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

<sup>3</sup> nvt = niet van toepassing

(d) = extrapolatie van dierexperimenteel bepaalde NOAEL of LOAEL

(h) = extrapolatie van humane NOAEL of LOAEL

(l) = lineaire extrapolatie van de tumorincidentie

(s) = de TDI is gebaseerd op een structuur-activiteitsrelatie

(v) = de advieswaarde is gebaseerd op de verontreiniging PAKs-totaal

<sup>4</sup> (m) = maximum waarde

(g) = gemiddelde waarde

(a) = aanname

<sup>5</sup> mengsel van de tien in dit kader beschouwde PAK's.

#### 4 DISCUSSIE

De gehanteerde benadering voor genotoxisch carcinogenen waarbij geëxtrapoleerd wordt naar een risiconiveau van  $1 : 10^4$  per leven, zoals vermeld in de DGM-brochure "Omgaan met risico's", kan tot gevolg hebben dat ook andere dan carcinogene effecten een rol kunnen gaan spelen bij het berekende geen-effect niveau. Daarom zal in alle voorkomende gevallen het berekende  $1 : 10^4$  per leven risiconiveau moeten worden vergeleken met het geen-effect niveau dat bepaald kan worden op basis van de NOAEL of LOAEL voor het niet-carcinogene kritische effect. Het laagste geen-effect niveau zal gekozen worden voor de afleiding van de C-waarde. Zoals uit de appendix blijkt is benzeen een voorbeeld van deze aanpak.





## 5. LITERATUUR

Andersen, M.E., Jones, R.A., Mehl, R.G., Hill, T.A., Kurlansik, L. en Jenkins, L.J. (1977) The inhalation toxicity of sulfolane (tetrahydrothiophene-1,1-dioxide). *Toxicol. appl. Pharmacol.*, **40**: 463-472.

ATSDR (1989) Toxicological profile for benzene. Agency for Toxic Research & Disease Registry, US Department of Health & Human Services, TP-88/03

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

Deutsche Forschungsgemeinschaft (1988) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologische Begründung von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatz Konzentration). Wernheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH.

Glaser, U. (1990) Prüfung der subakuten inhalativen Toxizität von Tetrahydrothiophen (THT) an Ratten. Fraunhofer-Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie in opdracht van de Berufsgenossenschaft der Chemische Industrie. Projekt: 217280/88.

Grahl, B. en Kalbertah, F. (1990) Basisdaten Toxikologie für umweltrelevante Stoffe zur Gefahrenbeurteilung bei Altlasten. Stoffbericht: Naphthalin (CAS-Nr. 91-20-3). Freiburg, Duitsland, Umweltbundesamt, Vorhabennr. 102.03 443/01 concept.

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

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

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

IPCS (1982) Selected petroleum products. Genève, International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria, 20; p.83.

Onkenhout, W., van Loon, W.M.G.M., Buijs, W., van der Gen, A. en Vermeulen, N.P.E. (1986). Biotransformation and quantitative determination of sulfur-containing metabolites of 1,4-dibromobutane in the rat. Drug Metab. Dispos., 14: 608-612.

Slooff, W. (ed.) (1988) Basisdocument benzeen. Bilthoven, RIVM. Publikatierreeks Milieubeheer, serie basisdocumenten, 1.

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

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

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

Van Bladeren, P.J., Bruggerman, I.M., Jongen, W.M.F., Scheffer, A.G.G. en Temmink, J.H.M. (1987) The role of conjugating enzymes in toxic metabolite formation. In: Benford, D.J., Bridges, J.W. en Gibson, G.G. eds. Drug metabolism: from molecules to man; 10th European Drug Metabolism Workshop, Guildford, UK, 1986, Taylor and Francis Inc., Philadelphia USA, London UK: 151-170.

Vermeire, T.G., van Apeldoorn, M.E., de Fouw, J.C. en Janssen, P.J.C.M. (1991) Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings)waarden. Bilthoven, RIVM, rapportnr. 725201005.

Vouk, V.B., Butler, G.C., Upton, A.C., Parke, D.V. en Asher, S.C. eds (1987) Methods for assessing the effects of mixtures of chemicals. John Wiley & Sons, IPCS Joint Symposia 6,

SGOMSEC 3, SCOPE 30.

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

WHO (1984) Guidelines for drinking water quality 2: 268-271, Health criteria and other supporting information, Genève.



## BIJLAGE I: STOFFPROFIELEN

### II ANORGANISCHE VERBINDINGEN

#### IIg SULFIDEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

##### TOXICITEIT

Voor de anorganische sulfides worden natriumsulfide ( $\text{Na}_2\text{S}$ ) en kaliumsulfide ( $\text{K}_2\text{S}$ ) als representatief beschouwd. Deze oplosbare sulfiden zijn alkalisch en hydrolyseren in de maag snel tot waterstofsulfide  $\text{H}_2\text{S}$ . Bij hogere zuurgraad neemt de dissociatie van waterstofsulfide tot  $\text{HS}^-$  en  $\text{S}^{2-}$  toe (pKa waarden voor  $\text{H}_2\text{S}$  en  $\text{HS}^-$  zijn respectievelijk 7,04 en 11,96) en daarmee de toxiciteit - die geassocieerd wordt met de ongedissocieerde vorm - af. Bij de fysiologische pH van 7,4 is ongeveer één derde van het waterstofsulfide ongedissocieerd en bestaat de rest overwegend uit  $\text{HS}^-$ . De slecht oplosbare sulfiden zullen biologisch minder beschikbaar zijn dan de oplosbare sulfiden.

Voor  $\text{K}_2\text{S}$  zijn geen toxiciteitsstudies beschikbaar, de gegevens voor  $\text{Na}_2\text{S}$  zijn uiterst beperkt en niet geschikt voor de afleiding van een TDI (Vermeire et al., 1991).

De smaak en geurdrempels voor waterstofsulfide in water worden geschat op respectievelijk 0,05 en 0,1 mg/l. Deze concentraties zijn aanzienlijk beneden die concentraties die nadelige effecten bij de mens kunnen veroorzaken (WHO, 1984). De WHO heeft gemeend bij afwezigheid van bruikbare toxiciteitsgegevens de smaakdrempel als referentiepunt te hanteren. Omgerekend naar ingestie van oplosbaar sulfide komt dit neer op een dagelijkse inname van 1,5 tot 3  $\mu\text{g}$  sulfide/kg l.g./dag., aangenomen dat de mens 2 liter water per dag consumeert en 70 kg weegt.

##### DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Geen gegevens beschikbaar. Aangenomen wordt dat deze 0  $\mu\text{g}$ /kg l.g./dag is.

##### CONCLUSIE

TDI : 1,5  $\mu\text{g}$ /kg l.g./dag

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



### III AROMATISCHE VERBINDINGEN

#### IIIa BENZEEN

##### TOXICITEIT

In het hoofdrapport wordt de advieswaarde voor benzeen zoals voorgesteld door de Gezondheidsraad (Slooff, 1988), zijnde  $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$  voor een risiconiveau van  $1 : 10^4$  per dag, lineair geëxtrapoleerd naar een risiconiveau van  $1 : 10^4$  per leven, i.e. tot  $1200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Dit is conform de uitgangspunten van dit rapport, in casu de DGM-brochure "Omgaan met risico's", en is in lijn met het Gezondheidsraadsadvies waarin het volgende wordt opgemerkt: "gezien het uitgangspunt van de risicoextrapolatie dient te worden aangenomen, dat bij verhoging van de gemiddelde blootstelling het risico evenredig toeneemt". De Gezondheidsraad beveelt echter ook aan om kortdurende blootstelling aan hogere concentraties (dan  $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) van benzeen zoveel mogelijk te vermijden en wijst in dit verband op het feit dat in dierexperimenten ook bij kortdurende blootstelling aan relatief lage concentraties benzeen ( $3 - 30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) reeds nadelig te achten chromosoomafwijkingen zijn waargenomen.

Erkend moet worden dat in de gehanteerde benadering geëxtrapoleerd wordt tot een concentratiegebied waarin mogelijk ook andere dan carcinogene effecten een rol kunnen gaan spelen. Uit de beschikbare gegevens (Slooff, 1988; ATSDR, 1989) blijkt dat in proefdieren de LOAEL, het laagste-effect niveau voor nadelige effecten op met name het bloedbeeld  $30 \text{mg}/\text{m}^3$  is. Bij beroepsmatig blootgestelde mensen zijn nadelige effecten op het bloedbeeld gerapporteerd bij concentraties vanaf ca.  $100 \text{mg}/\text{m}^3$ . Met toepassing van een veiligheidsfactor van 1000 op de proefdiergegevens (zie hoofdrapport blz. 8) kan een Toelaatbare Dagelijkse Concentratie, gebaseerd op toxiciteit, worden berekend van  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Dit ligt duidelijk onder de eerder voorgestelde advieswaarde gebaseerd op carcinogeniteit. Deze TCL komt overeen met een orale inname van  $300 \mu\text{g}/\text{dag}$  ofwel  $4,3 \mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$  onder aanname van 50% absorptie inhalatoir en 100% absorptie oraal. Voorgesteld wordt deze TDI te hanteren ter afleiding van C-waarden.

##### CONCLUSIE

TDI :  $4,3 \mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$

Dagelijkse blootstelling (maximum) :  $6,5 \mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$

TCL :  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .





## IV POLYCYCLISCHE AROMATISCHE KOOLWATERSTOFFEN

### TOXICITEIT

Onderscheid wordt gemaakt tussen de groep van niet-carcinogene PAK's en die van de carcinogene PAK's.

### Niet-carcinogene PAK's (naftaleen en anthraceen)

#### Naftaleen

In aanvulling op de gerapporteerde toxicologische gegevens (Vermeire et al., 1990) zijn er relevante resultaten bekend van een 28-dagen orale studie met muizen en een 90-dagen orale studie met ratten (Grahl en Kalberlah, 1990). Deze studies werden uitgevoerd in het kader van het "National Toxicology Program" van de VS.

In de betreffende muizenstudie werd vanaf een dosering van 200 mg/kg i.g./dag een dosisafhankelijke groeiremming gevonden. Tevens werden lethargie en een ruwe huid waargenomen. Bij lagere doseringen, 12,5, 25 en 100 mg/kg i.g./dag, werden geen nadelige effecten gevonden.

In de 90-dagen studie met ratten werden groepen dieren gedoseerd met 0, 25, 50, 100, 200 of 400 mg/kg i.g./dag in maisolie. Bij 100, 200 en 400 mg/kg i.g./dag werden lethargie en een ruwe huid waargenomen. Bij 400 mg/kg i.g./dag werden thymus- en nierbeschadigingen gevonden en werd diarree vastgesteld. Een verminderde groei werd waargenomen vanaf 100 mg/kg i.g./dag. Dit effect was bij 100 mg/kg i.g./dag alleen bij de vrouwtjes nog in geringe mate aanwezig.

Gebaseerd op het totaal aan toxicologische gegevens kan een NOAEL worden vastgesteld van 50 mg/kg i.g./dag. Gezien de beperktheid van het onderzoek wordt voor de extrapolatie naar de TDI een veiligheidsfactor voorgesteld van 1000. De TDI voor naftaleen wordt dan 0,05 mg/kg i.g./dag.

#### Anthraceen

Aangezien voor anthraceen geen orale studies beschikbaar zijn waaruit een NOAEL kan worden afgeleid wordt voorgesteld de TDI voor anthraceen gelijk te stellen aan die van naftaleen: 0,05 mg/kg i.g./dag

## Carcinogene PAK's

### PAK's (totaal-carc.)

Definitie:

Onder PAK's (totaal-carc.) wordt een mengsel verstaan van de 9 PAK's die in dit kader besproken worden. Voor de afleiding van het MTR (maximum toelaatbaar risiconiveau van  $1:10^4$ /leven) voor PAK's totaal worden alleen de als carcinogeen beschouwde PAK's relevant geacht.

De inname met een maximaal toelaatbaar risico kan alleen dan berekend worden wanneer de samenstelling van het mengsel van PAK's bekend is. Deze inname zal lager mogen zijn naarmate het aandeel van PAK's met een hoge carcinogene potentie, benzo(a)pyreen en chryseen, toeneemt. Verscheidene resultaten van bodemanalyses zijn gerapporteerd: het betreft onderzoeken naar de PAK-gehalten van een terrein van een voormalige steenkolenmijn (Brinkmann et al., 1989), van industriële terreinen en terreinen van voormalige gasfabrieken (Slooff et al., 1989). De fractie benzo(a)pyreen plus chryseen was het hoogst in de monsters van de industriële terreinen (24% van PAK's-totaal). Op basis van de fracties  $f_i$  van de individuele PAK's in dit laatste PAK-mengsel (tabel 2) kan een  $MTR_t$ -voor PAK's (totaal) berekend worden met de volgende formule:

$$\sum \frac{f_i}{MTR_i} = \frac{1}{MTR_t} \quad (1)$$

Verder is:

$$MTR_i = \frac{MTR_b}{p_i} \quad (2)$$

waarin  $p_i$  de carcinogene potentie is van de betreffende PAK en  $MTR_b$  het MTR van benzo(a)pyreen (Vouk et al., 1987).

Combinatie van vergelijkingen 1 en 2 geeft de volgende formule:

$$MTR_t = \frac{MTR_b}{\sum f_i * p_i} \quad (3)$$

Met behulp van de formule 3 kan een  $MTR_i$  van  $6,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{l.g.}/\text{dag}$  berekend worden uitgaande van de fracties van de individuele PAK's zoals gemeten voor de industriële terreinen (Tabel 2) en de reeds gerapporteerde  $MTR_b$  van  $2 \mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$  en carcinogene potenties van de individuele PAK's (Vermeire et al., 1991).

Tabel 2: Fractie en carcinogene potenties van individuele PAK's in grond van industriële terreinen (Slooff et al., 1989)

PAK-carc.	$f_i^1$	$p_i^2$
fenanthreen	niet gerapporteerd	0,1
fluorantheen	0,21	0,1
chryseen	0,18	1,0
pyreen	niet gerapporteerd	0,1
benzo(a)anthraceen	0,09	0,1
benzo(k)fluorantheen	0,31	0,1
benzo(a)pyreen	0,06	1,0
benzo(ghi)peryleen	0,08	0,1
indeno(1,2,3-cd)pyreen	0,08	0,1

<sup>1</sup>  $f_i$  is de fractie van de individuele PAK's in het PAK-mengsel

<sup>2</sup>  $p_i$  is de carcinogene potentie van de individuele PAK's (zie hoofddocument)

#### DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

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

naftaleen (aanname)	0 ng
anthraceen	30 ng (Vaessen et al., 1988)
PAK's (totaal)	6800 ng (Vaessen et al., 1988)

#### CONCLUSIE

##### naftaleen

TDI	: $50 \mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$
Dagelijkse blootstelling	: $0 \mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$

anthraceen

TDI : 50  $\mu\text{g}/\text{kg l.g./dag}$

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld) : 0,0004  $\mu\text{g}/\text{kg l.g./dag}$

PAK's (totaal)

MTR<sub>t</sub> : 6,3  $\mu\text{g}/\text{kg l.g./dag}$

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld) : 0,097  $\mu\text{g}/\text{kg l.g./dag}$

## V GECHLOREERDE KOOLWATERSTOFFEN

### Vc CHLOORPAKS

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

Relevante blootstellingsroutes in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

#### TOXICITEIT

Voor de gechloreerde PAKs zijn er geen toxicologische gegevens. De door Deichmann in 1982 vermelde gegevens over gechloreerde naftalenen, uiterst beperkt en van zeer oude datum, zijn inadequaar (Vermeire et al., 1991). Het is te verwachten dat met chloor gesubstitueerde PAKs in hun toxicologische eigenschappen zullen verschillen van de PAKs: de substitutie zal naar verwachting de epoxidevorming (vorming van zuurstofbruggen tussen aangrenzende koolstofatomen), welke een wezenlijke rol speelt in de carcinogene werking van de PAKs, niet onbeïnvloed laten. Dit geldt des te sterker naarmate de chloreringsgraad toeneemt. Om deze reden zijn de chloorPAKs niet te behandelen als carcinogene PAKs. Gezien de chemische structuren (aromatische verbindingen gesubstitueerd met chlooratomen) ligt het het meest voor de hand de chloorPAKs toxicologisch te beschouwen als leden van de groep van de gechloreerde aromaten, met name chloorbenzenen. Deze verbindingen kennen een drempelwaarde voor toxiciteit en zijn voldoende onderzocht om een TDI te kunnen vaststellen.

#### DAGELIJKSE BLOOSTELLING

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Aangenomen wordt dat onder normale omstandigheden er geen extra blootstelling is.

#### CONCLUSIE

Voorgesteld wordt de C-waarde met betrekking tot de totale innāme aan chloorPAKs te baseren op de meest toxische vertegenwoordiger van de groep van de gechloreerde benzenen, namelijk hexachloorbenzeen (Vermeire et al., 1991).

Wat betreft inhalatoire blootstelling wordt voorgesteld de laagste TCL, namelijk die van 1,2-dichloorbenzeen te hanteren (Vermeire et al., 1991).

TDI : 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$   
Dagelijkse blootstelling (aanname) : 0  $\mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$   
TCL : 600  $\mu\text{g}/\text{m}^3$



## VII OVERIGE VERBINDINGEN

### VIII GEOXIDEERDE PAKS

#### Definitie:

Onder geoxideerde PAKs worden de volgende groepen van PAK-derivaten verstaan: PAK-ketonen, PAK-carboxaldehyden, hydroxy-PAKs, PAK-zuuranhydrides en PAK-quinonen. Deze groepen van stoffen komen voor in uitlaatgassen van dieselmotoren; in totaal maken ze ongeveer 9 % van de vaste deeltjes in de uitlaatgassen uit (IARC, 1989; US-NRC, 1983). Gezien de te verwachten lage dampdruk van deze stoffen en een relatief hoge oplosbaarheid in water is de relevante blootstellingsroute in geval van blootstelling oraal.

#### TOXICITEIT

Voor geen van de bovengenoemde groepen stoffen (of voor representanten ervan) zijn er toxicologische gegevens. De proeven uitgevoerd met (extracten van) uitlaatgassen van dieselmotoren geven geen relevante informatie omdat deze naast geoxideerde PAKs een scala aan andere stoffen bevatten (onder andere metalen, PAKs, heterocyclische verbindingen, fenolen) zodat de in de betreffende proeven waargenomen effecten niet specifiek aan de geoxideerde PAKs toegeschreven kunnen worden. Gezien de chemische structuren (aromatische verbindingen gesubstitueerd met zuurstofatomen bevattende groepen) ligt het het meest voor de hand de geoxideerde PAKs toxicologisch te beschouwen als leden van de groep van de geoxideerde aromaten zoals: fenol, dihydroxybenzenen, cresolen. Deze verbindingen kennen een drempelwaarde voor toxiciteit en zijn voldoende onderzocht om een TDI te kunnen vaststellen.

#### DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Aangenomen wordt dat onder normale omstandigheden er geen extra blootstelling is.

#### CONCLUSIE

Voorgesteld wordt de C-waarde met betrekking tot de totale inname aan geoxideerde PAKs te baseren op de meest toxische vertegenwoordiger van de groep van de geoxideerde aromaten, namelijk dihydroxybenzenen (Vermeire et al., 1991).

TDI : 25 µg/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (aanne) : 0 µg/kg l.g./dag





## Vile MINERALE OLIE

### Definitie:

Minerale olie omvat alle raffinageproducten van ruwe olie voor zover die niet als brandstof gebruikt worden. Ze kunnen worden onderverdeeld in een aantal klassen op basis van toenemende graad van raffinage en behandeling. Daarnaast varieert de samenstelling met de oorsprong van de ruwe olie. Chemisch gezien zijn het complexe mengsels van vertakte en onvertakte (cyclo)paraffinische en aromatische koolwaterstoffen met 15 of meer koolstofatomen en met kookpunten van ongeveer 300 tot meer dan 800 °C. De term wordt echter ook wel gebruikt om vrijwel alle ruwe petroleum fracties aan te duiden (C6 en hoger).

De belangrijkste onzuiverheden zijn polycyclische aromatische koolwaterstoffen en lood, vooral in gebruikte oliën. Tal van additieven zijn mogelijk zoals benzeen en toluen. In de afleiding van de advieswaarde voor minerale olie worden deze belangrijke onzuiverheden en additieven uitgesloten. Zij hebben namelijk een eigen advieswaarde.

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

### TOXICITEIT

De IARC heeft geconcludeerd dat er voldoende aanwijzingen zijn dat onbehandelde en licht-behandelde minerale olie carcinogeen is voor de mens: er zijn voldoende aanwijzingen uit dierproeven en uit de epidemiologie. Hoog-geraffineerde olie (food grade) kon niet worden geclassificeerd met betrekking tot carcinogeniteit voor de mens: er zijn onvoldoende aanwijzingen uit dierproeven en uit de epidemiologie (IARC, 1984 en 1987). Gezien de samenstelling van licht- en on-behandelde minerale olie lijkt het aannemelijk te veronderstellen dat de groep van de PAKs de risicobepalende carcinogene fractie hiervan is. Analytisch gezien valt minerale olie in gevallen van bodemverontreiniging uiteen in een fractie PAKs en een fractie hoog-geraffineerde olie (C6 tot C20). Voor deze laatste groep van verbindingen wordt hier een toxicologische advieswaarde afgeleid.

Inhalatoire toxiciteitsgegevens worden als niet relevant beschouwd voor de afleiding van een orale advieswaarde. Gegevens over orale blootstelling van de mens aan minerale olie zijn uiterst schaars. Lipide pneumonie wordt bij de mens als het voornaamste effect genoemd na medicinale toepassing (IARC, 1984). Er zijn enkele beperkte studies bekend naar de effecten van minerale olie na langdurige blootstelling in de rat. Getest zijn: een dieetgehalte van 2% (w/v) minerale olie gedurende 500 dagen (studie uit 1933; IPCS, 1982; IARC, 1984), een dieetgehalte van 15% vloeibare paraffine gedurende 15 maanden (studie uit 1953; IPCS, 1982), een dieetgehalte van 10% van 5 types petroleumwassen gedurende 2 jaar (studie uit 1953;

IPCS, 1982) en een dieetgehalte van 5% van drie types petrolatum gedurende 2 jaar (studie uit 1965; IARC, 1984)<sup>1</sup>. In al deze gevallen zijn geen nadelige effecten gerapporteerd (IPCS, 1982).

Geconcludeerd moet worden dat geraffineerde minerale olie weinig toxisch is na orale toediening. De beschikbare studies zijn niet geschikt om op de gebruikelijke wijze een NOAEL of LOAEL af te leiden. Voorgesteld wordt om aan te nemen dat een dieetgehalte van 5% voor de rat, ofwel een dosering van 2500 mg/kg l.g./dag, onschadelijk is gedurende de gehele levensduur. Dit resulteert in een TDI van 25 mg/kg l.g./dag (veiligheidsfactor 100).

#### DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

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

#### CONCLUSIE

TDI : 25000 µg/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (aanname) : 10 µg/kg l.g./dag

---

<sup>1</sup> In IPCS (1982) wordt voor deze laatste studie een gehalte genoemd van 0.005% (50 mg/kg dieet). Gezien de resultaten van de andere testen mag worden aangenomen dat dit een vergissing is.

## VIII TETRAHYDROTHIOFEEN

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

### TOXICITEIT

Er zijn heel weinig gegevens beschikbaar van tetrahydrothiofeen (THT) (Vermeire et al., 1991). Hoewel het gezien de chemische structuur voor de hand ligt tetrahydrothiofeen toxicologisch verwant te beschouwen aan tetrahydrofuraan, is dit op grond van de te verwachte verschillen in metabolisme echter niet gerechtvaardigd. De biotransformatie van tetrahydrothiofeen verloopt via oxidatie aan het zwavelatoom tot tetrahydrothiofeen-1,1-dioxide (sulfolaan) en verder tot 3-hydroxy-tetrahydrothiofeen-1,1-hydroxide (Van Bladeren et al., 1987; Onkenhout et al., 1986). De biotransformatie van tetrahydrofuraan zal waarschijnlijk plaatsvinden door ringoxidatie tot onder meer 1,4-butaandiol (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1988).

Het relevante onderzoek met THT beperkt zich tot een 28-dagen inhalatiestudie met ratten (Glaser, 1990). Groepen ratten werden gedurende 5 dagen per week en 6 uur per dag blootgesteld aan 37, 366 of 3660 mg tetrahydrothiofeen per m<sup>3</sup>. Er werden geen klinische effecten waargenomen. Na de eerste en derde week vertoonden de vrouwtjes bij de hoogste concentratie een verlaagd lichaamsgewicht, terwijl de voedselinname bij de vrouwtjes in alle groepen enigszins verlaagd was. In het haematologisch onderzoek werd een concentratiegerelateerde afname van het aantal leukocyten gezien bij de mannetjes, welke significant werd bij de hoogste concentratie. Effecten op de bloedstolling werden gezien in alle groepen: een verhoging van de de protrombinetijd bij de laagste 2 concentraties, significant bij de vrouwtjes, en een significante verlaging bij de hoogste concentratie. Belangrijke biochemische veranderingen werden niet gemeten. Relatieve niergewichten waren verlaagd in alle blootgestelde groepen van beide sexen zonder een duidelijke relatie met de blootstelling. Bij de blootgestelde vrouwtjes waren de relatieve bijniergewichten in gelijke mate enigszins verlaagd en wel significant bij de hoogste 2 concentraties. Het macroscopische en histopathologische onderzoek bij respectievelijk alle dieren en dieren bij de hoogste concentratie toonde geen stofgerelateerde effecten. De NOAEL in deze studie kan gesteld worden op 3660 mg/m<sup>3</sup>. Voor een continue blootstelling kan dit worden omgerekend naar 650 mg/m<sup>3</sup>. Gebruikmakend van een veiligheidsfactor van 1000 kan een TCL worden afgeleid van 0,65 mg/m<sup>3</sup>.

De onzekerheidsfactor van 1000 is onder meer te rechtvaardigen uit gebleken verschillen in de gevoeligheid van knaagdieren, honden en apen in onderzoek met de eerste metaboliet sulfolaan. Uit subacuut en semichronische inhalatoir toxiciteitsonderzoek van deze stof kwamen effecten op het centrale zenuwstelsel als de meest kritische naar voren, waarvoor apen gevoeliger waren dan honden en honden weer gevoeliger dan knaagdieren (Andersen et al.,

1977).

Op basis van de TCL van tetrahydrothiofeen kan een TDI berekend worden. Aannemend dat gelijke hoeveelheden van de stof eenzelfde effect hebben, of de inname nu oraal dan wel inhalatoir plaatsvindt, en een biologische beschikbaarheid van 1 voor beide routes, volgt hieruit een TDI van 0,18 mg/kg l.g./dag.

#### DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Omdat THT een zeer sterke onaangename geur heeft, wordt deze stof vooral gebruikt als "alarmstof" (geurdrempelwaarde < 3,6 mg/m<sup>3</sup>, de exacte geurdrempel is niet bekend) in giftige gassen waardoor de meest waarschijnlijke blootstellingsroute voor de mens de inhalatoire route zal zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar over orale of inhalatoire blootstelling, maar de orale inname zal verwaarloosbaar zijn.

Aangenomen wordt dat onder normale omstandigheden er geen extra dagelijkse blootstelling zal zijn.

#### CONCLUSIE

TDI : 0,18 mg/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (aanne) : 0 mg/kg l.g./dag

TCL : 0,65 mg/m<sup>3</sup>