

# Overzicht dioxine proeven uitgevoerd in Nederland met koeien en schapen

C.A. Kan en G.A.L. Meijer

ID Lelystad Rapportnr.: 03/0000744



# Overzicht dioxine proeven uitgevoerd in Nederland met koeien en schapen

C.A. Kan en G.A.L. Meijer

Januari 2003

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van ID-Lelystad.

ID TNO Diervoeding

Goedgekeurd door het wnd. divisiehoofd:

Dr. A.M. van Vuuren

Januari 2003

## **Inhoudsopgave**

Overzicht dioxine proeven uitgevoerd in Nederland met koeien en schapen .....	5
Inleiding .....	5
Samenvatting en conclusies .....	5
Uitgevoerde proeven .....	6
Melkgevende runderen .....	6
Niet melkgevende runderen.....	11
Schapen en lammeren .....	12
Gezondheids effecten.....	13
Conclusies .....	13
Openstaande vragen .....	14
Literatuur .....	15

## Overzicht dioxine proeven uitgevoerd in Nederland met koeien en schapen

Kees Kan en Gerwin Meijer

ID TNO Diervoeding e-mail [c.a.kan@idtno.nl](mailto:c.a.kan@idtno.nl)

### Inleiding

De problemen met dioxinen en dibenzofuranen in koeien en schapen in de omgeving van de Afvalverwerking Rijnmond (Lickebaert gebied 1985-1990) en de contaminatie van citruspulp (1998-1999) hebben aanleiding gegeven tot een aantal proeven. In deze notitie worden de belangrijkste gegevens van deze proeven samengevat. Doel van dit overzicht is om de huidige kennis en kennishiaten met betrekking tot risico's van overdracht van dioxine-achtige verbindingen naar het dierlijk product melk (en vlees) in kaart te brengen. De gevonden relaties tussen blootstelling en residuen in het dierlijk product zijn voor een deel modelmatig beschreven. Deze modellen maken het mogelijk voorspellingen te doen over de residu gehalten in dieren en dierlijk product afhankelijk van verschillende randvoorwaarden, zonder dat al deze situaties ook in experimenteel onderzoek zijn onderzocht.

Afbakening: Dit overzicht gaat niet in op de normen die in de EU en de verschillende toetredende landen voor dioxine-achtige verbindingen worden gehanteerd. Evenmin worden de risico's van blootstelling aan deze stoffen via diffuse bronnen als water en lucht besproken.

### Samenvatting en conclusies

De toediening van gechloroerde dioxinen, dibenzofuranen of PCB's aan melkgevende dieren geeft zeer snel aanleiding tot meetbare residuen in de melk.

De gehalten in de verschillende vetdepots in de dieren zijn meestal overeenkomend, maar de verschillen tussen dieren op een zelfde behandeling kunnen zeer aanzienlijk zijn.

Het bereiken van een "steady state" in residuen in de melk duurt bij een continue blootstelling vermoedelijk ca 8 weken.

De verkregen gegevens hebben het mogelijk gemaakt de relaties modelmatig te beschrijven in een Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) model.

Het is moeilijk om bij een gegeven norm in het product voor menselijke consumptie van een mengsel van dioxinen en dibenzofuranen, aan te geven welk gehalte in het voer (ruwvoer zowel als krachtvoer) nog getolereerd kan worden. Met de huidige kennis en modellen kan eigenlijk alleen een "worst case" schatting worden gedaan, die in een aantal gevallen een overschatting van risico's zal op leveren.

De invloed van de fysiologische status van de koe (bijvoorbeeld negatieve of positieve energie balans) op de uitscheiding van dioxinen en dibenzofuranen kan op dit moment niet volledig worden gekwantificeerd.

De onzekerheden genoemd onder 5 en 6 kunnen door gerichte experimenten verkleind worden.

De mogelijke invloed op de gezondheid van de dieren van lage dioxine of dibenzofuranen gehalten in het voer kan met de huidige kennis niet beschreven worden

## **Uitgevoerde proeven**

### *Melkgevende runderen*

1. Eenmalige dosering in de pens van C13 gelabelde verbindingen (Olling, Derks et al. 1990)

Proef periode:	93 dagen
Vier dieren:	gewicht: 530-570 kg
productie:	10-18 kg/dag met 450-850 g vet/dag (4,2-4,8 % vet)
Toegediende stoffen:	2,3,7,8 TCDD 1,2,3,7,8 PCDD 1,2,3,6,7,8 HxCDD 1,2,3,4,6,7,8 HpCDD 2,3,7,8 TCDF 2,3,4,7,8 PCDF 1,2,3,4,7,8 HxCDF 1,2,3,4,6,7,8 HpCDF

Analyses in vetbiopten, melkmonsters en monsters subcutaan- vang- en niervet na 93 dagen. Doel van de proef: meting van de verdeling en uitscheiding van de PCDD's en PCDF's in melkgevende koeien na éénmalige blootstelling.

#### Belangrijkste conclusies:

Dioxinen en dibenzofuranen verschijnen snel na toediening aan de koe in de melk.

De gehalten in de verschillende vetdepots vertonen weliswaar een aanzienlijk binnen- en tussendier spreiding maar er is voldoende overeenkomst om een gemiddeld beeld te schetsen.

De (gemiddelde) halfwaardetijd voor 2,3,7,8 TCDF is slechts ca 1 dag.

De (gemiddelde) halfwaardetijd voor de overige onderzochte componenten ligt met 27-56 dagen aanzienlijk hoger. De halfwaardetijd van de twee heptachloor componenten is langer dan die van de corresponderende hexa- en pentachloor componenten. Dit zou kunnen duiden op het optreden van een dechlorerings-reactie in de koe.

Het percentage van de dosis dat uitgescheiden wordt via de melk, vertoont voor de verschillende componenten een goede overeenkomst met de halfwaardetijd. Het uitscheidingspercentage is laag (1-2 %) voor 2,3,7,8 TCDF en de twee heptachloor verbindingen en hoger (20-35 %) voor de overige geteste stoffen.

2. Blootstelling in Lickebaert gebied; proefperiode op schoon voer in Lelystad (Derks, Berende et al. 1991)

Proef periode:	16 + 93 dagen
Vier dieren:	gewicht: 530-570 kg productie: 10-18 kg/dag met 450-850 g vet/dag (4,2-4,8 % vet)
Gemeten stoffen:	2,3,7,8 TCDD 1,2,3,7,8 PCDD 1,2,3,4,7,8 HxCDD 1,2,3,6,7,8 HxCDD 1,2,3,7,8,9 HxCDD 1,2,3,4,6,7,8 HpCDD Octa CDD 2,3,7,8 TCDF 1,2,3,7,8 PCDF 2,3,4,7,8 PCDF 1,2,3,4,7,8 HxCDF 1,2,3,6,7,8 HxCDF 1,2,3,7,8,9 HxCDF 2,3,4,6,7,8 HxCDF 1,2,3,4,6,7,8 HpCDF 1,2,3,4,7,8,9 HpCDF Octa CDF

Analyses in vetbiopten, melkmonsters en monsters subcutaan- vang- en niervet en lever na 106 dagen

Doel van de proef: meting van de verdeling en uitscheiding van de PCDD's en PCDF's in melkgevende koeien na langdurige blootstelling.

Belangrijkste conclusies:

De eerste drie weken na omschakeling op schoon voer steeg het gehalte van sommige componenten terwijl dat van andere daalde. Een stijging was zowel waar te nemen in melkvet als in subcutaan vet.

De gehalten in subcutaan en melkvet vertoonden voor de verschillende componenten geen grote verschillen. Hetzelfde geldt voor de gehalten in vangvet, nierbekkenvet en spiervet. De gehalten in lever waren hoger dan op basis van het vetgehalte verwacht kon worden.

De halfwaardetijden in melkvet bedragen - na aanvankelijke schommelingen in de eerste drie weken op schoon voer - ca 45 –100 dagen en zijn daarmee meestal langer dan die uit de proef met eenmalige blootstelling

De gehalten in subcutaan vet liepen aan het einde van de proef periode weer op. De halfwaardetijden in lichaamsvet berekend voor de periode tot 70 dagen op schoon voer, zijn korter dan die in melk.

De (wisselende) energiebalans van de koeien heeft een sterke invloed op vetmobilisatie en vetdepositie en vermoedelijk daarmee ook op de verdeling van lipofiele stoffen in de koe en de melk.

3. Blootstelling via suspensie van vliegstof in water rechtstreeks in de pens (Olling, Berende et al. 1992)

Proef periode:	56 dagen
Twee dieren:	gewicht: 540-640 kg
productie:	16-29 kg/dag met 700-1500 g vet/dag (4,2-4,8 % vet)
Gemeten stoffen:	2,3,7,8 TCDD 1,2,3,7,8 PCDD 1,2,3,4,7,8 HxCDD 1,2,3,6,7,8 HxCDD 1,2,3,7,8,9 HxCDD 1,2,3,4,6,7,8 HpCDD Octa CDD 2,3,7,8 TCDF 1,2,3,7,8 PCDF 2,3,4,7,8 PCDF 1,2,3,4,7,8 HxCDF 1,2,3,6,7,8 HxCDF 1,2,3,7,8,9 HxCDF 2,3,4,6,7,8 HxCDF 1,2,3,4,6,7,8 HpCDF 1,2,3,4,7,8,9 HpCDF Octa CDF

Analyses in vetbiopten en melkmonsters gedurende 56 dagen

Doel van de proef: Schatten van de biologische beschikbaarheid van dioxinen en dibenzofuranen in vliegas.

Belangrijkste conclusies:

In melkvet wordt gedurende ca. een week na toediening een verhoogd gehalte aan dioxinen en dibenzofuranen gevonden. De gehalten in de vetbiopten van subcutaan vet vertonen geen duidelijk waarneembare stijging.

Slecht ca 1 % van de toegediende hoeveelheid dioxinen en dibenzofuranen wordt via de melk weer uitgescheiden. De absorptie vanuit het maagdarmkanaal van deze aanbiedingsvorm is dus zeer laag.



4. Blootstelling in Lickebaert gebied; proefperiode in Lelystad: tot afkalven silage uit Lickebaert gebied en veevoer met toegevoegde dioxine, na afkalven schoon voer (Roos, Berende et al. 1991)

Proef periode: ca 15 weken na het afkalven  
Vier dieren: gewicht: 500-660 kg  
productie: 11-25 kg/dag met 750-1100 g vet/dag (3,5-4,8 % vet)  
Gemeten stoffen: 2,3,7,8 TCDD  
1,2,3,7,8 PCDD  
,2,3,4,7,8 HxCDD  
1,2,3,6,7,8 HxCDD  
1,2,3,7,8,9 HxCDD  
1,2,3,4,6,7,8 HpCDD  
Octa CDD  
2,3,7,8 TCDF  
1,2,3,7,8 PCDF  
2,3,4,7,8 PCDF  
1,2,3,4,7,8 HxCDF  
1,2,3,6,7,8 HxCDF  
1,2,3,7,8,9 HxCDF  
2,3,4,6,7,8 HxCDF  
1,2,3,4,6,7,8 HpCDF  
1,2,3,4,7,8,9 HpCDF  
Octa CDF

De volgende monsters werden verzameld:

Vetbiopten, melkmonsters tot droogzetten en monsters subcutaan- en niervet, spier en lever van de kalveren daags na de geboorte en mestmonsters.

Doel van de proef: Vaststellen wachttijd onder verschillende omstandigheden.

Belangrijkste conclusies:

Na een eerste snelle daling gedurende 5-7 dagen na het afkalven van de gehalten in de melk dalen de gehalten vrij traag met een (gemiddelde) halfwaardetijd van 63-76 dagen. De halfwaardetijd bij een dier dat duidelijk in een negatieve energie balans was, bedroeg slechts 36-38 dagen. Een extra aanwijzing dat de vetstofwisseling een grote invloed op de waargenomen halfwaardetijd kan hebben.

De gehalten in vetbiopten, (monsters van) pasgeboren kalveren en mest worden niet gerapporteerd

5. Besmette citruspulp in het voer (Traag, Mengelers et al. 1999; Kan 2000)
- Proef periode: 28 dagen besmet voer en 28 dagen schoon voer
- Vijf dieren: gewicht: 580-740 kg  
productie: 20-30 kg/dag met 700-1200 g vet/dag
- Gemeten stoffen: 2,3,7,8 TCDD  
1,2,3,7,8 PCDD  
,2,3,4,7,8 HxCDD  
1,2,3,6,7,8 HxCDD  
1,2,3,7,8,9 HxCDD  
1,2,3,4,6,7,8 HpCDD  
Octa CDD  
2,3,7,8 TCDF  
1,2,3,7,8 PCDF  
2,3,4,7,8 PCDF  
1,2,3,4,7,8 HxCDF  
1,2,3,6,7,8 HxCDF  
1,2,3,7,8,9 HxCDF  
2,3,4,6,7,8 HxCDF  
1,2,3,4,6,7,8 HpCDF  
1,2,3,4,7,8,9 HpCDF  
Octa CDF

#### Analyses in melkmonsters

Doel van de proef: Vaststellen of het voeren van de besmette citruspulp kan leiden tot een verhoging van het gehalte aan dioxinen en dibenzofuranen in de melk.

#### Belangrijkste conclusies:

De gehalten in de melk stegen snel na aanvang van de proef.

De gehalten in de melk van de verschillende dieren vertoonden geen grote verschillen.

De gehalten in de melk hadden na 28 dagen blootstelling nog geen "steady state" bereikt.

Na stoppen van de blootstelling trad (zoals ook in andere proeven) eerst een snelle daling van de gehalten in de melk op en daarna een langzamere met een halfwaardetijd van ca 20 dagen.

6. Proefperiode in Lelystad: toediening via veeboek (dagelijks) met toegevoegde PCB's op twee niveau's (Tuinstra, Vreman et al. 1981)
- Proef periode: 8 weken
- Drie dieren/ dosering: gewicht: 540-700 kg  
productie: 12-28 kg/dag met 670-1200 g vet/dag
- Gemeten stoffen: 2-monochloorbiphenyl  
4-monochloorbiphenyl  
2,2'-dichloorbiphenyl  
2,4'-dichloorbiphenyl  
4,4'-dichloorbiphenyl  
Aroclor 1260

#### Analyses in melkmonsters

Doel van de proef: Vaststellen accumulatie factoren in de melk.

Belangrijkste conclusies

De gehalten van de chloorbiphenylen in melkvet bereikten na 8 weken toediening een plateau waarde.

Tussendier variatie in chloorbiphenyl gehalte in de melk was soms aanzienlijk (Variatie coëfficiënt tot 65 %).

De laag gechloroerde biphenylen accumuleerden niet of zeer weinig in melkvet.

Sommige hexa, hepta en octa chloorbiphenylen (uit Aroclor 1260) accumuleerden in gelijke mate als bijvoorbeeld hexachloorbenzeen.

*Niet melkgevende runderen*

7. Blootstelling in Lickebaert gebied; proefperiode op schoon voer in Lelystad (Olling, Berende et al. 1991)

Proef periode:	220 dagen
Drie dieren:	gewicht: 500-600 kg
Gemeten stoffen:	2,3,7,8 TCDD
	1,2,3,7,8 PCDD
	1,2,3,4,7,8 HxCDD
	1,2,3,6,7,8 HxCDD
	1,2,3,7,8,9 HxCDD
	1,2,3,4,6,7,8 HpCDD
	Octa CDD
	2,3,7,8 TCDF
	2,3,4,7,8 PCDF
	1,2,3,4,7,8 HxCDF
	1,2,3,6,7,8 HxCDF
	1,2,3,7,8,9 HxCDF
	2,3,4,6,7,8 HxCDF
	1,2,3,4,6,7,8 HpCDF

## Analyses in vetbiopten

Doel van de proef: Vaststellen van de wachtermijn bij niet melkgevende koeien.

Belangrijkste conclusies:

Bij de start waren de gehalten van de verschillende componenten redelijk gelijk.

De halfwaardetijden in het lichaamsvet waren tamelijk lang; variërend van 159 tot 279 dagen zonder een duidelijk relatie met de substitutie graad met chlooratomen.

De gewichtstoename van de dieren is omgekeerd evenredig met berekende halfwaardetijden, dus de grootte van het vetcompartiment lijkt een belangrijke invloed op de berekende halfwaardetijd te hebben.

### *Schapen en lammeren*

8. Blootstelling in Lickebaert gebied; proefperiode in Lelystad: voor het lammeren 8 dagen veekoek met toegevoegde dioxine, na lammeren schoon voer (Olling, Derks et al. 1992; Olling, Berende et al. 1994)

Proef periode:	ca 30 weken na het lammeren
Tien dieren:	gewicht: 65-70 kg
Behandelingen:	Drie ooien direct droog gezet, drie dieren droog gezet en behandeld met extra clenbuterol en vier dieren waarvan de jammeren na 4 of 8 weken zijn geeuthanaseerd
Gemeten stoffen:	2,3,7,8 TCDD 1,2,3,7,8 PCDD 1,2,3,4,7,8 HxCDD 1,2,3,6,7,8 HxCDD 1,2,3,7,8,9 HxCDD 1,2,3,4,6,7,8 HpCDD Octa CDD 2,3,7,8 TCDF 1,2,3,7,8 PCDF 2,3,4,7,8 PCDF 1,2,3,4,7,8 HxCDF 1,2,3,6,7,8 HxCDF 1,2,3,7,8,9 HxCDF 2,3,4,6,7,8 HxCDF 1,2,3,4,6,7,8 HpCDF 1,2,3,4,7,8,9 HpCDF Octa CDF

Analyses in vetbiopten van ooi en lam en melkvet

Doel van de proef: Meten van accumulatie en uitscheiding bij schapen en vergelijking tussen runderen en schapen.

#### Belangrijkste conclusies:

De gehalten aan dioxinen en dibenzofuranen in lichaamsvet vertonen een duidelijk stijging kort na het aflammeren.

De daling van de gehalten in het lichaamsvet in de meetperiode is het sterkst bij de dieren die melk gaven. De halfwaardetijd bij melkgevende schapen was ongeveer de helft van de niet-melkgevende.

De pasgeboren lammeren hebben lage gehalten aan dioxinen en dibenzofuranen dus de placenta biedt een goed bescherming. Na 4 weken drinken van gecontamineerde melk zijn de gehalten in de lammeren duidelijk hoger vooral van de hoger gechlorideerde componenten. Het toedienen van clenbuterol om de vetmobilisatie te stimuleren, heeft geen meetbare invloed op de gehalten in vet gehad.

De halfwaardetijd in de niet-melkgevende dieren is ca 160 dagen.

## Gezondheids effecten

Na het doden van de dieren uit de melkveeproeven 1, 3 en 4, de proef met niet melkgevende dieren en de schapen proef zijn weefselmonsters genomen voor histologisch onderzoek (Groot, Berende et al. 1991)

### Belangrijkste conclusie

Er is een scala van afwijkingen gevonden in de proefdieren maar omdat de dieren (soms gedurende jaren) hebben blootgestaan aan diverse contaminanten en bovendien hun ziektegeschiedenis niet bekend is, is het moeilijk de waargenomen verschijnselen te wijten aan de blootstelling met dioxinen.

## Conclusies

- De toediening van gechloreerde dioxinen, dibenzofuranen of PCB's aan melkgevende dieren geeft binnen enkele dagen aanleiding tot meetbare residuen in de melk.
- De gehalten in de verschillende vetdepots in de dieren zijn meestal overeenkomend, maar de verschillen tussen dieren op een zelfde behandeling kunnen zeer aanzienlijk zijn.
- Het bereiken van een "steady state" in residuen in de melk duurt bij een continue blootstelling vermoedelijk ca 8 weken.
- De accumulatie van de verschillende componenten hangt duidelijk samen met de afbraaksnelheid in het dier, waarbij een hogere chloreringsgraad in het algemeen aanleiding geeft tot een sterkere accumulatie.
- Na stoppen van de toediening dalen de gehalten in de melk. De halfwaardetijd is zowel afhankelijk van persistentie van de component, als van de uitscheiding met de melk (en daarmee van de melkvetproductie) als vermoedelijk ook van de energiebalans van het dier. Stimulatie van de vetafbraak door toediening van clenbuterol heeft – in ieder geval bij schapen - geen waarneembare invloed op de halfwaardetijd.
- De halfwaardetijd bij melkgevende dieren ligt vrijwel altijd in de orde van meerdere weken, maar vaak treedt eerst een snelle daling in de gehalten op.
- De gegevens hebben de mogelijkheid geboden een PBPK (Physiology Based Pharmacokinetic) model op te stellen per afzonderlijke congenere (Derks, Berende et al. 1993; Olling, van Eijkeren et al. 1995). Dit type modellen is gebaseerd op de fysiologische processen in het dier en niet slechts op een mathematische beschrijving van de gegevens. Hierdoor is het makkelijker een relatie te leggen met fysiologische processen in het dier en te extrapoleren tussen verschillende typen dieren.
- De biologische beschikbaarheid van dioxinen gebonden aan vliegstof is gering.
- De placenta blijkt een redelijk efficiënt filter tegen overdracht naar de vrucht.
- Metabolisme in de pens of (door de lever) in het dier is voor de meeste hoger gechloreerde verbindingen nauwelijks van betekenis, zodat zeer lange halfwaardetijden worden gevonden, die vooral door groei en dus verdunning lijken te worden bepaald.
- Bij een geringe (maximaal tweevoudige) overschrijding van de normen voor de verschillende stoffen kan een wachtermijn voor melkgevende dieren van 7-10 dagen voldoende zijn om de gehalten beneden de norm te doen dalen. Bij een grotere overschrijding of bij niet melkgevende dieren is blokkering voor menselijke consumptie gedurende lange tijd nodig.

## Openstaande vragen

- Toepassing van het PBPK model op een situatie waarbij dieren een contaminatie blijken te hebben en er een beleidsbeslissing moet worden genomen, vereist kwantitatieve kennis (en zo mogelijk toetsing) van onder andere vorming van de ene congener uit de andere, biologische beschikbaarheid van de verschillende congenen in de verschillende matrices (voer of bodem). Ook ontbreken kwantitatieve gegevens omtrent de invloed van een variërend vetcompartiment op “steady state” en halfwaardetijden.
- Dit maakt het moeilijk om bij een gegeven norm in het product voor menselijke consumptie van een mengsel van dioxinen en dibenzofuranen, aan te geven welk gehalte in het voer (ruwvoer zowel als krachtvoer) nog getolereerd kan worden. Met de huidige kennis kunnen eigenlijk alleen “worst case” schattingen worden gedaan.
- De invloed van de fysiologische status van de koe (bijvoorbeeld negatieve of positieve energie balans) op de uitscheiding van dioxinen en dibenzofuranen kan op dit moment niet worden gekwantificeerd. Het model biedt wel de mogelijkheid het vetcompartiment te variëren (wat een uitwerking is van het effect van de energiebalans) en zo de mogelijke invloed op de terminale eliminatie van lipofiele stoffen zoals PCB's en dioxinen te berekenen.
- Gericht experimenteel onderzoek is nodig om bovenstaande onzekerheden te verkleinen en tot een beter voorspellend model te komen. Dit iteratieve proces moet wellicht daarna nogmaals doorlopen worden.
- Gegeven de grote spreiding in uitscheidingsnelheid tussen dieren en tussen componenten is het niet altijd nodig te volstaan met één algemeen advies indien een wachtermijn moet worden geadviseerd. Er is echter geen kennis voorhanden om voor verschillende situaties een toegesneden advies te formuleren.
- Een statistische benadering, zoals die bij de vaststelling van wachtermijnen voor diergeneesmiddelen wordt gebruikt, kan hier wellicht ook van nut zijn. Een mogelijk aanpak kan ook zijn, een toepassing van statistiek en deterministische modellering door het gebruik van een Monte-Carlo analyse. Hierbij worden modelparameters gevarieerd en de bijbehorende modeluitkomsten statistisch geanalyseerd.
- De mogelijke invloed op de gezondheid van de dieren van lage dioxine of dibenzofuranen gehalten in het voer kan met de huidige kennis niet beschreven worden.
- De normen voor dioxine-achtige verbindingen, die in de tot de EU toetredende landen worden gehanteerd, zijn op dit moment niet bekend.

## Literatuur

- Derks, H. J. G. M., P. L. M. Berende, et al. (1993). Een fysiologisch farmacokinetisch model voor 2,3,7,8-TCDD in de koe. Bilthoven, RIVM rapport 643810.001:29pp.
- Derks, H. J. G. M., P. L. M. Berende, et al. (1991). De toxicokinetiek van PCDD's en PCDF's in de lacterende koe (II). Bilthoven, RIVM rapport 328904002:24.
- Groot, M. J., P. L. M. Berende, et al. (1991). Histologische veranderingen bij koeien en schapen die in de praktijk en experimenteel zijn blootgesteld aan polygechloreerde dibenzo-p-dioxinen en -furanen. Wageningen, RIKILT rapport 91.25: 31pp.
- Kan, C. A. (2000). Overdracht van dioxinen vanuit gecontamineerde citruspulp naar melk. Lelystad, ID-Lelystad 2000.018: 10 pp.
- Olling, M., P. L. M. Berende, et al. (1992). Biobeschikbaarheid dioxinen en furanen uit vliegstof bij de koe. Bilthoven, RIVM rapport 328904.004: 18 pp.
- Olling, M., P. L. M. Berende, et al. (1994). Toxicokinetiek van polychloor-dibenzo-p-dioxinen en -furanen (PCDD/F's) in schapen en lammeren. Bilthoven, RIVM rapport 643810.002: 22 pp
- Olling, M., P. L. M. Berende, et al. (1991). De toxicokinetiek van PCDD's en PCDF's in niet lacterende koeien (vetweiders). Bilthoven, RIVM rapport 328904003: 13 pp.
- Olling, M., H. J. G. M. Derks, et al. (1992). Toxicokinetics of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and -furans (PCDD/Fs) in sheep and lambs. Tampere: 1 pp.
- Olling, M., H. J. G. M. Derks, et al. (1990). De toxicokinetiek van polychloor-dibenzo-p-dioxinen en -furanen in de lacterende koe (1). Bilthoven, RIVM rapport 328904001: 31 pp.
- Olling, M., J. C. H. van Eijkeren, et al. (1995). Toxicokinetische modellering milieucontaminanten. Bilthoven, RIVM rapport 643810 003: 30 pp.
- Roos, A. H., P. L. M. Berende, et al. (1991). Uitscheiding van polygechloreerde dibenzo-p-dioxinen en -furanen in melk van koeien, die tijdens de droogstand zijn gevoerd met dioxinen besmet voer. Wageningen, RIKILT rapport 91.01: 23 pp.
- Traag, W. A., M. J. B. Mengelers, et al. (1999). "Studies on the uptake and carry over of polychlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans from contaminated citrus pulp pellets to cows milk." *Organohalogen Compounds* 42: 201-204.
- Tuinstra, L. G. M. T., K. Vreman, et al. (1981). "Excretion of certain chlorobiphenyls into the milk fat after oral administration." *Netherlands Milk and Dairy Journal* 35: 147-157.