Toxicologische Reeks 1

In de Toxicologische Reeks verschijnen publikaties over het gedrag van chemicaliën in levende organismen en ecosystemen en over de manier waarop deze chemicaliën schade kunnen toebrengen aan de mens en andere levende organismen. Deze reeks staat onder redactie van: prof.dr. J.H. Koeman, prof.dr. H. van Genderen, dr. A.P. de Groot, prof.dr. P.Th. Henderson, dr. J.G. Vos en R.J.P. Aalpol (Pudoc).

2e, geheel herziene druk

CIB

Algemene inleiding in de toxicologie

J.H. Koeman

Pudoc Wageningen 1991

isn=548535

Dr. J.H. Koeman is hoogleraar in de toxicologie aan de Landbouwuniversiteit te Wageningen.

BIBLIOTHEEK
LANDBOUWUNIVERSITEIT
WAGENINGEN

CIP-gegevens Koninklijke Bibliotheek, Den Haag

Koeman, J.H.

Algemene inleiding in de toxicologie / J.H. Koeman. - Wageningen : Pudoc. - Ill. - (Toxicologische reeks ; 1)
1e dr.: 1983. – Met index, lit. opg.
ISBN 90-220-0968-8
NUGI 743
Trefw. : toxicologie.

ISBN 90-220-0968-8
NUGI 743

© Pudoc, Centrum voor Landbouwpublikaties en Landbouwdocumentatie, Wageningen, 1991.

Niets uit deze uitgave, met uitzondering van referaat, titelbeschrijving en korte citaten ten behoeve van een boekbespreking, mag worden gereproduceerd, opnieuw vastgelegd, vermenigvuldigd of uitgegeven door middel van druk, fotokopie, microfilm, langs elektronische of elektromagnetische weg of op welke andere wijze ook zonder schriftelijke toestemming van de uitgever Pudoc, Postbus 4, 6700 AA Wageningen. Voor alle kwesties inzake het kopiëren uit deze uitgave: Stichting Reprorecht, Amstelveen.

Gedrukt in Nederland.

Inhoud

Woord vooraf vi

1 Inleiding 1
1.1 Vergiftiging als maatschappelijk verschijnsel 1
1.1.1 Vergiftiging door contact met de natuur 1
1.1.2 Vergiftiging als gevolg van industriële bedrijvigheid 4
1.1.3 Intentionele vergiftiging 6
1.2 De toxicologie als vakgebied 7
1.2.1 Toepassingsgerichte deelgebieden 9

2 Het lot van de toxische stoffen in organismen en het milieu 13
2.1 Buiten het organisme 13
2.1.1 Omstandigheden aan de bron 13
2.1.2 Verplaatsing in het milieu 14
2.1.3 Omzetting in het milieu 16
2.2 Binnen het organisme 16
2.2.1 Opname van de stof 16
2.2.2 Verplaatsing in het lichaam 18
2.2.3 Omzetting in het lichaam 19
2.2.4 Uitscheiding 19
2.3 Concentratieverloop van stoffen in levende organismen en het milieu 21

3 Kwalitatieve aspecten van de toxische werking 24
3.1 Mechanisme van de vergiftiging 25
3.1.1 Zenuwstelsel en zenuw-spierfunctie 26
3.1.2 Lever en nieren 28
3.1.3 Cellulaire ademhaling, zuurstoftransport en oxidatieve fosforylering 31
3.1.4 Chemische carcinogenese 32
3.2 Relatie tussen structuur en werking 35
3.2.1 Alkylerende stoffen 35
3.2.2 Radicalen en radicaalvormers 36
3.2.3 Metaalkationen 37
3.2.4 Organische fosforesters 37
3.2.5 Oplosmiddelen en inerte gassen 37

3.2.6 Stoffen die structuuranalogie hebben met lichaamseigen metabolieten 38
3.3 Combinatiewerking van toxische stoffen 39

4 Kwantitatieve aspecten van de toxische werking 42
4.1 Het begrip dosis 42
4.2 De factor tijd 46
4.2.1 Acute vergiftiging 46
4.2.2 Chronische vergiftiging 47
4.2.3 Latentietijd 48
4.2.4 QSAR 49

5 Verschillen in gevoeligheid voor toxische stoffen 51
5.1 Verschillen tussen soorten 51
5.1.1 Anatomie 51
5.1.2 Fysiologie 52
5.2 Verschillen binnen de soort 54
5.2.1 Erfelijkheid 54
5.2.2 Leeftijd 56
5.2.3 Voedings- en leefgewoonten en gezondheid 57

6 Toxicologisch onderzoek en normstelling 59
6.1 Onderzoek 59
6.1.1 Toxiciteitsonderzoek 59
6.1.2 Epidemiologisch-toxicologisch onderzoek 62
6.1.3 Fundamenteel toxicologisch onderzoek 63
6.1.4 Onderzoek naar het lot van stoffen in het milieu 64
6.2 Normstelling 64

Glossarium 68

Bijlage Overzicht van deeldisciplines in de toxicologie en de belangrijkste instellingen in Nederland waar deze disciplines worden toegepast 70

Geraadpleegde en algemene literatuur 73

Index 74

Woord vooraf

In 1983 verscheen de eerste druk van deze 'Algemene inleiding in de toxicologie'. Het was tevens het eerste deel van deze 'Toxicologische reeks', waarvan inmiddels het achtste deel ter perse is gegaan.

De belangstelling voor de inleiding was groot en er waren diverse extra oplagen van de eerste druk nodig om aan de vraag te voldoen. Deze tweede druk is geheel bijgewerkt ten aanzien van de laatste ontwikkelingen. De inhoud is op een aantal punten uitgebreid, onder andere voor wat betreft de chemische carcinogenese en de vorming van stoffen.

Ik dank allen die mij suggesties stuurden ter verbetering van deze inleiding.

prof.dr. J.H. Koeman
Wageningen, juni 1991

1 Inleiding

De kans om vergiftigd te worden vormt één van de bedreigingen waarmee de mens en andere organismen tijdens hun leven worden geconfronteerd. Vergiftigd worden houdt in, dat een chemische stof de fysiologische processen zodanig verstoort, dat de lichamelijke conditie van het betreffende organisme niet langer als gezond kan worden gekwalificeerd, met andere woorden het wordt ziek. De aard en intensiteit van de ziekteverschijnselen zijn afhankelijk van onder andere het soort vergift, de hoeveelheid die in het lichaam wordt opgenomen, de duur van de blootstelling, de lichamelijke conditie van de blootgestelde individuen, alsmede hun levensomstandigheden en -gewoonten.

Alle lichamelijke functies zijn in principe kwetsbaar voor de werking van vergiften. Vandaar ook dat het onderzoek naar de werking van giftige stoffen een bij uitstek multidisciplinair vakgebied vormt. De wetenschap die zich met alle aspecten van vergiften en hun werking bezighoudt, is de toxicologie, letterlijk leer der vergiften (Gr. toxicon = vergift). De beoefenaren van dit vak noemt men toxicologen.

1.1 Vergiftiging als maatschappelijk verschijnsel

1.1.1 Vergiftiging door contact met de natuur

Mensen en dieren kunnen het slachtoffer worden van vergiften die spontaan aanwezig zijn in het natuurlijke leefmilieu, zoals giftige planten en dieren en giftige mineralen in de bodem. Vergiftigingen door planten, bij voorbeeld door het eten van paddestoelen, komen regelmatig voor, ofschoon de meeste giftige planten, zeker in Nederland, bekend en herkenbaar zijn. Niet iedereen beschikt echter over de kennis die nodig is om dit gevaar te vermijden of anderen ertegen te beschermen, zoals kinderen.

Ook sommige landbouwgewassen kunnen aanleiding geven tot vergiftigingen, zoals de zaailathyrus (*Lathyrus sativa*), die hier en daar in Azië wordt geconsumeerd en bij ruime consumptie het zenuwstelsel op ernstige wijze aantast. Een ander voorbeeld is cassave (*Manihot esculenta*), die op grote schaal wordt verbouwd in de tropische delen van Amerika, Afrika en Azië. Indien de voedselbereiding onvoldoende aandacht krijgt, loopt de consument het risico acuut of chronisch door in de plant voorkomende cyaniden te worden vergiftigd.

De meeste peulvruchten bevatten giftige eiwitten die ernstige stoornissen teweeg kunnen brengen in de darmfunctie. Deze giftige werking verdwijnt wanneer peulvruchten gedurende enige tijd worden verhit. Veel andere gangbare voedingsgewassen bevatten eveneens stoffen die in principe giftig kunnen zijn, bij voorbeeld de thioglycosiden in kool, radijs, mosterd en andere planten, het alkaloïde solanine in aard-

appel, oxaalzuur in spinazie en carotatoxine in peen.

Deze stoffen zullen echter bij normale consumptie geen aanleiding geven tot problemen, daar de opgenomen hoeveelheden te klein zijn om gezondheidsschade te veroorzaken. Toch staan de voedselplanten de laatste tijd sterk in de belangstelling nu bekend is, dat de keuze en samenstelling van het voedingsmiddelenpakket van grote betekenis is voor het ontstaan van kanker. Het gaat daarbij zowel om de nutriëntensamenstelling (vetten, eiwitten, vitaminen, spoorelementen, ruwvezelgehalte e.d.), als het voorkomen van stoffen met een kankerbevorderende of kankerremmende invloed.

De mogelijke betekenis voor de gezondheid op lange termijn heeft zich tot dusver in de culturele evolutie van de mens aan de waarneming onttrokken. Men koos voedselplanten waarvan men niet meteen ziek werd, die qua smaak aanvaardbaar waren en waarmee men zich van generatie tot generatie in stand kon houden. Wetenschappelijk onderzoek stelt ons nu in staat inzicht te verwerven in de relatie tussen voeding en gezondheid. De resultaten van dit onderzoek zullen waarschijnlijk uitmonden in voedings- en voedselbereidingsgewoonten die hier en daar aanzienlijk afwijken van de huidige.

Bij giftige dieren denkt men in de eerste plaats aan gifslangen, schorpioenen, spinnen en sommige kwallen, waardoor over de gehele wereld genomen jaarlijks duizenden mensen worden vergiftigd en niet zelden met een fatale afloop. Naast deze dieren, waarbij het gif via tanden, angels of netelcellen in het slachtoffer terechtkomt, zijn er dieren waarvan de giftigheid tot uiting komt als men ze consumeert. Bekend en zeer gevaarlijk zijn de kogelvissen, die in de Grote Oceaan voorkomen. De opname van slechts enkele grammen van zo n vis kan dodelijk zijn. Sommige vissen en weekdieren zijn soms toxisch, afhankelijk van incidenteel optredende massale groei van bepaalde giftige algen waarmee deze dieren zich voeden, zonder er zelf hinder van te ondervinden. De mens en visetende dieren worden echter wèl vergiftigd wanneer ze deze vissen en weekdieren eten. Ook de Nederlandse consument kan hiermee te maken krijgen als in de Noordzee een massale ontwikkeling optreedt van zogenaamde dinoflagellaten. Deze algen komen dan in grote hoeveelheden terecht in mossels via welke de betreffende vergiften, onder andere saxitoxine en dinofysistoxine, naar de menselijke consument kunnen worden overgedragen. Dit is een voorbeeld van vergiftiging via een zogenaamde voedselketen. Gelukkig leven we in een land waar overwegend goed wordt gelet op de kwaliteit van het voedsel. Wanneer zich aan de kust een bloei van dinoflagellaten voordoet, wordt dit door de visserijdeskundigen geregistreerd en worden mosselen en andere weekdieren tijdelijk aan de consumptie onttrokken.

De normale consumptie van dierlijke voedingsmiddelen heeft eveneens haar toxicologische kanten. In vlees en vis komen bij voorbeeld aminen voor die samen met het uit de plantaardige voeding afkomstige nitriet, nitrosaminen kunnen vormen. Deze stoffen hebben kankerverwekkende eigenschappen. De reactie vindt plaats in de maag, waarbij de mate van nitrosaminevorming sterk afhankelijk is van de overige samenstelling van de voeding.

Het verhitten van vlees en vis, zoals bij het braden, grillen en barbecuen, leidt tot de vorming van tal van stoffen mat kankermodulerende eigenschappen. Verwarrend is dat hieronder zowel stoffen met kankerverwekkende als kankerremmende werking

voorkomen.

Plantaardige en dierlijke voedingsmiddelen kunnen worden besmet met toxinevormende schimmels en bacteriën. Een klassiek voorbeeld vormen de vergiftigingen met de op granen voorkomende schimmel *Claviceps purpurea*, waaraan in vroegere eeuwen duizenden mensen zijn bezweken. Maar ook nu nog vormen de zogenaamde mycotoxinen een probleem. In de jaren zestig werd de zeer giftige schimmel *Aspergillus flavus* ontdekt op onder andere aardnoten en sojabonen. Deze schimmel produceert de zogenaamde aflatoxinen, die ernstige schade kunnen toebrengen aan de lever, terwijl enkele ervan bovendien kankerverwekkend zijn. De schimmel ontwikkelt zich vooral onder tropische omstandigheden en er zijn aanwijzingen dat het verhoogde vóórkomen van leverziekten waaronder leverkanker, in sommige delen van Azië en Afrika het gevolg is van de besmetting van het voedsel met deze toxinen.

Een *Aspergillus*-soort die ook in gematigde streken goed groeit, is *Aspergillus ochraceus*, waarin ochratoxine voorkomt, dat nierafwijkingen kan veroorzaken. Dit toxine is aangetoond in maïs en de vergiftigingsverschijnselen zijn vooral waargenomen bij varkens gevoerd met maïsbevattend voer in onder andere Denemarken en enkele Balkanlanden. Inmiddels kent men enkele tientallen toxineproducerende schimmelsoorten die via besmet voedsel zogenaamde mycotoxicosen (schimmelvergiftigingen) kunnen veroorzaken.

Vleeswaren gaven vroeger veelvuldig aanleiding tot botulisme (Lat. botulus = worst), een dikwijls fataal aflopende vergiftiging bij de mens, die wordt veroorzaakt door een toxine uit de bacterie *Clostridium botulinum*. Het botulinustoxine is een eiwit en de giftigste stof die thans bekend is. De toepassing van conserveermiddelen, in het bijzonder van nitriet, heeft het vóórkomen van botulisme sterk teruggedrongen. Een bepaalde stam van de bacterie is voornamelijk infectueus en toxisch voor vogels. Tijdens de laatste decennia is in ons land en elders vooral onder watervogels verscheidene malen massasterfte door botulisme opgetreden.

De natuurlijke elementen en mineralen zijn niet homogeen over de aardkorst verdeeld. Er zijn plaatsen waar bepaalde mineralen in hoge concentraties voorkomen, terwijl ze elders vrijwel ontbreken. Fluorhoudende mineralen komen bijvoorbeeld in relatief hoge concentraties voor in vulkanische gebieden en gebieden met een vulkanisch verleden. In bepaalde delen van de wereld, onder andere in Ethiopië en Noord-Afrika, leidt dit tot zodanige concentraties van fluor in grond- en drinkwater, dat hierdoor vergiftigingsverschijnselen ontstaan bij mens en dier, zoals verstoringen in de ontwikkeling van het gebit en het beendergestel. In dit soort gebieden wordt het grondwater gedefluorideerd voordat het als drinkwater beschikbaar komt. In IJsland weet men al sedert eeuwen, dat in perioden volgend op uitbarstingen van de vulkaan Hekla, opvallende skeletafwijkingen optreden bij schapen. Dit houdt verband met de ruime aanwezigheid van fluor in het vulkanisch materiaal. Nederland bevindt zich juist in een regio met een relatief tekort aan fluor. Fluor is een element met een dualistisch karakter. Kleine hoeveelheden zijn essentieel voor de ontwikkeling van het skelet, grotere hoeveelheden zijn schadelijk; bovendien is de veiligheidsmarge smal.

Iets dergelijks geldt ook voor het element selenium, dat overigens een ander soort werking heeft. In Nederland is eerder sprake van een relatief tekort, dan van een over-

maat van dit element. In de Verenigde Staten, Centraal-Azië en Australië kent men zogenaamde 'seleniforous soils', waarin relatief hoge seleniumconcentraties aanwezig zijn. Via de opname door planten kunnen in die gebieden ernstige vergiftigingen optreden bij paarden, koeien en andere herbivore dieren.

Als laatste voorbeeld van een natuurlijke geochemische gifbron kunnen sommige delen van Argentinië, Chili, Jamaica en Canada worden genoemd. Hier komt arseen in hoge concentraties voor in bronwater. Er zijn sterke aanwijzingen, dat de hoge mate van huidafwijkingen bij de lokale bevoking in het grensgebied van Chili en Argentinië een gevolg is van de hoge arseenbelasting van het drinkwater.

De vergiftigingen via de natuur hebben dikwijls een accidenteel karakter, dat wil zeggen ze worden bepaald door toevallige omstandigheden of ongevalssituaties.

1.1.2 Vergiftiging als gevolg van industriële bedrijvigheid

De belangrijkste bron van vergiften voor de mens en zijn milieu wordt op dit moment ongetwijfeld gevormd door manipulaties met minerale grondstoffen, inclusief alle handelingen die daarmee in industrieel verband en in culturele zin samenhangen. Ook dit is een gevolg van ongelijkmatige verdeling van mineralen, zoals metaalertsen en olie over de aardkorst. Het is nauwelijks denkbaar dat van enige chemisch-industriële ontwikkeling sprake had kunnen zijn, wanneer de minerale grondstoffen homogeen over de aardkorst waren verdeeld. De exploitatie van deze grondstoffen is immers volkomen afhankelijk van de aanwezigheid van geologische formaties, waarin ze in geconcentreerde vorm voorkomen.

Dit verklaart ook dat, toen enkele tienduizenden jaren geleden het vuur werd ontdekt als cultureel hulpmiddel, de mens er spoedig in slaagde metalen zoals ijzer, koper en lood uit bepaalde ertsen vrij te maken en deze aan te wenden voor de vervaardiging van nuttige gebruiksvoorwerpen. Toen zich daarna aan het eind van de Renaissance de revolutionaire verandering voltrok in het menselijk denken over de natuur en de materie die het uitgangspunt vormde voor de ontwikkeling van de moderne wetenschappen, en bovendien naast de steenkool de fossiele grondstoffen olie en gas werden ontdekt, waren alle ingrediënten aanwezig voor de industriële ontplooiing die het huidige wereldbeeld bepaalt.

Het aantal mensen dat beroepshalve een plaats vond in de industrie nam snel toe en daarmee tevens het risico van vergiftiging door het beroep. Tot op de huidige dag vormt dit een belangrijk maatschappelijk vraagstuk en talloos zijn de rapporten en wetenschappelijke publikaties die getuigen van de soms zeer ernstige vergiftigingen (waaronder kanker) die sedert het einde van de 18e eeuw zijn opgetreden. De risico's bleven echter niet beperkt tot de beroepssfeer, daar de industriële produkten, waaronder chemische bestrijdingsmiddelen, geneesmiddelen, voedingsmiddelhulpstoffen, oplosmiddelen en huishoudchemicaliën, hun weg vonden naar de maatschappij, waardoor ook de rest van de bevolking te maken kreeg met nieuwe gevaren van vergiftiging. De gevolgen zijn niet uitgebleven. Vaak zijn deze vergiftigingen het gevolg van onbekendheid met de gevaarlijke eigenschappen van de stoffen bij de producent of de gebruiker of bij beiden.

Een klassiek voorbeeld vormen de loodvergiftigingen die in de 18e eeuw optraden in Engeland ('Devonshire colic') en die het gevolg waren van het gebruik van lood bij de constructie van persen en de bekleding van vaten die werden gebruikt in de ciderindustrie.

Een recenter voorbeeld vormt thalidomide, een geneesmiddel dat in het begin van de jaren zestig de oorzaak bleek te zijn van ernstige aangeboren afwijkingen die plotseling op tal van plaatsen in Europa werden geconstateerd. Ondanks het feit dat de stof conform de toen geldende normen op degelijke wijze op zijn toxische eigenschappen was onderzocht, had men daarbij de zogenaamde teratogene eigenschappen niet ontdekt.

Ook technologische onvolkomenheden en vergissingen bij de produktie kunnen de gebruiker van industriële produkten in gevaar brengen. In de periode 1968–1972 trad in Japan de zogenaamde Kanemi- rijstolieziekte op. Deze werd veroorzaakt door polychloorbifenylverbindingen (PCB's) die als hittetransportmedium worden gebruikt bij de produktie van rijstolie. De stof kwam abusievelijk door een breuk in een leiding in de rijstolie terecht en veroorzaakte afwijkingen bij duizenden mensen.

Een ernstige vergissing werd in 1973 gemaakt bij een veevoederproducerend bedrijf in Michigan in de Verenigde Staten, waar een verwisseling plaats vond van zakken met polybroombifenylverbindingen (PCB's) en zakken magnesiumoxide. Als gevolg daarvan traden massaal vergiftigingsverschijnselen op bij vee en, zij het in mindere mate, ook bij mensen die vlees van de vergiftigde dieren consumeerden.

Voorts is er het abusievelijk gebruik van chemicaliën of hiermee behandelde produkten, waardoor veelvuldig massavergiftigingen zijn opgetreden. In 1959 brachten handelaren in Marokko minerale olieprodukten als spijsolie op de markt. Bepaalde daarin voorkomende stoffen veroorzaakten ernstige afwijkingen aan het zenuwstelsel bij duizenden gebruikers van dit vervalste produkt. Ook de Spaanse spijsolie-affaire heeft veel slachtoffers geëist. Om welke stoffen het daarbij ging is nog steeds niet duidelijk.

Er hebben zich ook meerdere malen calamiteiten voorgedaan, nadat met fungiciden behandeld zaaizaad abusievelijk werd gebruikt als voedsel voor mensen of dieren. In Irak werden op deze wijze in 1971 en 1972 circa 6000 mensen vergiftigd, waarbij 459 personen aan de vergiftiging bezweken.

Het is niet steeds aantoonbaar of het bij abusievelijk gebruik gaat om naïviteit of malafide handelingen van degenen die verantwoordelijk zijn. Naarmate in onze maatschappij de kennis over de mogelijke gevaren van chemicaliën groter wordt en het gebruik in wettelijke kaders wordt geregeld, zullen degenen die verantwoordelijk zijn voor de zogenaamde gifschandalen zich niet meer achter enige vorm van naïviteit kunnen verschuilen. Deze overweging heeft belangrijke consequenties voor bedrijven, overheden en individuele personen die verantwoordelijkheid dragen voor de behandeling van chemisch afval, een probleem dat inherent is aan het industriële produktieproces.

Tot in het begin van de jaren zestig werd er gewoonlijk van uitgegaan dat het milieu, de bodem, het water en de lucht samen, in staat was het chemisch afval te verwerken. Ernstige calamiteiten zoals de Minamataziekte in Japan, waarbij honderden mensen

de dood vonden als gevolg van verontreiniging van het kustmilieu met kwikverbindingen, de vele gevallen van vergiftiging bij in het wild levende dieren als gevolg van het gebruik van bestrijdingsmiddelen, de lozing van afval en de verzuring van het milieu hebben deze veronderstelling op ondubbelzinnige wijze aan de kaak gesteld. Deze periode is helaas nog niet afgesloten, zoals mag worden afgeleid uit de nog steeds voortgaande lozing van chemicaliën in de rivieren, de zeeën en de lucht. Het chemisch afval blijft nog steeds een belangrijke bron van vergiftiging in onze maatschappij.

1.1.3 Intentionele vergiftiging

Bij intentionele vergiftigingen ligt de vergiftiging als doel in het gebruik van de stoffen besloten. Wederom gaat de geschiedenis terug tot de verre oudheid. Op grond van de kennis over de leefgewoonten van de natuurvolkeren, waarvan de laatste vertegenwoordigers op het ogenblik het einde van hun cultuur onder ogen zien, mogen we aannemen dat de mens al vroeg van de nood een deugd heeft gemaakt en vergiften is gaan gebruiken voor bepaalde doeleinden. Behalve traditionele gebruiken is er het gebruik van extracten van giftige planten als pijl- of visvergif, zoals curare en rotenon. De laatste stof wordt nu nog toegepast als middel tegen huidparasieten bij huisdieren.

De geschiedenis kent tot op de huidige dag talloze voorbeelden van het gebruik, of misbruik zo men wil, van vergiftiging tegen medemensen. In de Griekse en Romeinse tijd werden veroordeelden gewoonlijk door middel van vergiftiging geëxecuteerd. Langs slinkse wegen werd toen, en ook in latere tijden, afgerekend met politieke opponenten.

Intentionele zelfvergiftiging komt voor als ernstig symptoom van de psychosociale nood bij mensen. Deze vorm van vergiftiging, waarbij men zich gewoonlijk bedient van overmatige doseringen van geneesmiddelen of chemische bestrijdingsmiddelen, is in onze maatschappij geen zeldzaamheid.

Tal van natuurlijke produkten zijn in het verleden en worden ook nu nog gebruikt als geestverruimende of psychedelische middelen (al dan niet in relatie met bepaalde magische handelingen), als stimulerende middelen, of als medicijnen. Vrijwel alle volkeren hebben hun weg gevonden naar één of ander genotmiddel, bijvoorbeeld cocaïne, tabak, hallucinogene cactussen en paddestoelen in Amerika, cannabis- en opiumprodukten in Azië, koffie en colanoten in Afrika en de extracten van bilzenkruid, wolfskers en doornappel in Europa. Alcoholische dranken kregen al vroeg een wereldwijde reputatie.

Inmiddels hebben vrijwel alle bekende genotmiddelen in het kader van de huidige maatschappelijke ontwikkelingen een min of meer wereldwijde toepassing gevonden met tal van toxicologische gevolgen. Ofschoon hier in principe sprake kan zijn van zelfvergiftiging, mag niet steeds klakkeloos voorbij worden gegaan aan de socioculturele functies die met het genotmiddelgebruik zijn geassocieerd. Het is ook op toxicologische gronden niet realistisch alle vormen van genotmiddelgebruik als intentionele vergiftiging te beschouwen.

De toepassing van vergiften tegen mensen heeft zich ook een plaats verworven in het arsenaal van oorlogsinstrumenten. In de Eerste Wereldoorlog zijn aan het Belgi-

sche front verscheidene vergiften, waaronder het beruchte mosterdgas, in de strijd toegepast. Ook in relatie tot de Tweede Wereldoorlog zijn strijdgassen ontwikkeld, zoals de zenuwgassen sarin en tabun, beide organische fosforesters die verwant zijn aan het chemische bestrijdingsmiddel parathion. Bij rellen wordt heden ten dage regelmatig gebruik gemaakt van diverse traangassen, zoals het zogenaamde CS-gas. De werking van dit soort stoffen is zeer waarschijnlijk reversibel waardoor de kans op blijvende gezondheidsschade gering is. Het is desondanks een voorbeeld van doelbewuste toepassing van een gif.

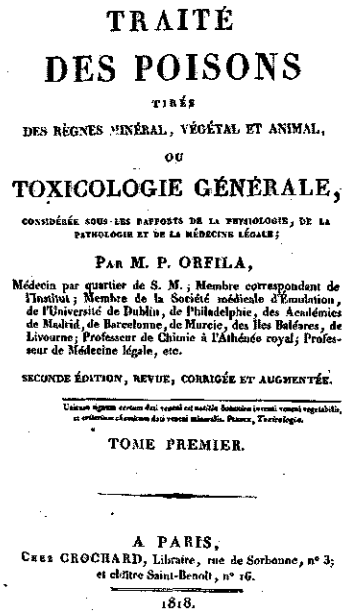
Tenslotte worden giftige stoffen toegepast bij de bestrijding van planten en dieren waarvan de aanwezigheid als schadelijk wordt ervaren: insekticiden tegen insekten, herbiciden tegen onkruiden, fungiciden tegen schimmels, acariciden tegen mijten, enz. Het gebruik van chemische bestrijdingsmiddelen kan gepaard gaan met vergiftigingsrisico's voor organismen die niet het doelwit vormen van het gebruik van de stoffen. Een ernstige vorm van misbruik is de toepassing van chemische bestrijdingsmiddelen bij de visvangst, een gewoonte die helaas nogal opgang heeft gemaakt in sommige ontwikkelingslanden.

Chemische bestrijdingsmiddelen zijn ook toegepast bij oorlogshandelingen; men denke aan de tijdens de oorlog in Vietnam toegepaste ontbladeringsmiddelen.

1.2 De toxicologie als vakgebied

De grondslagen voor de huidige toxicologie worden in het begin van de negentiende eeuw gelegd door de veelzijdige geleerde M.P. Orfila (figuur 1), geboren op het Spaan-

M. J. B. Orfila



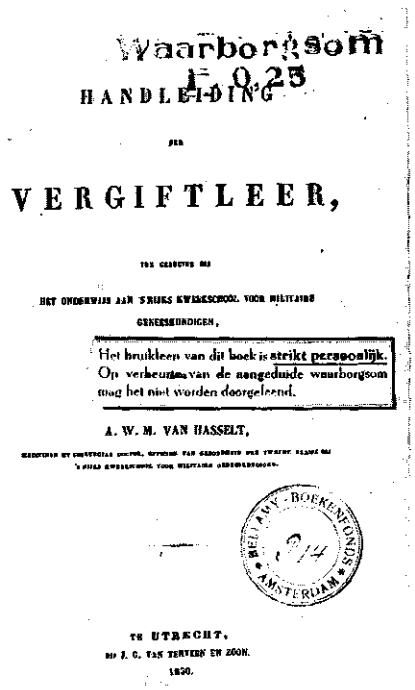
TRAITÉ
DES POISONS
TIRÉS
DES RÈGNES MINÉRAL, VÉGÉTAL ET ANIMAL,
OU
TOXICOLOGIE GÉNÉRALE,
CONSIDÉRÉE SOUS LES RAPPORTS DE LA PHYSIOLOGIE, DE LA PATHOLOGIE ET DE LA MÉDECINE LÉGALE;
PAR M. P. ORFILA,
Médecin par quartier de S. M.; Membre correspondant de l'Institut; Membre de la Société médicale d'Émulation, de l'Université de Dublin, de Philadelphie, des Académies de Madrid, de Barcelonne, de Murcie, des Îles Baléares, de Livourne; Professeur de Chimie à l'Athénée royal; Professeur de Médecine légale, etc.
SECONDE ÉDITION, REVUE, CORRIGÉE ET AUGMENTÉE.
TOME PREMIER.
A PARIS,
CHEZ CROCHARD, Libraire, rue de Sorbonne, n° 3; et cloître Saint-Benoît, n° 16.
1818.

Figuur 1a. De pionier in de toxicologie Mathieu Joseph Bonaventura Orfila (1787–1853).
Figuur 1b. Titelpagina van de 2e druk van Orfila's standaardwerk Traité des Poisons.

se eiland Menorca in 1787. Zijn boek 'Traité des poisons ou toxicologie générale', dat in drie delen werd gepubliceerd in de periode 1814–1815, getuigt op inspirerende wijze van zijn multidisciplinaire denkwijze: 'Il est impossible d'étudier d'une manière complète une substance vénéneuse, sans considérer ses rapports avec la chimie, l'histoire naturelle, la physiologie, la pathologie et l'anatomie pathologique'. Hij stelt, dat inzicht in de werkingsmechanismen, via welke toxische effecten tot stand komen, een essentiële voorwaarde vormt voor de karakterisering van de toxische eigenschappen van stoffen: 'On ne peut classer les poisons d'une manière convenable qu autant que l'on connait au juste l'organe sur lequel ils agissent et le genre d'altération qu'ils y déterminent; cette connaissance ne peut être acquisé par l'étude approfondie des symptômes qu'ils développent et des lésions qu'ils font naître'. Orfila was ook de eerste toxicoloog, die het experiment introduceerde als middel om de toxische werking van stoffen nader te bestuderen. Hij gebruikte daartoe vooral honden.

Orfila's oeuvre had grote invloed op de verdere ontwikkeling van het vakgebied in Europa, zoals kan worden afgeleid uit de later geschreven handboeken van onder anderen Rudolf Kobert en Louis Lewin in Duitsland en de Nederlandse toxicoloog Alexander W.M. van Hasselt (1814–1902), die in 1850 het eerste Nederlandse handboek publiceerde onder de naam 'Handleiding der vergiftleer' (figuur 2). Ook hij stelde, dat 'de kennis der oorzaken voor den toxicoloog eene eerste vereischte is'.

Men kan de primaire taken van de toxicologie als volgt omschrijven:



Waarborgsom
F 0,25

HANDLEIDING

DER

VERGIFTLEER,

TEN GEBRUIKE BIJ

HET ONDERWIJS AAN 's RIJKS KWEEKSCHOOL VOOR MILITAIRE

GENEESHEEREN,

Het bruikleen van dit boek is strikt persoonlijk.
Op verbeurte van de aangeduide waarborgsom
mag het niet worden doorgeleend.

A. W. M. VAN HASSELT,

MEDICINAE ET CHIRURGIAE DOCTOR, OUDERE VAN GEDURENDE DRIE TWEEDE KLASSE BIJ
'S RIJKS KWEEKSCHOOL VOOR MILITAIRE GENEESHEEREN.

BELLAMY-BOEKENFONDS
914
AMSTERDAM

TE UTRECHT,
BIJ J. G. VAN TERVEEN EN ZOON.
1850.

Figuur 2a. De Nederlandse toxicoloog Alexander Willem Michiel van Hasselt (1814–1902).
Figuur 2b. Titelpagina van Van Hasselt's boek 'Handleiding der vergiftleer'.

1. Het beheer over de reeds verworven kennis en inzichten betreffende de giftige eigenschappen van chemicaliën;
2. Het doen van onderzoek met het oogmerk kennis en inzicht te vermeerderen, en
3. De verworven toxicologische kennis zodanig dienstbaar stellen aan de maatschappij, dat de kans op ongewenste vergiftiging zoveel mogelijk wordt beperkt.

De toxicologie richt zich daarbij traditioneel vooral op mens en dier. Mogelijke schadelijke effecten van stoffen op planten worden gewoonlijk bestudeerd door fytopathologen (plantenziektenkundigen).

Voor het verkrijgen van inzicht in de toxische werking van stoffen worden in principe alle medisch- biologische en chemische basiswetenschappen in het toxicologisch onderzoek geïntegreerd. De toxicologie steunt daarbij primair op de fysiologie en de pathologie. De fysiologie bestudeert de levensfuncties onder normale omstandigheden. De pathologie is het vakgebied, dat betrekking heeft op abnormale veranderingen in het functioneren van organismen waardoor deze ziek worden. Daar toxische effecten van stoffen, zoals de ervaring heeft geleerd, in vrijwel alle organen en functies van organismen kunnen optreden ziet men in het toxicologisch onderzoek een koppeling aan tal van basisdisciplines die men binnen de fysiologie en pathologie kan onderscheiden, zoals neurologie (*neurotoxicologie*), immunologie (*immunotoxicologie*), endocrinologie, dermatologie, oncologie en andere. Voor de verklaring van de oorzakelijke achtergronden van vergiftigingsprocessen tot op het moleculaire niveau (*moleculaire toxicologie*) is een verdere integratie noodzakelijk met onder andere biochemie, celbiologie, moleculaire biologie, genetica, organische, fysische en analytische chemie en moleculaire fysica. De toxicologie vormt dus een, bij uitstek, multidisciplinair vakgebied.

1.2.1 Toepassingsgerichte deelgebieden

Naast de genoemde integratie met medisch biologische basisdisciplines is binnen de toxicologie tevens sprake van een samenhang met verscheidene toegepaste onderzoeksvelden in de gezondheids- en milieuwetenschappen.

De belangrijkste deelgebieden waarin de toxicologie zich in onze maatschappij profileert zijn de klinische toxicologie, de arbeidstoxicologie, de voedingsmiddelentoxicologie, de geneesmiddelentoxicologie en de milieu- (inclusief eco-)toxicologie.

De *klinische toxicologie* richt zich voornamelijk op de diagnostiek en therapie van de vergiftiging. Toxicologische kennis wordt in dit deelgebied geïntegreerd met de klinische geneeskunde en de klinisch-analytische chemie. Als het gaat om vergiftigingen bij dieren is het uiteraard de dierenarts die zich ontfermt over de behandeling (veterinaire toxicologie).

Verwant aan de klinische toxicologie is de *forensische* (gerechtelijke) *toxicologie*, waarbij het accent ligt op de strafrechtelijke aspecten van vergiftigingen in situaties waarbij aanwijzingen bestaan voor kwade opzet of ernstige nalatigheid. Van de toxicoloog wordt dan onder andere verwacht, dat deze de bewijslast levert waaruit blijkt of er al of niet sprake is van een oorzakelijk verband tussen een vergiftiging en de blootstelling aan één of meer stoffen.

Vergiftigingen door het beroep zijn reeds eeuwenlang bekend. De eersten die in geschrift melding maakten van beroepsvergiftigingen, bij onder andere werkers in de metaalindustrie en mijnbouw, waren de zestiende-eeuwse geleerden Georgius Bauer (Agricola), die één en ander beschreef in zijn lijvige, uitgebreid geïllustreerde boek 'De Re Metallica', en Paracelsus, wiens bevindingen op dit gebied in boekvorm zijn samengevat onder de naam 'Von der Bergsucht und andere Bergkrankheiten'. Ook in latere eeuwen hebben verscheidene wetenschapsbeoefenaren gewezen op het risico van de beroepsmatige vergiftiging, waaronder in de zeventiende eeuw Bernardo Ramazzini, en later in de negentiende en het begin van deze eeuw de Engelsman Charles Thackrah, de Amerikaanse Alice Hamilton en onze landgenoot Samuel Senior Coronel. Deze pioniers in de arbeidshygiëne waren aanvankelijk roependen in de woestijn. Pogingen tot een adequate verbetering van de kwaliteit van het arbeidsmilieu hebben eerst in de huidige eeuw geleid tot tastbare resultaten. Men kan de Arbeidsomstandighedenwet (ARBO-wet), die in 1981 door het parlement werd aangenomen, als een voorlopig eindpunt van de geschetste ontwikkeling beschouwen. Het deelgebied van de toxicologie dat betrekking heeft op toxicologische risico's in de sfeer van het beroep, wordt gewoonlijk aangeduid als *arbeids-* of *industriële toxicologie*. De arbeidstoxicoloog beoordeelt, gewoonlijk samen met de bedrijfsarts, de toxicologische risico's binnen de bedrijven door het meten van de blootstelling van de arbeiders aan de onderscheiden stoffen in combinatie met een regelmatige controle op geselecteerde gezondheidsparameters. De arbeidstoxicoloog krijgt daarnaast in toenemende mate te maken met dierexperimenteel onderzoek, daar het beleid er steeds meer op is gericht de toxische eigenschappen van industriële chemicaliën te leren kennen voordat de stof in de praktijk wordt toegepast. Tot op de huidige dag is het nog dikwijls andersom. Men ervaart de ongewenste eigenschappen bij mensen in de bedrijven en verifieert daarna de mogelijke oorzakelijke relatie tussen de stof en de bepaalde werking met behulp van dierexperimenteel en epidemiologisch onderzoek. Op grond van de bevindingen van dit soort onderzoek stelt de arbeidstoxicoloog een advies op aan de hand waarvan de toelaatbaarheid van de stoffen kan worden beoordeeld.

Tijdens de laatste eeuwwiseling begon men zich in verscheidene landen bezorgd te maken over de kwaliteit van de voedingsmiddelen. De industriële ontwikkelingen hadden ertoe geleid dat het deel van de bevolking dat betrokken was bij de voedselproduktie, proportioneel gezien steeds kleiner werd. De afstand tussen de voedselbron en de consument was daardoor groter geworden, alsmede de kans dat de kwaliteit van het voedsel tijdens langere en niet zo overzichtelijke transportroutes ongunstig zou worden beïnvloed. Hier kan men denken aan bederf en aan malversaties, zoals toevoeging van water aan melk en kalk aan meel. Bovendien werd in die tijd het gebruik van hulpstoffen, waaronder conserveermiddelen en kleurstoffen, voortdurend belangrijker. Dit leidde tot wettelijke maatregelen, waaronder de in 1919 in Nederland afgekondigde Warenwet. Ten gevolge van deze wet zijn tal van besluiten opgesteld, waaronder het Conserveermiddel- en Kleurstoffenbesluit, waarin de toelating van de betreffende hulpstoffen is geregeld.

Toen na de Tweede Wereldoorlog het gebruik van chemische bestrijdingsmiddelen in de land- en tuinbouw een grote vlucht nam, gaf dit aanleiding tot de instelling van

een bestrijdingsmiddelenwetgeving (de eerste Bestrijdingsmiddelenwet kwam in 1962 tot stand), die, waar het de zorg om de kwaliteit van voedingsmiddelen betreft, aansluit op de Warenwet.

Voor de uitvoering van dit soort wetten en de daaruit voortvloeiende besluiten en beschikkingen diende men in toenemende mate een beroep te doen op toxicologen, ten einde vast te stellen of en zo ja tot welke (grens)concentratie chemische hulpstoffen in voedingsmiddelen zouden mogen voorkomen. Aldus ontstond het deelgebied van de *voedingsmiddelentoxicologie*. Daar het beleid nadrukkelijk op de preventie van gezondheidsschade werd gericht, moesten de toxicologen onderzoeksmethoden ontwikkelen met een grote voorspellende waarde. Dit heeft geleid tot het model van het toxiciteitsonderzoek zoals dat op dit moment wordt toegepast en waarbij dierexperimenten een belangrijke plaats innemen. Voedingsmiddelentoxicologen zijn, ofschoon hun aandacht primair op de mens gericht is, disciplinair gezien niet meer zo strikt gebonden aan de medische professie, zoals bij de klinische en arbeidstoxicologie meestal het geval is. Naast medici en veterinairen zijn vooral biologen, biochemici en speciaal opgeleide voedings- en levensmiddelendeskundigen werkzaam binnen dit deelgebied van de toxicologie.

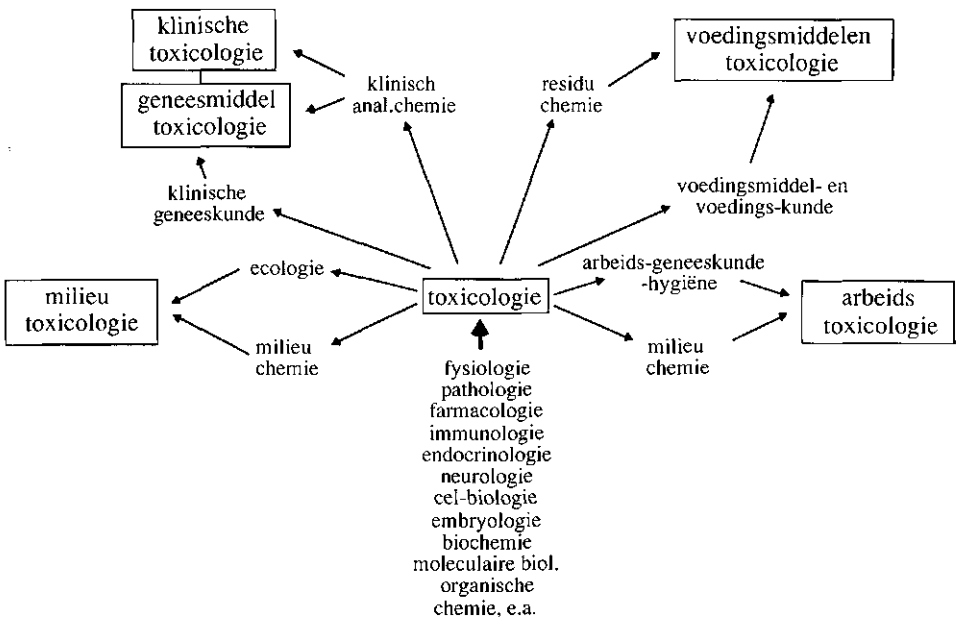
De risico's van stoffen voor het milieu vormen een relatief recent probleem. Tot het eind van de jaren zestig ging men er in de geïndustrialiseerde samenleving in het algemeen van uit, dat de milieucompartimenten bodem, water en lucht van zodanige omvang waren, dat men daarin ongestoord chemisch afval kon lozen. Eerst nadat tal van calamiteiten plaatsgevonden hadden en na jarenlange acties van milieubewegingen en alerte onderzoekers kwamen de overheden in de meeste westerse landen in beweging, hetgeen leidde tot de opbouw van een systeem van wet- en regelgeving. Men denke aan de Wet verontreiniging oppervlaktewateren, de Wet inzake de luchtverontreiniging, de Wet bodembescherming, en de Wet milieugevaarlijke stoffen. Deze wetten beogen de bestaande verontreiniging terug te dringen en uiteindelijk de kwaliteit van bodem, water en lucht op een aanvaardbaar niveau te handhaven. Het gaat daarbij zowel om risico's van chemicaliën voor de mens als om de bedreiging van dieren en planten in natuurlijke en semi-natuurlijke levensgemeenschappen. Ook in dit kader is binnen de toxicologie een nieuw deelgebied ontstaan, namelijk de *milieutoxicologie*. Het onderdeel hiervan dat zich richt op de natuurlijke omgeving, noemt men *ecotoxicologie*. De milieu- en ecotoxicologen integreren inzicht in de giftige eigenschappen van stoffen met kennis over het gedrag van stoffen in het milieu enerzijds en kennis van het milieu c.q. ecologische kennis anderzijds. Er is dus een nauwe samenwerking nodig met milieuchemici, ecologen en andere milieukundigen zoals epidemiologen.

Het vermogen om risico's van stoffen te beoordelen of te voorspellen is binnen deze laatstgenoemde deelgebieden nog uiterst beperkt, hetgeen onder andere verband houdt met het onoverzichtelijke gedrag van stoffen in het milieu en onvoldoende kennis over het functioneren van natuurlijke ecosystemen en de rol die afzonderlijke organismen daarin vervullen. De milieu- en ecotoxicologie maakt enerzijds gebruik van toxicologische kennis die in het kader van de eerder genoemde deelgebieden wordt verkregen. Anderzijds zijn met name in de ecotoxicologie bijzondere toetsen ontwikkeld, zoals toetsen met vissen en ongewervelde dieren.

Een aparte plaats dient ook te worden ingeruimd voor de geneesmiddellentoxicologie. Hierbij gaat het om onderzoek naar ongewenste bijwerkingen. Het onderzoek naar de geneeskrachtige werking van chemische stoffen is de voornaamste doelstelling van de farmacologie. Bij het onderzoek naar de toxische eigenschappen van geneesmiddelen leveren farmacologen gewoonlijk belangrijke bijdragen. Immers, dit soort stoffen wordt bewust in werkzame, dus in principe toxische doseringen aan mensen en dieren toegediend. In het bijzonder bij de ontwikkeling van diergeneesmiddelen ontstaan raakpunten met de voedingsmiddelen- en milieutoxicologie, daar die stoffen in het vlees van bij voorbeeld koeien, varkens en pluimvee terecht kunnen komen, alsmede in het milieu via urine en faeces van deze dieren.

De positie van de toxicologie in relatie tot de basiswetenschappen en complementaire deelgebieden is schematisch weergegeven in figuur 3. Hieruit kan men afleiden dat de toxicoloog zich, ongeacht zijn verdere oriëntatie in één der deeldisciplines, primair kenmerkt als een pathofysioloog.

Bijlage 1 geeft een overzicht van de belangrijkste instellingen in Nederland waar toxicologen werkzaam zijn.



Figuur 3. De positie van de toxicologie in relatie tot de basiswetenschappen en complementaire wetenschapsgebieden.

2 Het lot van toxische stoffen in organismen en het milieu

Het optreden van een toxisch effect in een organisme onder invloed van een stof is afhankelijk van de hoeveelheid van de stof die op een kwetsbare plaats in het lichaam terechtkomt. Voor de beoordeling van een vergiftigingsgevaar (toxicologisch risico) is het van essentieel belang te weten hoe deze hoeveelheid zich verhoudt tot de hoeveelheid van de stof waaraan het organisme uitwendig wordt blootgesteld, alsmede hoe deze zich verhoudt tot de hoeveelheid die in ruimere zin in het milieu voorkomt. Een vergiftiging sluit steeds aan op een verplaatsingsproces van de stof: ten eerste van een bepaalde bron in het milieu tot in de onmiddellijke omgeving van het organisme, ten tweede vanaf die onmiddellijke omgeving tot op de plaats van werking in het organisme. Dit verplaatsingsproces wordt gewoonlijk aangeduid als het lot van de stof. De aanduiding is begrijpelijk als men bedenkt, dat er tal van omstandigheden zijn die de verplaatsing kunnen beïnvloeden. Inzicht in het lot vormt voor de toxicologie een basisgegeven op grond waarvan in een bepaalde situatie uitspraken kunnen worden gedaan voor de waarschijnlijkheid van het optreden van een toxisch effect. Ook kunnen aan de hand van dit inzicht richtlijnen worden geformuleerd voor een zodanig ingrijpen in de omstandigheden dat een toxisch effect kan worden voorkomen.

2.1 Buiten het organisme

2.1.1 Omstandigheden aan de bron

Van betekenis zijn hier vooral de volgende aspecten: de plaats of plaatsen waar de introductie van de stof plaatsvindt, de duur van de introductie en de vorm en hoeveelheid waarin de stof in het milieu terechtkomt.

Men onderscheidt zogenaamde distributieve en niet-distributieve bronnen. In het eerste geval komen stoffen gelijktijdig op meerdere plaatsen in het milieu terecht. Chemische bestrijdingsmiddelen in de landbouw, huishoudchemicaliën en uitlaatgassen van auto's zijn hiervan goede voorbeelden. Niet-distributieve bronnen worden ook wel aangeduid als puntbronnen, hetgeen duidelijk maakt dat de introductie van de stoffen plaatsvindt op een nauwkeurig omschreven lokatie. Voorbeelden hiervan zijn fabrieken, vuilnisstortplaatsen en vulkanen. Het is gewoonlijk gemakkelijker een beeld te verkrijgen van de uiteindelijke verspreiding van een stof in het milieu bij niet-distributieve bronnen dan bij distributieve bronnen.

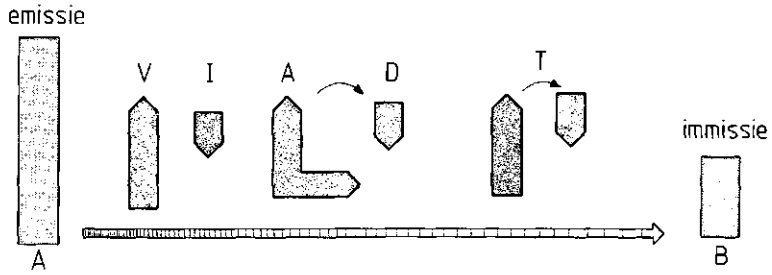
De duur van de introductie kan onderscheiden worden in enkelvoudige, meervoudige en continue introductie. Bij enkelvoudige introductie kan men denken aan incidentele stortingen, een ongeval met een tankauto of een eenmalige toepassing van een bestrijdingsmiddel. Het andere uiterste is de continue introductie, zoals die van

lood door het verkeer, zwaveldioxide door tal van verbrandingsprocessen, schoonmaakmiddelen door huishoudens en diverse stoffen door zogenaamde 'gifbelten'.

In de meeste gevallen komen chemicaliën niet in technisch zuivere vorm in het milieu terecht, maar in onzuivere vorm, dat wil zeggen gemengd met andere stoffen en materialen. Dit kan van grote invloed zijn op de mate en snelheid waarmee de chemische stoffen ter plaatse in vrije vorm beschikbaar komen. Wanneer pesticiden bij voorbeeld als waterige emulsies worden toegepast, komen de bestanddelen gemakkelijk vrij; wanneer ze daarentegen in de vorm van granulaten in combinatie met inerte dragerstoffen of in gecapsuleerde vorm worden toegepast, komen ze langzaam vrij. Het maakt ook een groot verschil of bepaalde stoffen, bij voorbeeld polychloorbifenylverbindingen (PCB s) via de schoorsteen uit een vuilverbrandingsinstallatie in de lucht terechtkomen of via de uitlaat van een waterzuiveringsinstallatie in het water. In het eerste geval zal een veel diffusere verspreiding optreden dan in de laatstgenoemde situatie. De hoeveelheid stof die uiteindelijk in het milieu terechtkomt, is steeds de belangrijkste factor voor het eventueel optreden van schadelijke effecten. De beschikbaarheid van goede kwantitatieve emissiegegevens vormt dan ook een voorwaarde voor een succesvolle evaluatie van de milieurisico's die met het gebruik en de lozing van chemicaliën gepaard kunnen gaan.

2.1.2 Verplaatsing in het milieu

Wat er met een chemische stof gebeurt vanaf het moment waarop deze in het milieu terecht is gekomen, hangt niet alleen af van de eigenschappen van de stof, maar ook van de eigenschappen van het milieu zelf. In figuur 4 zijn de belangrijkste factoren in een eenvoudig schema aangegeven. Punt A is de plaats van introductie van de stof, punt B een punt op willekeurige afstand van A, waar zich mensen of andere organismen bevinden, waarvan men wil weten in welke mate ze aan de stof zullen worden blootgesteld. De hoeveelheid van de stof die in het milieu binnenkomt, de emissie, is in de vorm van een willekeurige kolom aangeduid bij A. De kolom bij B geeft de immissie weer (de beschikbare hoeveelheid) op het punt van de blootstelling. De lijn tussen A en B geeft de imaginaire transportroute van de stof aan, zoals deze door stro-



Figuur 4. Schematisch overzicht van de belangrijkste factoren die van invloed zijn op het lot van de stof in het milieu. V = verspreidingsverlies, I = influx, A = adsorptie, D = desorptie, T = transformatie (voor de verklaring zie de tekst).

mingsverschijnselen in het medium lucht of water wordt bepaald. De hoeveelheid die bij A wordt geëmitteerd, zal slechts bij uitzondering in zijn geheel bij punt B terechtkomen. Een voorbeeld van zo'n uitzondering vormt de verontreiniging van drinkwater in een gesloten leidingnet. Meestal is de immissie aanzienlijk lager dan de emissie. In het milieu vinden processen plaats die interfereren met de mate van transport van A naar B.

De stromingseigenschappen van het medium bepalen of het bij A verontreinigde medium zich globaal volgens de lijn AB zal bewegen of dat vanaf punt A een min of meer grillige verdeling zal optreden. Situaties waarin verontreinigingen globaal plaatsvinden langs de lijn AB zijn verontreinigingen van rivieren en kuststromen, zoals die langs de kust van Zuid- en Noord-Holland, alsmede verontreiniging van de lucht tijdens stabiele weersomstandigheden. Ook organismen kunnen een rol spelen bij het transport. Gesteld dat de stof bij A terechtkomt in vissen of vogels, dan wordt de migratie van deze dieren een belangrijke verspreidingsvariabele. Men denke bijvoorbeeld aan organismen die massaal bepaalde migratieroutes volgen, zoals zalmen en trekvogels. Er moet ook rekening worden gehouden met een mogelijke uitwisseling tussen de media. Vanuit het watermilieu kunnen stoffen verdwijnen omdat ze aan het wateroppervlak vervluchtigen, eventueel samen met verdampende watermoleculen (codestillatie). Omgekeerd kunnen via regen en andere vormen van neerslag stoffen vanuit de lucht zoals zwaveldioxide in het oppervlaktewater terechtkomen, waardoor onder andere in Zweden de zuurgraad van de meren tot een schadelijk niveau is gedaald. Het verspreidingsverlies V is in figuur 4 met een pijl aangegeven. Pijl I symboliseert een mogelijke influx van de stof van elders.

Sommige stoffen kunnen in de bodem, in het sediment of in zwevende deeltjes (stof, organisch materiaal, kleideeltjes enz.) worden vastgelegd (adsorptie, pijl A), hetgeen eveneens van invloed is op het transport van A naar B. Stoffen in de vorm van kationen worden door hun positieve lading gewoonlijk gemakkelijk geadsorbeerd aan kleimineralen en humuszuren, die overwegend negatief geladen zijn. Dit geldt bij voorbeeld voor cadmium-, koper- en kwikionen en bepaalde organische stoffen. Een voorbeeld van de laatste categorie vormt het herbicide paraquat. Deze stof wordt zodanig efficiënt geadsorbeerd aan bodem en sediment, dat de toxische eigenschappen in het milieu snel verdwijnen en er weinig transport optreedt. Organische moleculen worden ook geadsorbeerd door colloïdale klei- en humusdelen, wanneer ze ongeladen zijn. Dit geldt in het bijzonder voor organische stoffen met een lage oplosbaarheid in water. Puur zand heeft nauwelijks adsorptievermogen, vandaar dat via percolatie van water in zandige bodemtypen chemische stoffen relatief gemakkelijk naar elders kunnen worden getransporteerd. De binding aan minerale partikels kan voor sommige organismen betekenen, dat de stof juist gemakkelijk in hun bereik komt. Dit geldt in het bijzonder voor dieren die deze partikels opnemen, zoals mollusken. In figuur 4 is dit weergegeven door aan de adsorptiepijl een tweede richting te geven, namelijk in de richting van de transportroute AB. Pijl D refereert naar het proces van de desorptie, daar het in de meeste gevallen gaat om een evenwicht tussen adsorptie en desorptie.

2.1.3 Omzetting in het milieu

Veel stoffen worden in hun chemische structuur aangetast onder invloed van biotische en abiotische factoren. Sommige chemicaliën bezitten in het aquatisch milieu slechts een geringe stabiliteit en hydroliseren, waardoor de toxische eigenschappen vrijwel altijd verloren gaan. Dit gebeurt bij voorbeeld gemakkelijk met parathion en andere insekticiden van het organische fosfortype, in het bijzonder wanneer het watermilieu sterk zuur of basisch is. Abiotische oxidatieprocessen kunnen eveneens een rol spelen bij de omzetting van chemicaliën. Het insekticide aldrin, dat gezien zijn persistentie vrijwel niet meer wordt toegepast, wordt aan het grond oppervlak geoxideerd tot dieldrin, eveneens een insekticide met toxische eigenschappen. Van een verlies van giftigheid is bij deze omzetting dus geen sprake.

Ook onder invloed van licht kunnen stoffen worden getransformeerd (foto-degradatie en foto- isomerisatie). Dit heeft soms afbraak tot gevolg, maar er kunnen ook produkten ontstaan die even toxisch zijn als het uitgangsprodukt of zelfs toxischer. Zowel onder anaërobe als aërobe omstandigheden kunnen stoffen worden getransformeerd door micro-organismen, zoals bacteriën en schimmels. In veel gevallen gaat dit gepaard met een partiële of volledige afbraak van de stoffen. De microbiële afbraak is ongetwijfeld één der meest belangrijke beschermingsmechanismen tegen verontreiniging van het milieu. Een enkele maal ontstaan bij de microbiële transformatie produkten met toxische eigenschappen. Langzamerhand klassiek geworden is het voorbeeld van anorganisch kwik, dat door microbiële omzetting wordt omgezet in methylkwikverbindingen. Deze zijn eveneens toxisch en worden bovendien gemakkelijker door levende organismen opgenomen dan de anorganische kwikverbindingen. In figuur 4 zijn twee transformatiepijlen T opgenomen, één voor de afbraak en één voor processen waarbij de omzettingsprodukten een toxicologisch risico kunnen opleveren.

Er is dus een complex van processen werkzaam dat bepaalt hoeveel van de moleculen die bij A in het milieu kwamen, uiteindelijk bij B terecht zullen komen. Eén en ander zal ook in sterke mate afhangen van het soort milieu waarin de punten A en B gelegen zijn. De verspreidings-, adsorptie- en transformatie-eigenschappen kunnen van plaats tot plaats in de wereld grote verschillen vertonen. Sommige milieutypen zijn bij voorbeeld rijk aan microbieel leven, terwijl dat in andere milieus slechts in beperkte mate tot ontwikkeling komt. Het klimaat is echter overheersend over alle genoemde processen: bij hoge temperatuur verdwijnen stoffen gewoonlijk veel sneller uit het milieu dan bij lage temperatuur.

2.2 Binnen het organisme

2.2.1 Opname van de stof

Organismen zijn in het algemeen tegen invloeden vanuit het milieu beschermd door barrières, zoals de uit verscheidene cellagen opgebouwde huid en slijmvliezen van het maagdarmkanaal, de één cellaag dikke epitheellagen in de longblaasjes, de secundaire lamellen van de vissekieuw en een groot aantal typen membranen rondom organen en

cellen. Een kenmerkende eigenschap van de lichaamsbarrières is, dat ze primair bestaan uit membranen die samengesteld zijn uit vetten of vetachtige stoffen, waardoor in het algemeen vetoplosbare stoffen de barrières gemakkelijker passeren dan stoffen die niet of in mindere mate lipofiel zijn. Dit geldt bij voorbeeld voor stoffen die in geïoniseerde vorm voorkomen.

De opnameroute heeft grote invloed op de waarschijnlijkheid van vergiftiging. De opname via de mond (orale opname) van metallisch kwik geeft meestal geen aanleiding tot vergiftigingsverschijnselen, omdat nauwelijks resorptie optreedt. Bij inhalatie in dampvorm is het risico van vergiftiging echter zeer groot. Het klassieke pijlvergif curare uit Zuid-Amerika, dat in relatief lage doseringen vrijwel onmiddellijk verlammingen veroorzaakt wanneer het via een wond in de bloedbaan komt, heeft geen effect wanneer het oraal wordt opgenomen. De stof wordt wel geresorbeerd, maar de resorptiesnelheid is aanzienlijk kleiner dan de snelheid waarmee de geresorbeerde moleculen via de excretieorganen worden uitgescheiden, zodat geen toxische concentratie op de plaats van werking wordt opgebouwd. Bij orale opname wordt gewoonlijk slechts een fractie van de stof tijdens de passage door het maagdarmkanaal geresorbeerd. Deze kan groot of klein zijn, afhankelijk van de aard van de stof, maar van lipofiele stoffen wordt relatief meer opgenomen dan van niet of minder lipofiele chemicaliën.

Sommige zuren en basen zijn in neutrale vorm lipofiel en kunnen dan de membranen passeren. Een bekend voorbeeld is het pijnstillend middel acetylsalicylzuur, dat vooral in de maag wordt geresorbeerd, aangezien de stof bij een lage pH in dat orgaan overwegend in de niet-gedissocieerde vorm voorkomt. Zo worden zwakke basen, zoals het amfetamine, relatief gemakkelijk opgenomen in de dunne darm waar de pH, althans bij de mens, op een basisch niveau ligt. De fractie van de stof die niet wordt geresorbeerd in het maagdarmkanaal, wordt via de faeces uitgescheiden.

De longen kunnen een belangrijke opnameroute vormen, wanneer het gaat om stoffen in damp- of gasvorm, of stoffen die geadsorbeerd zijn aan deeltjes, zoals aerosolen. Bepaalde stoffen, in het bijzonder vluchtige lipofiele produkten zoals de oplosmiddelen benzeen en trichloorethyleen, dringen tot in de longblaasjes door en worden daar geresorbeerd. Hydrofiele gasvormige stoffen zoals ammoniak worden in de hogere luchtwegen opgenomen, daar ze tijdens de passage oplossen in de vochtlaag van de slijmvliezen. Bij deeltjes is de mate van penetratie gebonden aan de deeltjesgrootte. Deeltjes met een diameter kleiner dan circa 2 μm kunnen tot in de longblaasjes doordringen. Wanneer de mens arbeid verricht, worden de frequentie en diepte van de respiratie groter en daarmee eveneens de opname van vluchtige en aan kleine deeltjes gebonden stoffen.

Bij vissen vormen de kieuwen een belangrijke toegangsweg. Van het totale lichaamsoppervlak nemen de kieuwen meer dan 90 % in beslag. De huid van de vis is nauwelijks doorlaatbaar voor chemicaliën, doch deze kan wel chemische stoffen adsorberen. Daarentegen vormt bij de mens de huid een belangrijke ingang voor chemische stoffen. Daarbij komt dat de mens, als geen ander organisme, in contact komt met chemicaliën in geconcentreerde vorm, waardoor contact met de huid (dermaal contact) voor de hand ligt. Het komt regelmatig voor, dat mensen na dermale opname van een stof

worden vergiftigd. Dit is veel gebeurd met lipofiele bestrijdingsmiddelen met een hoge giftigheid, zoals parathion en dinitro-ortho-cresol (DNOC), bijvoorbeeld wanneer de op de rug gedragen voorraadcontainer van de spuitapparatuur lek werd of de kleding doordrenkt raakte ten gevolge van spuiten tegen de wind in. Tijdens het verrichten van zware arbeid wordt de permeabiliteit van de huid groter, omdat de poriën wijder worden en de huid sterker doorbloed wordt in verband met de functie die dit orgaan vervult bij de thermoregulatie.

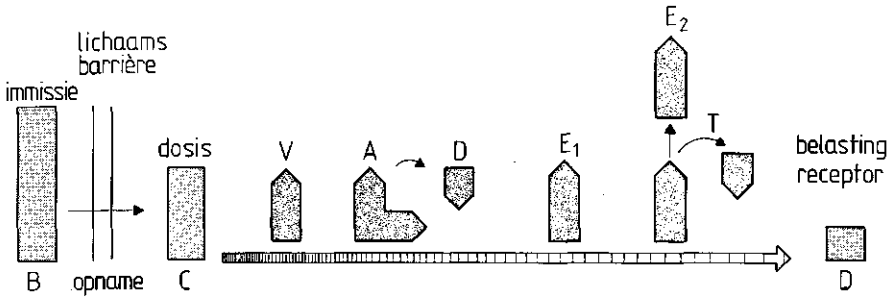
2.2.2 Verplaatsing in het lichaam

De verplaatsing in het lichaam begint op het moment waarop een organisme uitwendig aan een stof wordt blootgesteld. Het samenspel tussen de eigenschappen van de stof en de eigenschappen van het organisme bepaalt hoeveel van de stof bij een gegeven immissie of blootstelling wordt opgenomen, dat wil zeggen hoe groot de dosis is waarmee het organisme in werkelijkheid te maken krijgt. Men kan het begrip dosis dus definiëren als de opgenomen fractie van de hoeveelheid waaraan men uitwendig is blootgesteld. De uitwendige blootstelling wordt op die manier gevolgd door een fase van inwendige blootstelling. Bepalend voor het effect is ten slotte de hoeveelheid die terecht komt op die plaats of plaatsen in het lichaam waar de betreffende stof zijn werking kan uitoefenen.

Ook hier kan een transportroute worden geprojecteerd, waarbij een zekere mate van analogie optreedt met de kinetiek in het milieu (figuur 5). Er is een bepaalde uitwendige blootstelling, de immissie (aansluitend op figuur 4) waarvan een bepaalde fractie als dosis wordt opgenomen (kolom C). De inwendige transportroute loopt van C naar D waarbij D de plaats van werking is, soms aangeduid als receptor. Het kolommetje bij D symboliseert de hoeveelheid van de stof die de receptor bereikt.

Na de opname van de stof in het lichaam treedt een verdeling op onder invloed van de circulatie van de lichaamsvloeistoffen, zoals de bloedsomloop, het lymfestelsel en de intracellulaire stroming van het cytoplasma. De verdeling kan moleculen afleiden van de transportroute CD in figuur 5 en is aangegeven met pijl V.

Stoffen kunnen, voor ze de receptor bereiken, geadsorbeerd worden aan bepaalde



Figuur 5. Schematisch overzicht van de belangrijkste factoren die van invloed zijn op het lot van de stof in een organisme. V = verdelingsverlies, A = adsorptie, D = desorptie, E_1 = excretie van de onveranderde stof, E_2 = excretie na biotransformatie, T = biotransformatie die leidt tot activering.

lichaamscomponenten, zoals plasmaeiwitten en vetweefsel. De verblijfsduur van de stof in het lichaam wordt er gewoonlijk door verlengd. Binding aan plasma-eiwitten kan betekenen dat het transport naar de receptor wordt bevorderd (voorwaartse component, pijl A in figuur 5). Adsorptie aan bepaalde weefsels kan ook tot gevolg hebben, dat minder moleculen de receptoren bereiken. In figuur 5 zijn de adsorptie en desorptie aangegeven met A en D. De aan eiwitten en vetdepots gebonden stoffen verkeren steeds in een zeker evenwicht met vrij circulerende moleculen van de stof.

2.2.3 Omzetting in het lichaam

De transformatie van chemische stoffen in organismen vindt overwegend plaats via enzymatische processen. Het belangrijkste orgaan voor de biochemische omzetting of biotransformatie is de lever, maar deze processen vinden ook plaats in andere organen, waaronder de nieren, de longen en de huid. Het proces bestaat gewoonlijk uit twee fasen: een eerste fase waarbij de stof wordt geoxideerd, gereduceerd of gehydroliseerd en een tweede fase waarbij de in de eerste fase ontstane metabolieten worden gekoppeld aan enkele daarvoor beschikbare laagmoleculaire, lichaamseigen stoffen, waaronder glycine, glucuronzuur en glutathion. De eerste fase wordt wel aangeduid als transformatiefase, de tweede als conjugatiefase.

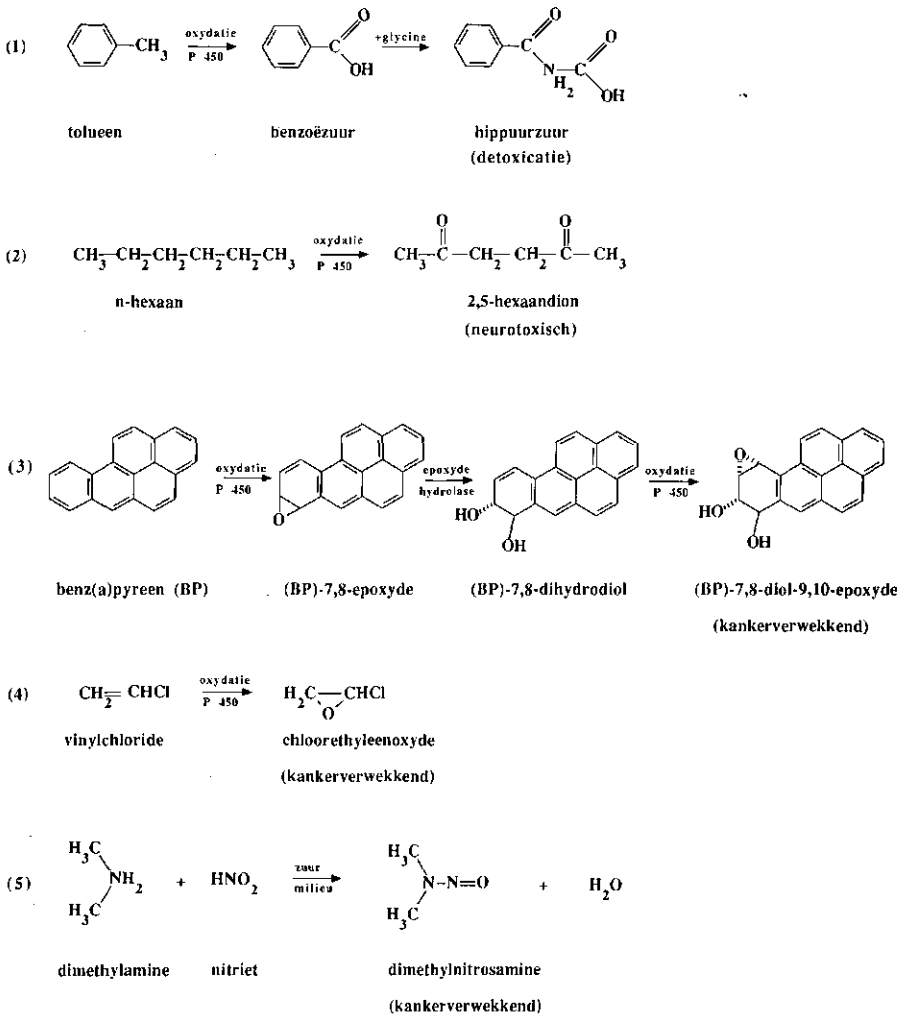
Een aantal karakteristieke voorbeelden van beide reactietypen is weergegeven in figuur 6. De biotransformatie vormt meestal produkten die aanmerkelijk minder giftig zijn, men spreekt dan van detoxicatie. Het omgekeerde is echter ook mogelijk, namelijk dat er produkten ontstaan die giftiger zijn dan de oorspronkelijke stof. Dit wordt activering genoemd. Activering vindt onder andere plaats bij de meeste tot dusver bekende kankerverwekkende stoffen, zoals de in figuur 6 genoemde stoffen benz[a]pyreen en vinylchloride. Een voorbeeld van een stof, die tot een neurotoxische metaboliet wordt geactiveerd is het oplosmiddel hexaan (figuur 6).

Een enkele maal worden transformatieprodukten gevormd langs niet-enzymatische weg. Een belangwekkend en actueel voorbeeld van een dergelijk proces is de vorming van kankerverwekkende nitrosaminen in de maag uit nitriet en secundaire aminen die in het voedsel voorkomen. Een voorbeeld van deze reactie is eveneens opgenomen in figuur 6. De reactie treedt alleen op bij organismen met een maag waarin een lage pH-waarde heerst, zoals bij de mens en bij andere monogastrische dieren. Evenals in figuur 4 is de transformatie (T) in figuur 5 aangegeven met twee pijlen, één voor de detoxicatie (die zich voortzet in de excretie, E_2) en één voor de activering.

2.2.4 Uitscheiding

De excretieorganen, waarlangs de afvalprodukten van de normale stofwisseling uit het lichaam worden verwijderd, vervullen ook een rol bij de eliminatie van toxische chemicaliën en hun metabolieten.

Stoffen die vrij in de bloedbaan circuleren, zullen gewoonlijk snel via ultrafiltratie in de nieren met de urine worden uitgescheiden. Dit betreft zowel de oorspronkelijke stoffen als sommige van de metabolieten die bij de biotransformatieprocessen ont-



Figuur 6. Enkele voorbeelden van biotransformatiereacties. (1) Biochemische oxidatie van tolueen tot benzoëzuur, gevolgd door koppeling (conjugatie) aan glycine, waardoor hippuurzuur wordt gevormd, (2) de oxidatieve activering van het oplosmiddel hexaan, (3) de stapsgewijze activering van de wijdverbreide milieucontaminant benz[a]pyreen. De kankerverwekkende metaboliet wordt vervolgens via conjugatiereacties gedetoxiceerd, (4) activering via epoxidevorming van de plasticmonomeer vinylchloride en (5) chemische reactie van dimethylamine met nitriet, waarbij het kankerverwekkende dimethylnitrosamine ontstaat.

staan. Organische zuren en basen, waaronder antibiotica, worden ten dele via actieve transportprocessen in de primaire buisjes van de nieren vanuit het bloed naar de urine afgevoerd. Dit geldt ook voor stoffen die gebonden zijn aan plasma-eiwitten en in de nieren terechtkomen. Ook sommige stoffen die in vluchtige vorm via inhalatie in het lichaam binnenkomen, worden ten dele als metabolieten via de urine uitgescheiden, zoals trichloorethyleen, dat voornamelijk als trichloorethanol en trichloorazijnzuur in de urine terechtkomt.

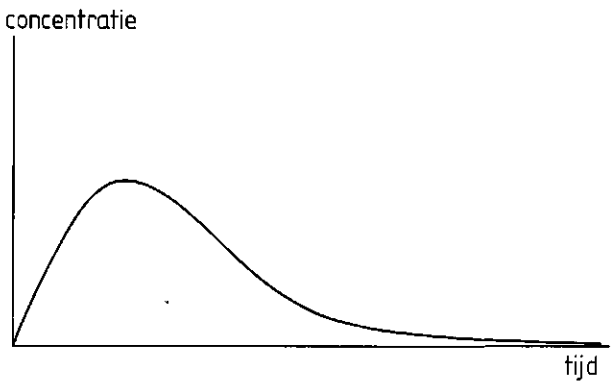
Een andere excretiemogelijkheid is de route lever-gal-faeces. Voor enkele stoffen is dit de preferente route, zoals voor diethylstilbestrol (DES), het synthetisch oestrogeen-analoog dat tot voor kort misbruikt werd als groeistimulant bij vee. De lever beschikt, evenals de nieren, over actieve excretiesystemen voor organische basen en zuren en waarschijnlijk voor een aantal metalen. Dit laatste is onder andere aangetoond voor lood.

Een aantal vluchtige vergiften dat via de longen binnenkomt, verlaat het lichaam geheel of ten dele via dezelfde weg, zoals koolmonoxyde en verscheidene oplosmiddelen. Bij lacterende dieren kan de melksecretie soms als excretieroute worden beschouwd. Dat is aangetoond voor bepaalde chloorkoolwaterstofbestrijdingsmiddelen, zoals DDT, PCB's en dioxinen. Ook een metaboliet van het mycotoxine aflatoxine B_1, het aflatoxine M_1 (M van melk), is in melk aangetoond. Zowel de oorspronkelijke stof als de metaboliet zijn kankerverwekkend.

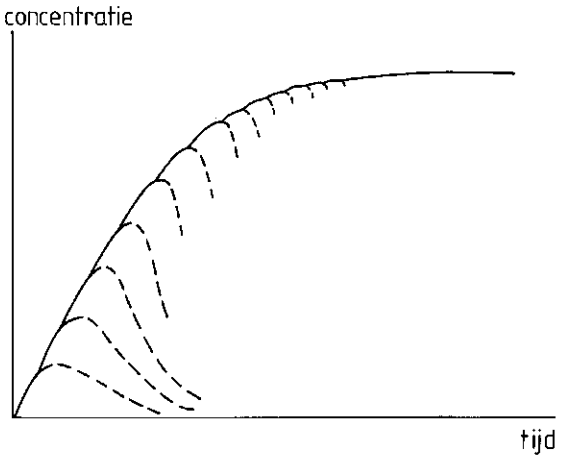
Ten slotte kunnen haren en veren worden genoemd als uitscheidingsmodelijkheden. Deze spelen een bescheiden rol bij de eliminatie van onder andere kwik en arseen. Deze waarneming is vooral interessant in verband met de mogelijkheid om aan de hand van de analyse van haren en veren informatie te verkrijgen over de blootstelling in voorafgaande perioden. In figuur 5 is de directe excretie van de onveranderde stof weergegeven met E_1. E_2 is de excretie na transformatie.

2.3 Concentratieverloop van stoffen in levende organismen en het milieu

In het milieu en in organismen leidt het samenspel van de factoren die voor het lot van de stof verantwoordelijk zijn, tot een bepaald concentratieverloop in een onderdeel van het milieu of een organisme. De tijd-concentratiecurve in figuur 7 geeft de algemene gedaante weer van dit concentratieverloop na éénmalige blootstelling van een organisme of het milieu aan een bepaalde dosis van een stof. De concentratie stijgt tot een maximum en neemt daarna meestal exponentieel af, dat wil zeggen dat de afnamesnelheid evenredig is met de concentratie van de stof in het betreffende onderdeel, bij voor-



Figuur 7. Algemene gedaante van de kinetiek van een stof in een milieucompartiment of binnen een organisme na blootstelling aan een enkelvoudige dosis van een stof.



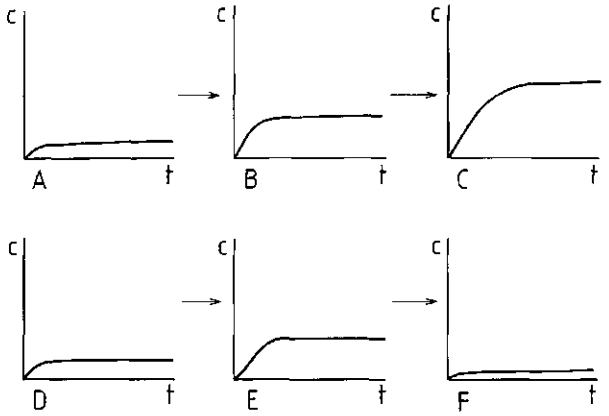
Figuur 8. Algemene gedaante van de cumulatie van een stof in een milieucompartiment of in een organisme na continue of herhaalde blootstelling aan een stof.

beeld een orgaan. De afnamesnelheid wordt gewoonlijk uitgedrukt in de zogenaamde halfwaardetijd. Dat is de tijdsduur waarin de concentratie van de stof afneemt tot de helft van haar aanvankelijke waarde.

Aan de hand van de kinetische karakteristieken van de onderscheiden deelprocessen, zoals de opnamesnelheid in het lichaam of het milieu en de snelheid van transformatie, adsorptie, excretie en uitspoeling kan men trachten het lot van de stof in mathematische modellen te beschrijven. Dit wordt bij de beoordeling en voorspelling van het mogelijke gedrag van stoffen in het milieu in toenemende mate gedaan.

Een riskant aspect vormt het optreden van cumulatie (stapeling) van stoffen in een deel van het organisme of het milieu als gevolg van continue of herhaalde blootstelling. Dit proces is schematisch weergegeven in figuur 8. Cumulatie treedt op wanneer een volgende dosis arriveert op een moment waarop de vorige nog niet is geëlimineerd. Bij stoffen die volgens een exponentiële functie worden uitgescheiden – hetgeen voor vrijwel alle stoffen geldt –, leidt herhaalde blootstelling aan eenzelfde dosis zoals weergegeven in figuur 8 uiteindelijk tot een maximaal niveau (plateau-effect). Dit gebeurt omdat als gevolg van de toename van de concentratie in het compartiment de eliminatiesnelheid groter wordt. Na verloop van tijd komt het moment waarop per tijdseenheid evenveel wordt uitgescheiden als er wordt opgenomen. De belasting bereikt dan zijn maximum. Er kunnen grote verschillen bestaan tussen soorten in de mate waarin stoffen cumuleren, hetgeen meestal verband houdt met verschillen in het vermogen tot biotransformatie en uitscheiding. Cumulatieverschijnselen kunnen ook optreden in zogenaamde voedselketens. Dit betekent dat in een successie van soorten organismen een accumulatiepatroon optreedt, zoals in figuur 8.

Twee willekeurige modellen van voedselketens zijn weergegeven in figuur 9, waarin de soorten A, B en C en de soorten D, E en F de ketens vormen. De ketens zijn gebaseerd op de aanname, dat de opeenvolgende soorten in de keten zich exclusief met hun voorgangers voeden. In de keten ABC treedt inderdaad cumulatie op, kennelijk omdat



Figuur 9. Cumulatie van een stof in twee gefingeerde voedselketens; ABC en DEF (voor de verklaring zie de tekst).

de stof in alle drie de soorten in relatief sterke mate cumuleert. De keten DEF toont een ander beeld. F cumuleert de stof in mindere mate dan E, bij voorbeeld omdat de biotransformatie of de excretie bij die soort efficiënter verloopt. Als gevolg daarvan treedt in deze keten nauwelijks cumulatie op.

Een voorbeeld van dit laatste model is de min of meer theoretische voedselketen plankton-vis-mens in geval van een stof die wèl in vissen cumuleert, maar niet in warmbloedige organismen, zoals voor diverse stoffen is aangetoond. De waarschijnlijkheid van cumulatie in voedselketens hangt dus sterk af van het vermogen de stof uit te scheiden. In het algemeen geldt, dat het vermogen tot biotransformatie bij koudbloedige dieren minder ontwikkeld is dan bij warmbloedige.

De toelichting op de voedselketenproblematiek is hiermee echter niet compleet. Een ander aspect waarop moet worden gelet, is het patroon van de voedselkeuze van de soorten die in een voedselketen voorkomen. Dikwijls wordt verondersteld, dat de mens aan het eind van de voedselketen staat en dus een even groot risico zou lopen bepaalde stoffen in zijn lichaam op te hopen als dieren die in de natuur aan het eind van zo n keten staan, zoals zeehonden en roofvogels. Het verschil is echter, dat deze dieren aan het eind van voedselketens staan waarin een hoge graad van specialisatie optreedt in de voedselkeuze. Volwassen zeehonden eten alleen vis; is die vis verontreinigd, dan krijgen de dieren de stof bij iedere voedselopname naar binnen. De mens heeft gewoonlijk een zeer gevarieerd menu en de kans is klein dat een bepaalde verontreinigende stof in alle voedselbestanddelen voorkomt. Naast het per soort bepaalde vermogen tot eliminatie van stoffen is de mate van specialisatie in de voedselkeuze dus een tweede factor die bepalend is voor de waarschijnlijkheid van cumulatie van stoffen in voedselketens.

3 Kwalitatieve aspecten van de toxische werking

Een vergiftiging manifesteert zich door ziekteverschijnselen of symptomen, variërend van beperkte lokale effecten tot complexe syndromen die kunnen resulteren in de dood van een organisme. Symptomen kunnen in principe in alle lichamelijke functies tot uiting komen, afhankelijk van de aard van de stof, de opnameroute, de duur van de blootstelling en vooral de grootte van de dosis. Vergiftigingen die binnen enkele uren of enkele dagen optreden na kortdurende blootstellingen aan relatief hoge doseringen, worden aangeduid als acute vergiftigingen. De vergiftigingen na langdurige blootstellingen aan relatief lage doseringen noemt men chronische vergiftigingen. Er wordt een aantal gradaties onderscheiden tussen de extremen acuut en chronisch, zoals subacuut en semi-chronisch. De symptomen bij acute vergiftiging door een bepaalde stof kunnen aanmerkelijk verschillen van de symptomen die optreden na chronische blootstelling. Enkele voorbeelden hiervan zijn weergegeven in tabel 1. Chronische vergiftigingen zijn in de regel irreversibel terwijl bij acute vergiftigingen dikwijls sprake is van een reversibele werking.

De toxische werking van stoffen wordt soms omschreven aan de hand van de belangrijkste symptomen, zoals irriterende stoffen, ademhalingsvergiften, zenuwvergiften, leververgiften, kankerverwekkende stoffen en stoffen die blijvende ontwikkelingsschade veroorzaken in het embryo tijdens de zwangerschap (teratogene stoffen). In sommige situaties is het mogelijk aan de hand van de vergiftigingsverschijnselen de hiervoor verantwoordelijke stof te herkennen. Dijkwijls echter zijn de symptomen niet

Tabel 1. Symptomen na acute en chronische vergiftiging van zoogdieren door enkele stoffen.

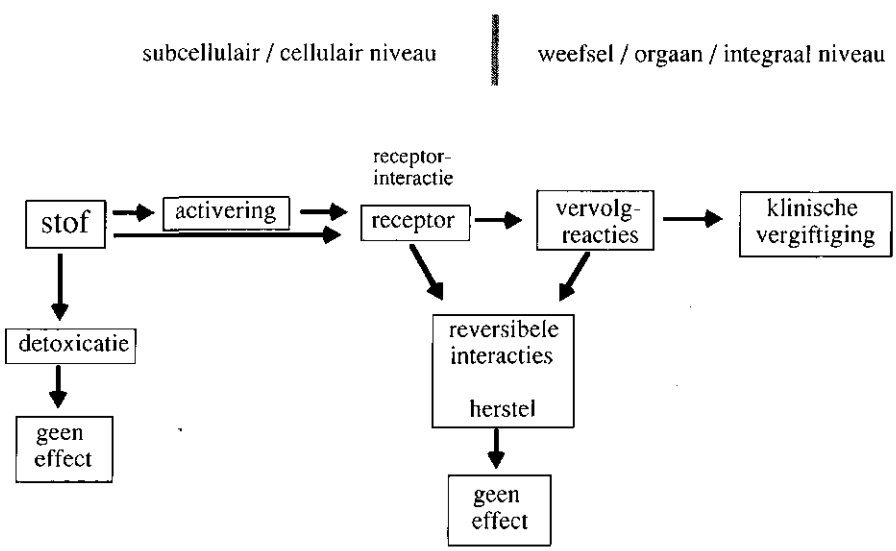
Stof	Dominerende vergiftigingssymptomen	
	acuut	chronisch
Ethanol	dronkenschap, coma	levercirrose, seniele dementie
Benzeen	dronkenschap, coma	leukemie
Arseentrioxide	darmstoornis, spierkramp	hyperpigmentatie, aantasting perifeer zenuwstelsel
Aflatoxine B_1	leverdegeneratie	leverkanker
Lood	koliek (buikkrampen)	anemie, verlammingen
PCB's	neurotoxische effecten en leverschade	voortplantingsstoornissen

specifiek voor een bepaalde stof. Symptomen van benauwdheid kunnen bij voorbeeld worden veroorzaakt door stoffen met een primair giftig effect op de ademhaling en door stoffen die in eerste instantie het zenuwstelsel aantasten.

3.1 Mechanisme van de vergiftiging

Aan alle vergiftigingen ligt een reactie tussen de giftige stof en een bepaalde lichaamseigen moleculaire structuur ten grondslag. De primaire beschadiging op moleculair niveau wordt de primaire of biochemische lesie genoemd. De receptor (de moleculaire structuur waarop de stof aangrijpt) wordt door de giftige stof of metaboliet veranderd. De verandering kan inhouden: de remming van één of meerdere enzymen, de blokkering of stimulering van membraanreceptoren die een rol spelen bij de regulering van de fysiologie van cellen en weefsels, of bij voorbeeld een mutatie in DNA.

De primaire lesie komt gewoonlijk tot stand op sub-cellulair of cellulair niveau. Wanneer de opgenomen dosis relatief klein is, kan de schade tot een klein aantal cellen beperkt blijven. Er blijven dan voldoende onaangetaste cellen over om de normale orgaanfunctie in stand te houden en de schade te herstellen. Indien een relatief groot aantal cellen wordt aangetast, zal het betreffende orgaan zijn functies niet meer normaal kunnen vervullen. Op dat moment zal de vergiftiging (toxische werking) zich gewoonlijk als een integraal, klinisch waarneembaar, ziekteproces bij het individu openbaren. Het vergiftigingsproces verplaatst zich dus successievelijk van het moleculaire niveau naar de hogere niveaus van biologische integratie in de volgorde sub-cellulair – cel – weefsel – orgaan – individu (figuur 10). Sterk toxische stoffen zijn vrijwel altijd stoffen die reageren met receptoren die sleutelfuncties vervullen in fysiologische processen.



Figuur 10. Schematische voorstelling van het mechanisme van de vergiftiging.

3.1.1 Zenuwstelsel en zenuw-spierfunctie

Een aantal stoffen veroorzaakt vergiftigingen waarvan het primaire aangrijpingspunt gelegen is in het zenuwstelsel of op de overgang van het zenuwstelsel naar bepaalde organen of weefsels, zoals de dwarsgestreepte spieren en de gladde spieren van het maagdarmkanaal. Globaal kunnen twee hoofdtypen van toxische werkingsmechanismen worden onderscheiden. Ten eerste een toxisch effect op de neurotransmissie, dat is de prikkeloverdracht van zenuw naar zenuw of van de zenuw naar een orgaan, en ten tweede een toxisch effect op de zenuwcellen zelf. Een goed voorbeeld van een effect op de neurotransmissie vormt de remming van het enzym acetylcholinesterase door onder andere organische fosforinsekticiden.

Wanneer het acetylcholinesterase wordt geremd, hoopt het acetylcholine zich op in de ruimten tussen de zenuwovergangen en de overgangen van zenuwen naar organen, de zogenaamde synapsen. Globaal genomen heeft dit de volgende consequenties:

1. in bepaalde delen van de hersenen wordt de prikkelgeleiding gestoord;
2. in het autonome zenuwstelsel – vooral in het parasympatische gedeelte – treedt een versterkte prikkelgeleiding op, waardoor de autonome functies een overreactie vertonen (onder andere sterke contractie van gladde spieren);
3. de prikkeloverdracht naar de dwarsgestreepte spieren wordt versterkt, hetgeen spoedig leidt tot een verminderde spierfunctie, daar deze spieren, in tegenstelling tot de gladde spieren, op het overmatige acetylcholineaanbod reageren met een afname in de prikkelgevoeligheid.

De belangrijkste integrale verschijnselen zijn psychische symptomen, hoofdpijn, krampen in het maagdarmkanaal, gevolgd door braken en diarree, speekselvloed, sterke transpiratie, bronchospasmen, vertraagde hartslag, vernauwing van de pupillen en verlammingsverschijnselen van de ademhalingsspieren. Deze vergiftigingen hebben niet zelden een fatale afloop.

Interessant is, dat de autonome verschijnselen symptomatisch kunnen worden behandeld met atropine, een alkaloïd dat voorkomt in de wolfskers (*Atropa belladonna*) en de doornappel (*Datura stramonium*). Atropine is een competitieve antagonist van acetylcholine en blokkeert de acetylcholinereceptor in de autonome organen, waardoor deze niet langer kwetsbaar zijn voor de overprikkeling.

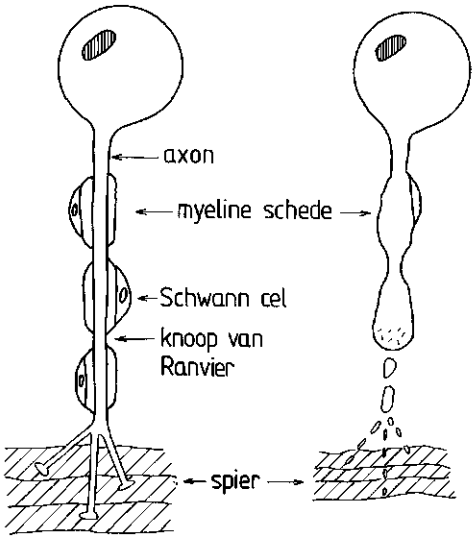
Effecten op de neurotransmissie zijn voornamelijk acuut van aard; ze worden veroorzaakt door kortdurende blootstelling aan relatief hoge concentraties van de betreffende chemicaliën.

De vergiftigingen die samenhangen met de selectieve verstoring van het ionentransport tijdens de prikkelgeleiding door de zenuw, zijn eveneens acuut van aard. Een stof als tetrodotoxine, dat voorkomt in de zeer giftige kogelvissen, veroorzaakt een blokkade van het natriumionentransport, waardoor de prikkelgeleiding volledig stagneert. DDT en sommige pyrethroïden (insekticiden) veroorzaken een verlengde influx van natriumionen, waardoor afwijkende actiepotentialen ontstaan, zoals repetitieve potentialen in de sensibele zenuwvezels.

Er zijn stoffen die een rechtstreekse degeneratieve invloed hebben op zenuwcellen. Deze vergiftigingen hebben meestal een chronisch verloop. Een voorbeeld hiervan is

de perifere, distale axonopathie met secundaire demyelinisatie, die wordt veroorzaakt door onder andere koolstofdisulfide, acrylamide en het 2,5-hexaandion (een endogeen gevormde actieve metaboliet van hexaan, zie figuur 6). Distale axonopathie wil zeggen dat de zenuwvezels vanaf de uiteinden worden aangetast. Demyelinisatie betekent degeneratie van de myelineschede die zich rondom bepaalde typen zenuwvezels bevindt. Een schema van dit effect is voor een motorische zenuw weergegeven in figuur 11. Het axon verliest door de degeneratieve veranderingen het contact met de spieren die daarna eveneens degeneratieverschijnselen gaat vertonen.

Er zijn verscheidene hypothesen opgesteld ter verklaring van dit effect. De waarschijnlijkste is, dat de genoemde stoffen de energiestofwisseling verstoren. De energievoorziening van de zenuwvezel is vooral afhankelijk van de glycolyse, waarvoor de enzymen aangevoerd worden vanuit het cellichaam. Bij remming van de glycolytische enzymen stagneert de aanvoer hiervan uiteraard in de eerste plaats in de verre uiteinden van de zenuwen. Dit verklaart ook dat lange zenuwen het eerst worden aangetast. Zowel koolstofdisulfide, acrylamide, als het 2,5-hexaandion remmen het enzym glyceraldehyde-3-fosfaat-dehydrogenase, dat een sleutelpositie inneemt in de glycolyse. De integrale vergiftiging begint met krachtverlies in de ledematen, in het geval van de hier besproken stoffen vooral in de benen, waardoor moeilijkheden bij het lopen ontstaan. Verder treedt pijn op in de spieren en ervaart men verschijnselen van gevoelsverlies in de uiterste delen van de ledematen. Ook kan het centrale zenuwstelsel worden aangetast. De vergiftigingen kunnen een fatale afloop hebben. Ook lood en methylkwik kunnen een degeneratieve invloed hebben op de zenuwvezels, vermoedelijk via een ander mechanisme dan hiervoor beschreven.



Figuur 11. Schematische weergave van degeneratieve veranderingen in een perifere zenuwvezel onder invloed van bepaalde neurotoxische stoffen. De linkerzijde representeert de normale situatie, de rechterzijde de aangetaste zenuw.

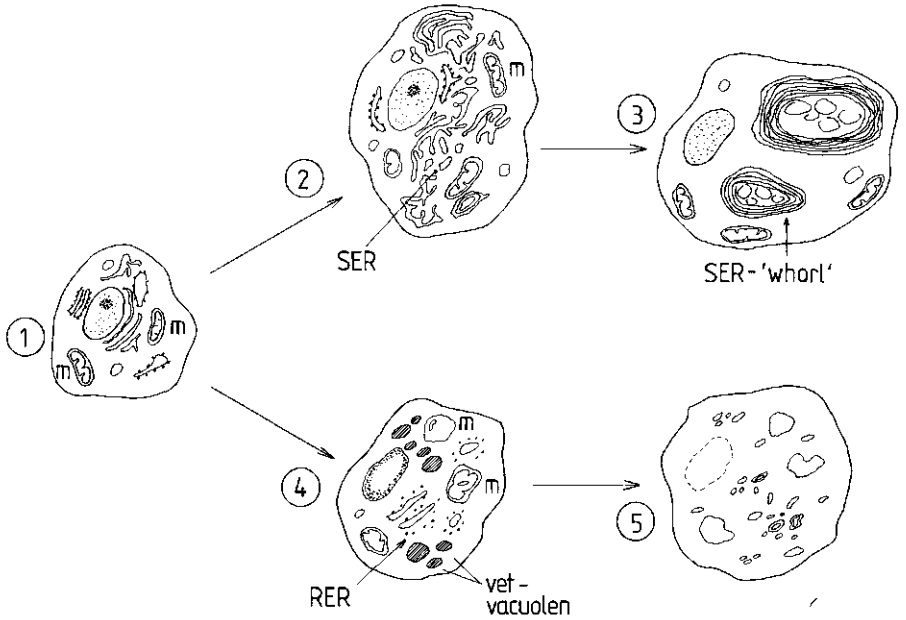
3.1.2 Lever en nieren

Lever en nieren zijn kwetsbaar gebleken voor een relatief groot aantal chemicaliën. De kwetsbaarheid kan ten dele worden verklaard uit hun positie in relatie tot de circulatie van de lichaamsvloeistoffen. Immers, de lever komt via de leverpoortader gemakkelijk in contact met stoffen die vanuit het maagdarmkanaal worden opgenomen en de nieren staan in verband met hun excretiefunctie in zeer nauw contact met het bloed en de stoffen die daarin kunnen voorkomen.

Er zijn stoffen die zeer ernstige acute leverschade kunnen induceren, zoals tetrachloorkoolstof, chloroform, paracetamol, dimethylnitrosamine en een aantal chloorkoolwaterstofverbindingen, waaronder het vermaarde tetrachloordibenzodioxine (TCDD). De schade gaat gepaard met levernecrose (celdood) en leververvetting (ophoping van triglyceriden in levercellen).

Bij een aantal zogenaamde hepatotoxische stoffen is intensief onderzoek gedaan naar de werkingsmechanismen. Eén der best onderzochte stoffen is de radicaalvormer tetrachloorkoolstof. De huidige hypothese is dat in de lever radicalen (moleculen met een ongepaard elektron en daardoor sterk reactief) worden gevormd die daarna peroxidatie van de lipiden veroorzaken in de membranen van de cel. Hierbij worden de mitochondriën aangetast en laten de ribosomen los van het endoplastisch reticulum (RER). Er zijn aanwijzingen dat het effect op het endoplasmatisch reticulum ten dele indirect is en het gevolg is van een storing in de ademhalingsprocessen en oxidatieve fosforyleringsprocessen in de mitochondriale membranen. De energieleverantie die nodig is voor de instandhouding van de functie en structuur van het endoplasmatisch reticulum, stagneert, de eiwitsynthese neemt sterk af, de cel verliest het vermogen tot uitscheiding van triglyceriden en er ontstaat een zogenaamde vettige degeneratie van de levercellen (figuur 12). Als zeer grote delen van de lever beschadigd zijn, treedt door het functieverlies van dit orgaan een zeer ernstige en dikwijls fatale vergiftiging op. Deze gaat gepaard met buikkrampen, algemene malaise, nierinsufficiëntie en aantasting van de hersenfunctie.

Minder ingrijpend, maar wel van grote toxicologische betekenis, is het verschijnsel van de inductie van biotransformatie-enzymen ('drug enzyme induction'). Een aantal enzymen in dat systeem, waaronder de enzymen van het MFO-('mixed function oxydase')-systeem, zoals P-448 en P-450 (de meest recente nomenclatuur benoemt deze enzymen als P-450IA1 en P-450IIB1) kunnen in sterke mate in hun activiteit worden gestimuleerd door een verscheidenheid van chloorkoolwaterstofverbindingen (onder andere DDT, hexachloorbenzeen, PCB's), polycyclische aromaten (onder andere methylcholantreen) en barbituraten (onder andere fenobarbital). Dit gaat gepaard met de extra aanmaak van enzymen in het zogenaamde gladde deel van het endoplasmatische reticulum (SER). De beïnvloede levercellen worden groter (levercelhypertrofie) en het totale levergewicht neemt toe. In het verleden is dit effect wel beschouwd als een proces van fysiologische aanpassing aan het aanbod van lichaamsvreemde stoffen. De huidige visie wijkt hiervan af, nu bekend is dat de inductie niet altijd zal bijdragen tot de detoxidatie van de inducerende en eventuele andere stoffen, maar soms de activering zal bevorderen. Ook inductie kan uiteindelijk gevolgd worden door degeneratie



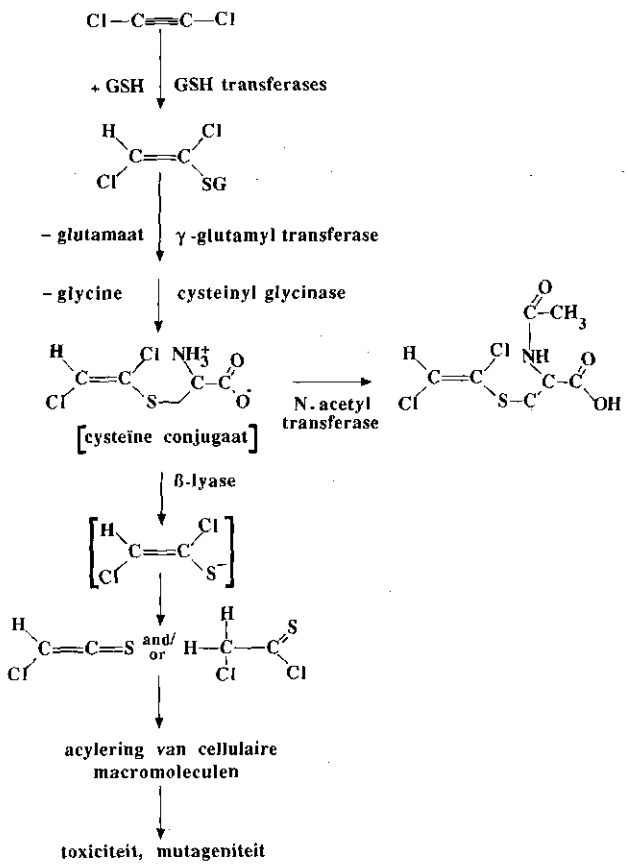
Figuur 12. Twee voorbeelden van hepatotoxische effecten van bepaalde stoffen op de lever, respectievelijk 1 – 2 – 3 pathologische levercelverandering onder invloed van bepaalde 'drug-enzyme' inducerende stoffen en 1 – 4 – 5, degeneratieve celschade onder invloed van bijvoorbeeld tetrachloorkoolstof, chloroform en paracetamol; (1) normale levercel, (2) geïnduceerde, vergrote (hypertrofische) levercel met sterk ontwikkeld glad endoplasmatisch reticulum (SER), (3) gedegenereerde cel met kluwens van glad endoplasmatisch reticulum (SER)-'whorl'), (4) primair gedegenereerde levercel met vetvacuolen, opvallende kenmerken zijn verder het loslaten van de ribosomen van het ruwe endoplasmatisch reticulum (RER), de zwelling van de mitochondriën (m) en de veranderde chromatineverdeling in de kern, (5) volledig gedegenereerde (necrotische) cel.

en sterfte van levercellen (figuur 12), maar in het algemeen vertoont deze vorm van leverschade een hogere mate van reversibiliteit dan die van de vettige degeneratie. Langdurige blootstelling van de lever aan bepaalde stoffen (de bekendste is ethanol) kan levercirrose veroorzaken. Er treedt bindweefselgroei op ten koste van de functionele levercellen. De capaciteit van de lever neemt daardoor sterk af.

Wanneer er sprake is van selectieve toxiciteit voor de nieren spreekt men van nefrotoxische stoffen. Bij vergiftigingen met anorganische kwikverbindingen is schade aan de nier het opvallendste effect. Er treedt op uitgebreide schaal necrose op van de cellen van de primaire tubuli, hetgeen gepaard kan gaan met verstoppingen van de niertubuli met afgestorven celmateriaal, waardoor de uitscheiding van de urine wordt verhinderd. Dit laatste kan bij het uiterst gevaarlijke gas arsine aanleiding kan geven tot een volledige obstructie, waardoor ook de urineproduktie volledig wordt geblokkeerd (anurie). Ook cadmiumzouten kunnen de functie van de tubuluscellen op ernstige wijze verstoren, waardoor de capaciteit van de nieren aanmerkelijk afneemt. De destijds in Japan waargenomen Itai-itai-ziekte, waarbij bij veel mensen degeneratieve

veranderingen aan het skelet werden geconstateerd na blootstelling aan onder andere cadmium, is zeer waarschijnlijk een secundair gevolg van een gestoorde nierfunctie. Andere nefrotoxische stoffen zijn bij voorbeeld het mycotoxine ochratoxine A, sommige loodverbindingen en een aantal halogeenkoolwaterstoffen, waaronder chloor- en broombenzenen en halogeenalkenen (bij voorbeeld de milieucontaminant hexachloorbutadieen).

De niertoxiciteit van de halogeenalkenen is de laatste jaren uitgebreid bestudeerd. Gevonden is, dat de selectieve toxiciteit van deze soort stoffen voor de nieren verband houdt met een orgaanspecifieke activering door biotransformatie-enzymen. In figuur 13 is als voorbeeld de activering van dichlooracetyleen in beeld gebracht. Dichlooracetyleen is een industriële contaminant, die onder alkalische omstandigheden vrij-



Figuur 13. Activering van de nefrotoxische stof dichlooracetyleen. Allereerst vindt een koppeling plaats aan het tripeptide glutathion. Vervolgens worden glutamaat en glycine enzymatisch afgesplitst waardoor het cysteïneconjugaat ontstaat. Dit wordt enerzijds geacetyleerd tot een mercaptuurzuur, dat als niet-toxische metaboliet in de urine wordt uitgescheiden. Door het ß-lyase wordt het conjugaat omgezet in een labiel intermediair produkt, dat snel overgaat in ofwel chloorthioketeen (aan de li-zijde) en/of chloorthioacetylchloride, die verantwoordelijk worden geacht voor de toxische werking (Kanhai et al. 1989. Chem. Res. Toxicol. 2: 51).

komt als afbraakprodukt van tri- en tetrachloorethyleen. Het sleutelenzym in de reactieketen is het β-lyase, dat vooral in de nieren een hoge activiteit vertoont. Het voorbeeld demonstreert ook, dat een reactie met glutathion-transferase niet steeds leidt tot detoxicatie, maar ook kan uitmonden in activering.

3.1.3 Cellulaire ademhaling, zuurstoftransport en oxidatieve fosforylering

Een aantal stoffen remt de ademhaling op cellulair niveau, waaronder de gevreesde vergiften cyaanwaterstof (blauwzuur) en zwavelwaterstof. Beide stoffen reageren preferent met het laatste enzym in de cellulaire ademhalingsketen, het cytochroomoxidase. Door de binding van cyaanwaterstof of zwavelwaterstof aan de ferrivorm van dit enzym behoudt het ijzeratoom zijn geoxideerde vorm en wordt de elektronenoverdracht vanuit de keten naar moleculaire zuurstof geblokkeerd. Bij blootstelling aan hoge concentraties kan de vergiftiging een zeer accuut verloop hebben. Opvallende symptomen zijn onder andere misselijkheid, braken, een snelle en diepe ademhaling, stuiptrekkingen, coma en soms zeer snel ademstilstand.

Het transport van zuurstof door het bloed kan eveneens op selectieve wijze door enkele specifiek werkende stoffen worden geremd. Het bekendste is ongetwijfeld het koolmonoxyde. Dit gas gaat, evenals zuurstof, binding aan met hemoglobine, waarbij de bindingsaffiniteit van koolmonoxyde circa 200 maal groter is dan die van zuurstof. Ook bij een relatief lage concentratie van koolmonoxyde in de lucht in verhouding tot zuurstof, kan een aanzienlijke fractie van het hemoglobine worden geblokkeerd. Bij acute blootstelling aan hoge concentraties zijn de belangrijkste symptomen misselijkheid, zwaktegevoel, stuiptrekkingen, hartkloppingen en depressie van de ademhaling. Langdurige blootstelling kan leiden tot chronische effecten, zoals hoofdpijn, vermoeidheid en stoornissen in de hartvaten.

Bij een ander type reactie met hemoglobine wordt ferrihemoglobine gevormd door oxidatie van het ferroatoom. Bekende ferrihemoglobinevormers zijn nitriet, aminofenolen en nitroverbindingen, zoals het trinitrotolueen (TNT). Ferrihemoglobine mist bindingsaffiniteit voor zuurstof en wanneer een relatief grote fractie van het hemoglobine in ferrihemoglobine is omgezet, ontstaan dezelfde soort vergiftigingsverschijnselen als bij acute vergiftiging door koolmonoxyde. In de bloedlichaampjes komt het enzym ferrihemoglobinereductase voor dat het ferrihemoglobine regenereert tot hemoglobine.

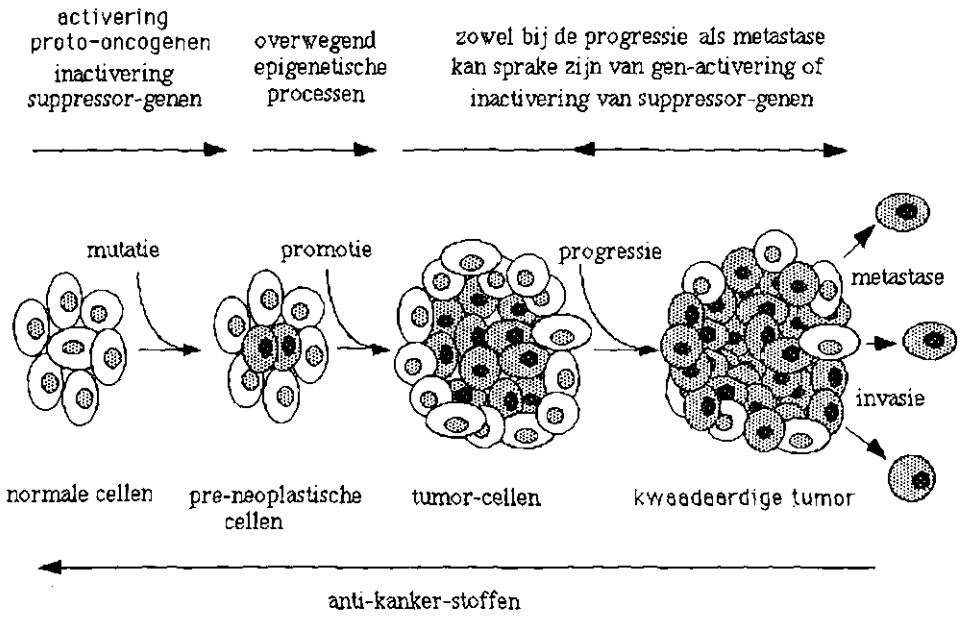
De oxidatieve fosforylering vindt plaats in de mitochondriën. Bij dit proces wordt de energie die vrijkomt bij de cellulaire ademhaling, vastgelegd in chemische vorm en wel voornamelijk als adenosinetrifosfaat (ATP). Sommige stoffen blokkeren de vorming van ATP. Men spreekt dan van ontkoppelaars van de oxidatieve fosforylering. Voorbeelden zijn de chemische bestrijdingsmiddelen dinitro-ortho-cresol (DNOC) en pentachloorfenol. De energiestofwisseling wordt bij vergiftiging met deze stoffen gestoord. De symptomen zijn onder andere misselijkheid, heftige transpiratie, koorts en ademhalingsmoeilijkheden. Acute vergiftigingen hebben vaak een fatale afloop.

3.1.4 *Chemische carcinogenese*

Dat chemische stoffen kanker kunnen veroorzaken, is nadrukkelijk komen vast te staan bij ervaringen in het arbeidsmilieu van de chemische industrie. Deze ervaringen stammen al uit de negentiende eeuw, toen bleek dat bij werknemers in de kleurstofindustrie in Duitsland blaaskanker voorkwam als gevolg van blootstelling aan stoffen als 2-nafthylamine en benzidine. Inmiddels is van enkele tientallen stoffen bekend dat ze beroepskanker veroorzaken, waartoe behalve de reeds genoemde stoffen ook arseen- en chroomverbindingen, vinylchloride, bischloormethylether en asbest behoren. Verder is gebleken, dat bepaalde geneesmiddelen kankerverwekkend kunnen zijn. Bekende voorbeelden zijn diethylstilbestrol, cyclofosfamide en fenacetine. In de meeste gevallen zijn de kankerverwekkende eigenschappen van deze stoffen bevestigd in experimenten met proefdieren.

Er zijn aanwijzingen dat chemische stoffen ook buiten de beroeps- en medische sfeer een rol kunnen spelen bij het ontstaan van de ziekte. Stoffen die als zodanig zijn geïdentificeerd, zijn onder andere aflatoxine, nitrosaminen, diverse componenten uit tabaksrook en produkten die uit aminozuren ontstaan bij de verhitting van eiwithoudende voedingsmiddelen, zoals vlees.

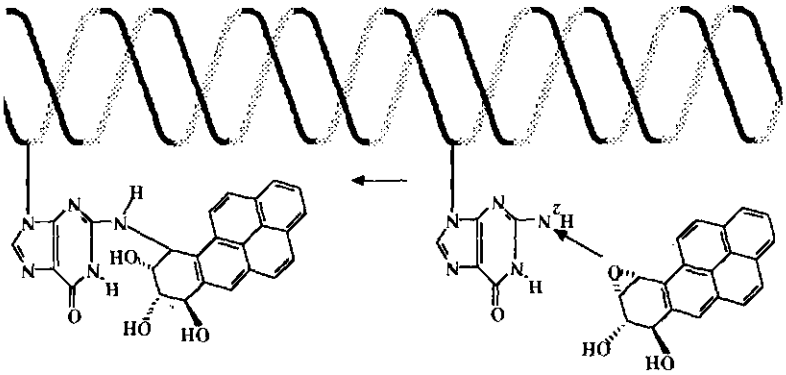
Het mechanistisch denken over het ontstaan van kanker onder invloed van chemische milieufactoren wordt thans voornamelijk bepaald door de zogenaamde somatische mutatietheorie. Deze theorie is samengevat in figuur 14. Op grond van experimenteel onderzoek kan worden geconcludeerd, dat normale lichaamscellen onder invloed



Figuur 14. Schematische voorstelling van de chemische carcinogenese op basis van de somatische mutatietheorie (voor de toelichting zie de tekst).

van een opeenvolging van genetische mutaties kunnen transformeren tot potentiële kankercellen. Deze mutaties kunnen door bepaalde chemische stoffen worden veroorzaakt. Men spreekt in dit verband van initiatoren. Gevonden is dat initiërende carcinogene stoffen alkyleringsreacties veroorzaken in de basen van DNA en RNA (figuur 15). Als gevolg hiervan kan bij de replicatie van DNA en RNA een afwijkende samenstelling ontstaan in de basenvolgorde, waardoor de genetische code verandert. Gebeurt dit in genen die normaliter een essentiële functie vervullen bij de regulatie van de celvermeerdering en celdifferentiatie, dan kan het resultaat zijn, dat de expressie van deze genen zodanig wordt ontregeld dat er kanker ontstaat. De normale groei- en differentiatiegenen noemt men in dit verband proto-oncogenen, de gemuteerde genen worden aangeduid als oncogenen. Behalve door mutaties in de basen (zogenoemde puntmutaties) kunnen proto-oncogenen ook geactiveerd worden tot oncogenen via chromosomale translokatie en genamplificatie. Er zijn ook genen die oncogenen onder controle houden (anti-oncogenen of suppressorgenen). Mutaties in dergelijke genen kunnen er eveneens toe leiden, dat de groei en differentiatie van weefsels wordt ontregeld. De getransformeerde cel manifesteert zich als een kwaadaardig celtype als de initiatiefase wordt gevolgd door respectievelijk een promotie- en een progressiefase.

Promotoren zijn stoffen, die bevorderen dat geïnitieerde cellen (pre-neoplastische cellen) transformeren tot kankercellen. Dit betekent in feite, dat de genetische verandering (mutatie van proto-oncogen tot oncogen) fenotypisch tot expressie komt. Er zijn diverse factoren bekend die als tumorpromotor kunnen fungeren, waaronder bacteriële en virale infecties, hormonen, endogene groeifactoren en chemische stoffen. Een van de mechanismen via welke stoffen als promotor werken is remming van de zogenaamde intercellulaire communicatie. Cellen communiceren onderling (uitwisseling nutriënten, ionen en andere produkten). Kennelijk bevordert de isolatie ten opzichte van omringende cellen de transformatie tot kankercel. Progressie wil zeggen, dat tumoren versneld gaan groeien. Hierna kunnen tumoren metastaseren (uitzaaien) en invasief gedrag vertonen, dat wil zeggen een destructieve invloed uitoefenen op gezon-



Figuur 15. Schematische voorstelling van zogenaamde adductvorming. Het betreft hier een alkyleringsreactie van één van de reactieve metabolieten van benz[a]pyreen met het N-2 stikstofatoom van de DNA-base guanine. Dit soort adducten is zowel in proefdieren als in menselijke weefsels aangetoond.

de weefsels. Men gaat er tot dusver van uit dat het proces van tumorpromotie meestal niet via een genetisch mechanisme tot stand komt (ofschoon inmiddels wel bekend is, dat remming van de intercellulaire communicatie geïnduceerd kan worden door bepaalde genprodukten). Bij progressie en metastasering spelen genetische factoren zeer waarschijnlijk wel een rol. Het kan dus niet uitgesloten worden geacht, dat er stoffen zijn die mutaties veroorzaken, waardoor progressie- en/of metastasegenen actief worden.

Van een aantal stoffen is aangetoond dat ze zowel initiërende eigenschappen als promotoreigenschappen hebben, terwijl daarnaast stoffen voorkomen die uitsluitend of althans overwegend over één der beide eigenschappen beschikken. Volledige carcinogenen zijn bij voorbeeld sommige nitrosaminen, aflatoxine en bepaalde aromatische aminen. TCDD (dioxine) en een aantal componenten in tabaksrook zijn vooral promotorstoffen. Het beeld wordt verder gecompliceerd door co-carcinogene en anticarcinogene stoffen, die niet direct van invloed zijn op het transformatieproces, maar wel het manifest worden van de ziekte beïnvloeden. Als co-carcinogenen zijn onder andere immunosuppressieve stoffen werkzaam die het immuunsysteem onderdrukken en daarmee de weerstand van het lichaam tegen de overleving van 'vreemde' (bij voorbeeld door mutaties getransformeerde) celtypen doen afnemen. Aangetoond is, dat er ook stoffen zijn die het ontstaan of de ontwikkeling van bepaalde vormen van kanker kunnen remmen. Voorbeelden van dergelijke stoffen zijn weergegeven in tabel 2. Op-

Tabel 2. In dierexperimenteel onderzoek (rat en/of muis) geïdentificeerde anticarcinogene eigenschappen van een aantal stofgroepen en stoffen.

Stof	Voorkomen	Resultaat
Indolen (o.a. indo-3-acetronitril, indol-3-carbinol)	crucifere groenten	– o.a. remming incidentie van door benz[a]pyreen geïnduceerde voormaagtumoren en long-adenomen – remming incidentie van door DMBA[a] geïnduceerde mammatumoren
Aromatische isothiocyanaten (o.a. benzylisothiocyanaat)	crucifere groenen	– remming voormaag (B[a]P) en mammatumoren (DMBA)
Sterolen (β-sitosterol)	groenten, fruit	– remming colonkankerincidentie (N-nitrosomethylureum)
Retinoïden (natuurlijke vitamine-A-analogen) Niet alle retinoïden zijn actief	zuivelprodukten	– toegevoegd aan basisdieet, remming incidentie blaastumoren – remming incidentie mammatumoren (DMBA)
Proteaseremmers	peulvruchten, granen	– remming incidentie lever, mama- en huidtumoren
BHA (synthetische anti-oxidant, o.a. toegevoegd aan oliën en vetten)		– remming incidentie long-, voormaag-, huid- en mammatumoren

a. DMBA = 7,12 dimethylbenz[a]anthraceen

vallend is, dat vooral groenten en fruit, en in het bijzonder crucifere groenten (koolsoorten, broccoli, spruitjes e.d.) anti-kankerstoffen bevatten. Hieronder zijn stoffen die de endogene vorming van kankerverwekkende metabolieten uit andere stoffen kunnen blokkeren, bij voorbeeld vitamine C, dat de vorming van nitrosaminen of nitrosamiden uit nitriet en secundaire aminen c.q. amiden remt (figuur 6). In andere gevallen berust de anti-kankerwerking op een beïnvloeding van de biotransformatie-enzymen, hetzij omdat de endogene vorming van kankerverwekkende metabolieten wordt geremd (bij voorbeeld door remming van bepaalde iso-enzymen van cytochroom-P-450) of omdat sprake is van een verhoogde snelheid, waarin dergelijke metabolieten worden gedetoxiceerd. Benzylisothiocyanaat en indolverbindingen uit kool induceren conjugatie-enzymen, waaronder glutathion-transferasen. De koppeling van glutathion leidt meestal tot detoxicatie. Er zijn echter uitzonderingen (figuur 13).

Dit waren slechts enkele voorbeelden van toxische werkingsmechanismen. Het zou mogelijk zijn meer voorbeelden te geven van de toxische werking op andere orgaansystemen en functies zoals de huid, het maagdarmstelsel, de endocriene organen, de voortplanting en het immuunsysteem. Hiervoor wordt verwezen naar de algemene toxicologische literatuur.

3.2 Relatie tussen structuur en werking

De primaire toxische lesie wordt veroorzaakt door een reactie op moleculair niveau tussen een lichaamsvreemde stof en lichaamseigen moleculen. Deze reactie wordt bepaald door de eigenschappen van de beide reagerende componenten, zoals die voortkomen uit hun chemische structuur. De vraag is derhalve interessant in hoeverre de toxische potentie(s) van een stof kan leiden tot een herkenning van riskante stoffen en tot de ontwikkeling van een chemische technologie, waarbij de synthese van riskante structuren wordt voorkomen. Daarnaast verschaft inzicht in de relatie tussen structuur en werking de mogelijkheid om in die gevallen waar een bepaalde biologische werking in toxische of andere zin wenselijk wordt geacht (bij voorbeeld bij de ontwikkeling van geneesmiddelen en pesticiden), structuren te ontwikkelen waarbij die werking met grotere effectiviteit en selectiviteit kan worden gerealiseerd. Het is dan ook begrijpelijk dat juist in het farmaceutisch en farmacologisch onderzoek hoge prioriteit wordt gegeven aan de relatie tussen structuur en werking. Voor toxische stoffen kunnen inmiddels enkele belangrijke structurele kenmerken worden onderscheiden. Op grond hiervan is een globale indeling van vergiften mogelijk.

3.2.1 Alkylerende stoffen

Alkylerende stoffen zijn organische stoffen met een zodanige elektronenverdeling in de moleculen, dat één of meerdere koolstofatomen positief geladen zijn. Men spreekt in dit verband wel van carboniumionen of carbokationen. Het relatieve elektronentekort van de betreffende chemische groep in het molecuul maakt het molecuul elektrofiel, dat wil zeggen het zal preferent reageren met moleculaire structuren met een relatief overschot aan elektronen, zogenaamde nucleofiele groepen. Nucleofiele groe-

pen komen frequent voor in levende organismen, bij voorbeeld de carboxyl-, amino- en iminogroepen in eiwitten en nucleïnezuren. Veel alkylerende stoffen zijn sterk reactief en daardoor weinig selectief in hun toxische werking. Ze reageren onder andere met de huid en slijmvliezen (irriterende en blaartrekkende werking), met tal van enzymen en membranen, waardoor ze een sterk remmend effect kunnen hebben op de celdeling, alsmede met de nucleïnezuren RNA en DNA. Als gevolg van deze laatste eigenschap zijn alkylerende stoffen dikwijls mutageen en soms carcinogeen (figuur 15).

Belangrijk is, dat (zoals eerder vermeld) tijdens de biotransformatie uit niet-alkylerende stoffen in bepaalde organen alkylerende metabolieten kunnen worden gevormd. Transformatie tot alkylerende metabolieten vindt onder andere plaats bij vinylchloride, sommige nitrosaminen, benz[a]pyreen en aflatoxine B_1. De werking van dit soort, indirect werkende, stoffen is tamelijk selectief, daar de werking uitsluitend tot uiting komt op de plaats waar de metaboliet met alkylerende eigenschappen wordt gevormd. Direct werkzame alkylerende stoffen zijn bij voorbeeld methylbromide, stikstofmosterd en β-propriolacton.

De alkylerende potentie van een stof laat zich, zeker voor direct alkylerende stoffen, uit de moleculaire structuur afleiden. Voor de indirect werkende is de situatie gecompliceerder, daar in dat geval inzicht nodig is in de wijze waarop de stof via de biotransformatie in zijn structuur wordt veranderd.

3.2.2 Radicalen en radicaalvormers

Radicalen zijn stoffen waarvan de moleculen een ongepaard elektron bevatten. Hierdoor zijn ze sterk reactief. Radicalen kunnen kettingreacties induceren in onder andere onverzadigde vetzuren in de lipidelaag van membranen (peroxidatie van lipiden). Hierdoor treedt membraanschade op. Bekende radicaalvormende stoffen zijn chloroform en het in paragraaf 3.1.2 bij de behandeling van de invloed van toxische stoffen op de lever besproken tetrachloorkoolstof.

In het lichaam ontstaan spontaan radicalen uit onder andere zuurstof, waaronder superoxide-, hydroxyl- en peroxylradicalen. Ook deze radicalen kunnen membraanschade door peroxidatie veroorzaken. Van een aantal stoffen is bekend, dat ze dit soort endogene radicalen kunnen doen ontstaan, bij voorbeeld het herbicide paraquat. De longschade die deze stof kan veroorzaken is dus zeer waarschijnlijk het gevolg van een radicaalmechanisme. Dit geldt ook voor de pijnstiller paracetamol. Deze stof is hepatotoxisch. Ze wordt via biotransformatie omgezet in een semi-chinonradicaal, terwijl zeer waarschijnlijk tevens superoxide- en peroxylradicalen ontstaan.

De vorming van radicalen door chemische stoffen kan thans nog niet in alle gevallen uit de chemische structuur worden voorspeld. Men mag echter aannemen dat met de toenemende kennis van de mechanismen van biotransformatie en de moleculair fysische eigenschappen van stoffen binnen niet al te lange tijd een stadium wordt bereikt, waarop men de waarschijnlijkheid van radicaalvorming uit de structuur van stoffen kan bepalen.

3.2.3 Metaalkationen

Metaalkationen zijn reactief op grond van hun positieve ladingseigenschappen. Ze binden zich gemakkelijk aan bepaalde nucleofiele groepen, in het bijzonder sulfhydrylgroepen, die functioneel voorkomen op de actieve plaatsen van een reeks van enzymen. Zowel lood-, cadmium- als kwikzouten remmen de activiteit van metabool sterk actieve cellen en zijn bij voorbeeld alle toxisch voor de nieren, waar met name schade optreedt in de cellen van de primaire tubuli. Er zijn ook verschillen in toxiciteit, die ten dele berusten op een verschillend lot van de metalen in het lichaam als gevolg van verschillen in ladingseigenschappen en molecuulgrootte.

3.2.4 Organische fosforesters

Deze groep omvat een groot aantal stoffen die onder andere worden toegepast als insekticiden, veterinaire geneesmiddelen en weekmakers (in plastics en minerale oliën). Organische fosforesters zijn zonder uitzondering specifieke remmers van het neurotransmissie-enzym acetylcholinesterase (zie paragraaf 3.1.1). Het actieve deel van dit enzym, de zogenaamde anionische groep, wordt selectief covalent gebonden door het positief geladen fosforatoom. Een aantal vertegenwoordigers van de groep heeft bovendien een degeneratieve werking op het zenuwstelsel, zoals de industriële hulpstof tri-ortho-cresylfosfaat (TOCP). De structurele eigenschappen die bepalend zijn voor deze neurotoxische werking, zijn thans nog onvoldoende bekend.

3.2.5 Oplosmiddelen en inerte gassen

Van dit soort stoffen kan de toxische werking ten dele worden voorspeld. Het voorspelbare deel betreft een narcotisch effect op het zenuwstelsel. Dit effect berust op een verstoring van de fysische gesteldheid van de vloeistoffase in de zenuwvezels, waardoor de snelheid van de prikkelgeleiding afneemt. Deze werking verklaart de vroegere en/of huidige toepassing van stoffen als chloroform, diethylether en halothaan bij de narcose tijdens operaties. De dampspanning waarbij narcotische effecten optreden, ligt voor alkanen, alifatische halogeenkoolwaterstoffen, aromatische koolwaterstoffen en ethers globaal bij dezelfde waarde van verzadiging.

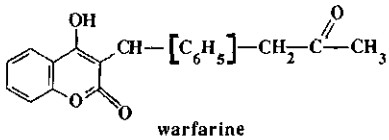
Ook in het aquatische milieu ligt de narcotische werking van dergelijke stoffen voor bij voorbeeld vissen bij onderling min of meer gelijke waarden van verzadiging. Voor lagere alifatische en aromatische halogeenkoolwaterstoffen, kan de letale toxiciteit bij vissen worden beschreven op grond van fysisch-chemische parameters, zoals de lipofiliteit, de dissociatieconstante en sterische variabelen. De lipofiliteit, meestal uitgedrukt in de n-octanol/water-verdelingscoëfficiënt, vormt in dit verband de belangrijkste parameter. De acute toxiciteit voor waterorganismen van de meeste lipofiele stoffen kan in kwantitatieve zin worden beschreven als functie van relatief simpele fysisch-chemische variabelen (zogenoemde QSAR's = quantitative structure activity relationships, zie hoofdstuk 4). Waarschijnlijk berust de letaliteit op een (aspecifiek) verstorend effect op membraanfuncties.

Oplosmiddelen kunnen bij de mens en andere organismen naast de narcotische werking tal van andere werkingen hebben (bij voorbeeld beenmergdepressie in het geval van benzeen, hepatotoxiciteit bij chloroform en carcinogeniteit bij vinylchloride).

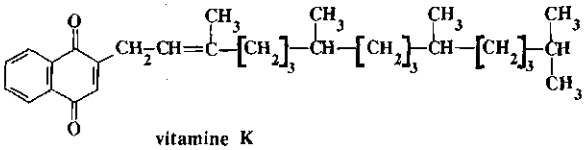
3.2.6 Stoffen die structuuranalogie hebben met lichaamseigen metabolieten

Onder lichaamseigen metabolieten worden hier verstaan de intermediaire produkten in de stofwisseling: vitaminen, hormonen, neurotransmitterstoffen, co-enzymen en dergelijke. Structuurverwantschap van een 'vreemde stof' met één van deze metabolieten kan gepaard gaan met een zelfde soort werking of met een remmende of blokkeren-

(1)

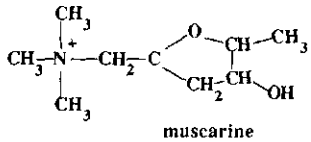


warfarine

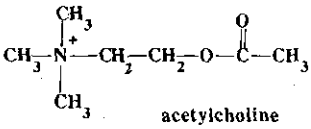


vitamine K

(2)

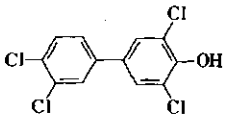


muscarine

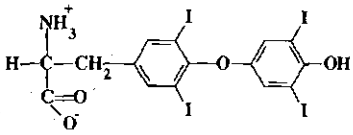


acetylcholine

(3)



4-hydroxy-3',4',3,5-TCB



L - Thyroxine

Figuur 16. Drie voorbeelden van structuuranalogie (voor de toelichting zie de tekst).

de werking van de fysiologische processen waarin de metabolieten functioneren. De toxicologische consequenties van structuuranalogie kunnen aan de hand van tal van voorbeelden worden geïllustreerd.

Muscarine, een stof die in verschillende giftige paddestoelen (onder andere van de genera *Amanita, Inocybe* en *Psylocybe*) voorkomt, imiteert de werking van de neurotransmitter acetylcholine in het autonome zenuwstelsel. Reeds bij een oppervlakkige vergelijking van de structuur van deze twee stoffen (figuur 16) is de verwantschap duidelijk. De analoge structuur heeft kennelijk tot gevolg dat het muscarine effectief reageert met de acetylchlolinereceptor. Meestal echter werkt structurele verwantschap blokkerend. De stof treedt wel in de plaats van de metaboliet, maar is niet effectief. Atropine, besproken bij de toxische werking van stoffen op het zenuwstelsel (paragraaf 3.1.1), bindt zich wel met de receptor maar stimuleert die niet. Het in figuur 16 getoonde bestrijdingsmiddel warfarine antagoneert vitamine K, dat een sleutelpositie vervult in het bloedstollingsproces. Het bloedstollingsmechanisme wordt verstoord en er ontstaan inwendige bloedingen. Warfarine en andere zogenaamde anti-coagulantia worden toegepast bij de bestrijding van ratten en muizen. De meest toxische vertegenwoordigers van de PCB's (polychloorbifenylen) worden omgezet in metabolieten, die een verstorend effect hebben op onder andere de functie van het schildklierhormoon. Ook hier is de structuurverwantschap duidelijk (figuur 16). Klassiek is ook het voorbeeld van het fluorazijnzuur, dat eveneens als bestrijdingsmiddel voor knaagdieren wordt gebruikt en van nature voorkomt in planten (onder andere de zogenaamde gifblaar, *Dichapetalum cymosum*, in Zuid-Afrika). Fluorazijnzuur neemt in de citroenzuurcyclus de plaats in van de metaboliet azijnzuur. Het wordt ingebouwd in citroenzuur waarbij fluorcitroenzuur ontstaat. Als gevolg hiervan blokkeert de cyclus. Men spreekt in dit verband wel van letale synthese. Voor meer voorbeelden zij verwezen naar de literatuur.

Het spreekt vanzelf dat de analyse van dit soort werkingsmogelijkheden aan de hand van de beoordeling van de chemische structuur van een stof aanmerkelijk gecompliceerder is dan de analyse van een mogelijke alkylerende werking. Naarmate meer bekend wordt over de structuur van de receptoren in fysiologische processen, zal wellicht het moment komen waarop men chemische structuren efficiënt kan toetsen op de belangrijkste interactiemogelijkheden met vitale levensprocessen. Inzicht in de betekenis van structuurverwantschap met biologische 'sleutelmoleculen' wordt inmiddels op ruime schaal toegepast bij de ontwikkeling van biologisch actieve stoffen zoals bestrijdingsmiddelen en geneesmiddelen.

3.3 Combinatiewerking van toxische stoffen

Tot dusver is bij de bespreking van de toxische werking steeds uitgegaan van de werking per individuele stof. Dit is realistisch, omdat vergiftigingen dikwijls het gevolg zijn van blootstelling aan één enkele stof. Het komt echter ook voor, dat de mens en andere organismen gelijktijdig aan meerdere stoffen worden blootgesteld. Een belangrijke vraag is dan of hierdoor een vergroot risico ontstaat, bij voorbeeld doordat de stoffen elkaars werking wederkerig of eenzijdig versterken.

Bij gecombineerde blootstelling is in de meeste gevallen ofwel sprake van een onafhankelijke werking van de betrokken stoffen ofwel van additie in de werking. Versterking in de zin van een combinatie sterkere werkzaamheid dan men op grond van een beschouwing van de afzonderlijke werkingen zou veronderstellen, is relatief zeldzaam.

Bij een onafhankelijke werking zullen na blootstelling aan werkzame doseringen de symptomen van vergiftiging naast elkaar kunnen optreden. Een persoon die bij voorbeeld gedurende een bepaalde periode werkzame doseringen binnenkrijgt van zowel lood als tetrachloorkoolstof, een situatie die vroeger in het schildersvak voorkwam, krijgt te maken met zowel symptomen van loodvergiftiging (bij voorbeeld verlammingsverschijnselen in de handen) als symptomen van tetrachloorkoolstofvergiftiging (degeneratieve leverschade met tal van secundaire gevolgen voor de lichamelijke conditie).

Bij blootstelling aan niet-werkzame doseringen van deze stoffen zal ook de combinatie onwerkzaam zijn, omdat de stoffen een verschillend werkingsmechanisme bezitten. De één kan de ander niet aanvullen tot een werkzame dosis. Dit laatste is wel mogelijk bij combinaties van stoffen met een identiek werkingsmechanisme. Wanneer een gebruiker van chemische bestrijdingsmiddelen in de landbouw gelijktijdig te maken krijgt met verschillende vertegenwoordigers van de groep van de organische fosforesters, bij voorbeeld een combinatie van parathion en azinfosmethyl, is extra voorzichtigheid geboden. Beide remmen, zoals in paragraaf 3.1.1 werd toegelicht, het enzym acetylcholinesterase. Ook als van ieder van beide stoffen een niet-werkzame hoeveelheid wordt opgenomen, kan dit toch resulteren in een vergiftiging. Hier is dus duidelijk sprake van een optelling (summatie) van het toxisch effect. Men spreekt dan van een additieve werking. Dit gaat ook op voor de narcotische werking van vluchtige oplosmiddelen en de irriterende werking op slijmvliezen van bepaalde prikkelende gassen (onder andere chloor, nitreuze dampen).

Wederzijdse of eenzijdige versterking van de werking bij gecombineerde blootstelling komt wel degelijk voor maar is zeldzaam. Deze vorm van samenwerking wordt synergisme genoemd. Ook hanteert men de term potentiëring voor dit fenomeen. Een aantal jaren geleden traden onverwachts ernstige vergiftigingen op bij mensen die bij de toepassing werden blootgesteld aan het normaliter niet zo giftige bestrijdingsmiddel malathion. Bij nader onderzoek bleek dat een verontreiniging van het produkt met het isomeer isomalathion voor de onverwacht hogere giftigheid van malathion verantwoordelijk was, omdat het de ontgifting van malathion in het lichaam remt.

Een ander voorbeeld van synergisme vormt het verschijnsel van de zogenaamde alcoholintolerantie na blootstelling aan bepaalde stoffen, waaronder bepaalde alkyldithiocarbamaten, die als fungiciden worden gebruikt in de land- en tuinbouw (onder andere thiram en ziram). Mensen die aan relatief hoge doseringen zijn blootgesteld, ervaren, wanneer ze daarna alcohol gebruiken, een aantal vergiftigingsverschijnselen waaronder een hittegevoel in het gezicht, een verhoogde pols- en ademfrequentie en daling van de bloeddruk. Deze verschijnselen worden bij blootstelling aan de individuele stoffen nimmer waargenomen. Het gaat dus om een interactie. Vroeger werd aangenomen dat een verstoring van de biotransformatie van alcohol, met als gevolg een ophoping van aceetaldehyde, voor deze vorm van synergisme verantwoordelijk

was. Toediening van aceetaldehyde alleen leidt echter niet tot dezelfde symptomen. Het werkingsmechanisme is tot dusver niet opgehelderd.

Een interessant voorbeeld van synergisme vormt de verhoogde kankerincidentie na gecombineerde blootstelling op lange termijn van de mens aan tabaksrook en bepaalde vormen van asbest.

Gecombineerde blootstelling kan ook resulteren in antagonisme, dat wil zeggen dat de toxische werking geringer is dan men op grond van de werking van de stoffen afzonderlijk zou verwachten. Simultane toediening van metalen zoals kwik en lood met zogenaamde chelaatvormers vermindert de giftigheid van de metalen. Chelaatvormers zijn stoffen die metaalionen kunnen binden. Het gevolg is dat minder metaalionen terecht komen op de receptoren waar het toxisch effect tot stand komt. Chelaatvormers als EDTA (ethyleen-diaminetetra-azijnzuur) en dimercaprol worden wel toegepast bij de therapie van metaalvergiftigingen.

Sommige stoffen die de biotransformatie-enzymen induceren tot hogere activiteit, kunnen behalve een synergistische werking (zoals bij malathion-isomalathion) ook een antagonistische werking hebben wanneer de detoxicatie wordt bevorderd. Zo kan na voorafgaande blootstelling aan bepaalde slaapmiddelen (in het bijzonder barbituraten) de gevoeligheid voor bepaalde medicijnen en bestrijdingsmiddelen afnemen.

Een ander voorbeeld van antagonisme vormt de beschermende werking van nitriet bij vergiftiging door blauwzuur (cyaanwaterstof). Het blauwzuur remt de cellulaire ademhaling via binding aan het driewaardige ijzeratoom in het enzym cytochroomoxidase. Nitriet veroorzaakt ferrihemoglobinemie (zie paragraaf 3.1.3). Ook het ferrihemoglobine bindt blauwzuur. Dit zal er toe leiden dat het cytochroomoxidase enigszins wordt ontlast. Bij blauwzuurvergiftigingen wordt therapeutisch van deze werking gebruik gemaakt. Het spreekt vanzelf dat hierbij een milde vorm van ferrihemoglobine wordt geïnduceerd, die geen bedreiging vormt voor het zuurstoftransport. De toediening van atropine bij organische fosforestervergiftigingen mag ook worden beschouwd als een voorbeeld van antagonisme.

4 Kwantitatieve aspecten van de toxische werking

De hedendaagse toxicologen sluiten zich trouw aan bij de uitspraak van de Zwitserse medicus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493–1541), beter bekend als Paracelsus, die in zijn boek 'Sieben Defensiones' tot de uitspraak kwam: 'Alle Ding sind Gifft... allein die Dosis macht dass ein Ding kein Gifft ist'. Hij verdedigde zich tegen de aantijging door collegae medici dat het door hem gepraktiseerde gebruik van onder andere kwik- en antimoonpreparaten tegen bepaalde ziekten, waaronder syfilis, op toxicologische gronden onaanvaardbaar zou zijn. Naast de dosis vormt de factor tijd een belangrijk kwantitatief gegeven, daar de toxische werking steeds een functie is van de dosis en de blootstellingsduur.

4.1 Het begrip dosis

De mate van giftigheid van een stof wordt in hoofdzaak bepaald door de dosis waarbij de giftige werking optreedt. Zo bestaan voor de acute orale giftigheid verschillende gradaties. Stoffen die oraal ingenomen vergiftigingen veroorzaken bij doseringen in de orde van microgrammen per kilogram lichaamsgewicht, zijn extreem giftig. Van zeer giftig kan men spreken bij acuut-toxische doseringen in de orde van milligrammen per kilogram en van matig giftig als het gaat om een dosisniveau van honderden van milligrammen per kilogram. Boven dat niveau komt een traject van geringe giftigheid tot circa enkele grammen per kilogram. Stoffen met een acute giftigheid van 5 mg/kg of meer worden als niet-giftig beschouwd. De indeling is nogal subjectief, maar is toch van praktische betekenis bij het classificeren van vergiften.

Tabel 3 geeft een overzicht van de acute orale giftigheid van een aantal bekende vergiften in vergelijking tot het nauwelijks giftige keukenzout. Aan de getallen mag geen absolute waarde worden toegekend, ze geven een indicatie van de dodelijke dosis. Afhankelijk van de gebruikte proefdierstammen en omstandigheden waaronder de toxiciteitsproeven zijn uitgevoerd, kunnen deze doseringen gemakkelijk met een factor twee variëren. Opvallend is, dat de meeste, thans bekende, extreem giftige stoffen natuurprodukten zijn. Extreme giftigheid vindt zijn verklaring in het raffinement van het werkingsmechanisme. Zonder uitzondering gaat het hierbij om stoffen die met grote efficiëntie reageren met zeer vitale receptoren.

Ook bij de chronische giftigheid verschillen de doses waarbij een bepaalde werking optreedt, gewoonlijk uitgedrukt in milligrammen per kilogram lichaamsgewicht per dag, van stof tot stof aanzienlijk en kan men diverse giftigheidsklassen onderscheiden (bij voorbeeld sterk en zwak werkzame carcinogenen).

De toxische werking neemt toe met de dosis. Iemand die gedurende enkele uren wordt blootgesteld aan koolmonoxyde (veroorzaker van de kolendamvergiftiging) in

Tabel 3. Acute orale giftigheid van enkele stoffen.

Stof	Mediaan dodelijke dosis (μg/kg)[a]	Herkomst[b]
Botulinetoxine A	0,0005	N
Difterietoxine	0,3	N
TCDD	1	S
Tetrodotoxine	15	N
Amanitine	150	N
Strychnine	500	N
Aflatoxine B_1	600	N
Aldicarb	900	S
Nicotine	1 000	N
Methylkwik	1 000	N/S
Parathion	3 000	S
Blauwzuur	10 000	N/S
Thallium	10 000	N
Dieldrin	45 000	S
Methylbromide	100 000	S
DDT	115 000	S
Lood	125 000	N
Tetrachloorkoolstof	550 000	S
Keukenzout	4 000 000	N

a. LD_{50} bij kleine proefdieren.
b. N = van natuurlijke herkomst; S = synthetisch.

een concentratie van 100 mg/m^3 ervaart symptomen van hoofdpijn en kortademigheid. Bij een concentratie van 250 mg/m^3 worden deze symptomen sterker en krijgt men bovendien te maken met misselijkheid, pijn in de borst, verschijnselen van geestelijke irritatie en een gevoel van zwakte. Boven een concentratie van 250 mg/m^3 kan bewusteloosheid optreden, gevolgd door een sterk verminderde ademhaling die kan uitmonden in ademstilstand en daarmee de dood van het slachtoffer. Het koolmonoxyde is een riskante stof, omdat het verschil tussen de concentratie die lichte symptomen van vergiftiging veroorzaakt enerzijds en een fatale concentratie anderzijds, nauwelijks meer dan een factor twee bedraagt. Als risicoverhogende factor komt daar nog bij dat koolmonoxyde een reukloos gas is. Het verschil tussen de concentratie waarbij lichte symptomen van vergiftiging optreden, en een fatale dosis kan ook relatief groot zijn.

Om dicht bij huis te blijven kan als voorbeeld cafeïne worden gekozen, het actieve bestanddeel van koffie. Reeds bij consumptie van één à twee koppen koffie, hetgeen neerkomt op een opname van circa 100–200 mg cafeïne, treden lichte symptomen op, zoals een stimulerende werking op onder andere het centrale zenuwstelsel, de hartfunctie en de diuretische werking van de nieren. Deze stimulerende werking neemt, in het bijzonder voor het zenuwstelsel en de hartfunctie, toe met de dosis. Bij opname van 10 g cafeïne of meer door een volwassene (theoretisch zo'n 100 koppen koffie) kun-

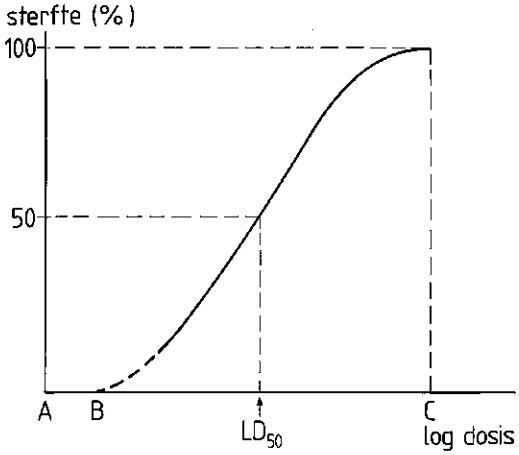
nen de gevolgen fataal zijn. De marge is hier dus aanzienlijk groter dan in het geval van koolmonoxyde. Fatale acute vergiftigingen door de consumptie van koffie zijn dan ook in hoge mate onwaarschijnlijk. Uit deze voorbeelden blijkt dat kennis van de relatie tussen dosis en werking van groot belang is voor de toxicologische beoordeling van chemicaliën.

Een nauwkeurige kwantificering van de werkingsgraad van toxische stoffen is dikwijls niet mogelijk. In de meeste gevallen moet worden volstaan met een descriptieve benadering, zoals hiervoor werd gedaan voor koolmonoxyde. Wel kan men relaties tussen dosis en werking getalsmatig benaderen wanneer men deze relaties betrekt op een arbitrair gekozen meetbaar aspect van de werking, bij voorbeeld letaliteit, functionele orgaanschade of het voorkomen van tumoren. In de arbeidssituatie kan men bepaalde klachten registreren en meten en deze correleren met gegegens over het niveau van blootstelling. Bij toxiciteitsproeven met proefdieren kan men ditzelfde doen, zij het met meer mogelijkheden, omdat men na afloop van een experiment, bij de sectie en het vervolgonderzoek, een bepaalde werkingsgraad nauwkeuriger kan bestuderen dan bij intacte organismen.

Wanneer men bij het opstellen van relaties tussen dosis en werking volgens dit principe aan de slag gaat, zal men spoedig ontdekken dat mensen of proefdieren per individu verschillend reageren op een bepaalde dosis. Dit houdt verband met de biologische spreiding in de gevoeligheid binnen een populatie, waarop in hoofdstuk 5 nader wordt ingegaan. Hierdoor ontstaat per dosis of concentratie een bepaalde frequentie van voorkomen van de werking in een groep organismen of een populatie van mensen. Naarmate de dosis hoger wordt, neemt die frequentie toe. Dit biedt de mogelijkheid relaties tussen dosis en werking grafisch weer te geven in de vorm van procentuele-frequentiecurves. Dit wordt in de toxicologie regelmatig toegepast. In de eerste plaats kan zo de relatie tussen dosis en werking op aanschouwelijke wijze worden gepresenteerd. In de tweede plaats kan via grafische intrapolatie de mediaanwaarde van het werkzame dosistraject worden bepaald en via extrapolatie de waarde worden geschat van het niet-werkzame dosisniveau. Dit laatste gegeven vormt een belangrijk uitgangspunt bij het opstellen van veiligheidsnormen voor potentieel giftige stoffen.

In figuur 17 is een voorbeeld gegeven van een curve die de relatie weergeeft tussen dosis en werking. De dosis is logaritmisch uitgezet, hetgeen gebruikelijk is, daar de spreiding in de gevoeligheid van een populatie bij benadering een normale verdeling vertoont ten opzichte van de log-dosis. Transformatie van dosis tot log-dosis leidt dan tot een symmetrische, sigmoïde curve. Soms wordt bij dit soort grafische presentaties ook een wiskundige transformatie toegepast, op de ordinaat bij voorbeeld, door de werkingspercentages weer te geven in zogenaamde probits (door gebruik van een waarschijnlijkheidsverdeling). De relatie tussen dosis en werking kan daardoor worden weergegeven als een lineair verband. Voor nadere details hierover wordt verwezen naar de literatuur.

In figuur 17 is aangegeven hoe via intrapolatie de LD_{50} van een stof kan worden geschat, wanneer de grafiek het verband aangeeft tussen de dosis en het sterftepercentage in een proefdierpopulatie. De LD_{50} is de mediaan-letale dosis, dat wil zeggen de berekende dosis die correspondeert met een sterfte van 50 %. Op de betekenis van



Figuur 17. Algemene gedaante van de relatie tussen dosis en effect (respons) in de vorm van een procentuele frequentiecurve.

deze toxicologische parameter wordt nader ingegaan in hoofdstuk 6. Het traject AB in figuur 17 representeert de niet-werkzame dosis, in dit geval dus de niet-letale dosis. Het punt B, in feite de LD_0, laat zich niet nauwkeurig bepalen, daar dat punt van de curve bepaald wordt door de aanwezigheid van een klein aantal relatief gevoelige dieren in de onderzochte populatie. Men mag dus aannemen dat het punt B bij een herhaling van een dergelijk experiment met een groter aantal proefdieren naar links zal verschuiven. Op vergelijkbare wijze zal het punt C, dat wordt bepaald door de minst gevoelige dieren, naar rechts verschuiven. De LD_{50} zal bij een identieke proefopzet en bij gebruik van dezelfde proefdierstam ongeveer op dezelfde plaats blijven. Dit verklaart, dat bij de getalsmatige weergave van de acuut-letale werking van stoffen de voorkeur wordt gegeven aan het gebruik van de LD_{50} boven het gebruik van de LD_0 en de LD_{100}. Mutatis mutandis kunnen ook andere effecten via een procentuele-frequentiecurve worden weergegeven, zoals groeiremming en bepaalde specifieke werkingstypen (kanker, lever- en nieraandoeningen etcetera).

Ofschoon het punt B de neiging vertoont met een toename van het aantal onderzochte organismen naar links te verschuiven, zal het gewoonlijk nimmer terechtkomen bij het punt A. Empirische ervaring en theoretisch inzicht in de werkingsmechanismen van toxische stoffen (hoofdstuk 3) rechtvaardigen de aanname dat van de meeste stoffen een bepaalde minimumdosis dient te worden overschreden, alvorens van een wezenlijke functieverstoring sprake kan zijn. Een uitzondering mag zeer waarschijnlijk worden gemaakt voor carcinogene stoffen met initiërende werking, omdat hierbij een uiterst geringe dosis voldoende is voor de transformatie van een normale cel tot een pre-neoplastische of kankercel. In dat geval zal bij een toename van de aantallen proefdieren of personen het punt B steeds verder verplaatsen in de richting van punt A.

Soms is het mogelijk op grond van kennis omtrent de relatie tussen dosis (of concentratie) en werking van individuele stoffen deze relatie te berekenen voor mengsels van

deze stoffen. Dit gaat op in situaties waar sprake is van een additieve werking (hoofdstuk 3). De LD_{50} van een mengsel kan dan worden benaderd met behulp van de volgende formule:

$$LD_{50}\text{-mengsel} = \frac{100}{\frac{a}{A} + \frac{b}{B} + \frac{c}{C}}$$

waarin A, B en C de LD_{50} van drie verschillende stoffen voorstellen en a, b en c de percentages weergeven waarin ze in het mengsel voorkomen. Deze globale berekeningstechniek kan van praktische toepassing zijn als mensen of dieren aan een cocktail van bepaalde stoffen worden blootgesteld, zoals een mengsel van organische fosforesters in de land- en tuinbouw. Op vergelijkbare wijze kan ook een samengestelde dosis worden berekend voor sub-letale werkingen waarvoor additie geldt.

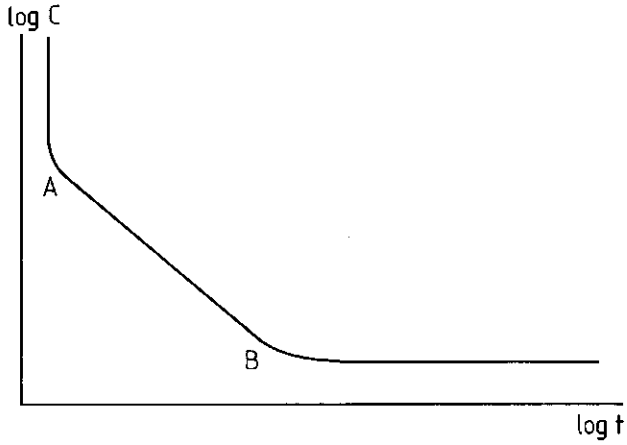
4.2 De factor tijd

4.2.1 Acute vergiftiging

Bij acute vergiftigingen, dat wil zeggen vergiftigingen die het gevolg zijn van relatief kortdurende blootstelling aan relatief hoge doseringen of concentraties van een stof, kan de kritische blootstellingsduur variëren van enkele minuten tot enkele dagen. Een persoon die aan een hoge concentratie van zwavelwaterstof of blauwzuurgas wordt blootgesteld, kan binnen enkele minuten via de longen een dodelijke dosis in zijn lichaam opnemen. Bij extreem of zeer giftige stoffen kan een werkzame dosis ook via de mond in zeer korte tijd worden opgenomen, zoals bij vloeibare produkten waarvan één slok voldoende is om een toxische werking te veroorzaken.

De betekenis van de tijd bij acute orale vergiftigingen laat zich goed illustreren aan de hand van het voorbeeld van de acute nitrietvergiftigingen die in ons land voorkomen bij rundvee. Deze vergiftigingen zijn het gevolg van de hoge nitraatgehalten, die vooral in het voorjaar aanwezig zijn in gras en het loof van voedergewassen. Koeien reduceren nitraat in de pens tot nitriet dat ferrihemoglobinemie kan veroorzaken (hoofdstuk 3). Wanneer het vee op het land graast en de voedselopname over het etmaal is gespreid, treden vergiftigingen niet op. Wanneer het vee op stal wordt gehouden en de voeding op gezette tijden plaatsvindt, kan in korte tijd per voedering zoveel nitraat worden opgenomen, dat een fatale vergiftiging het gevolg is. Bij de gespreide voedselopname blijft de blootstelling van de receptor beneden een kritisch niveau.

Het verband tussen concentratie en tijd bij bepaalde acute vergiftigingen heeft dikwijls de gedaante van de curve in figuur 18. Hierbij kan gedacht worden aan acute vergiftigingen bij mensen en dieren na blootstelling aan stoffen via de lucht en het voedsel (zoals bij de nitraatvergiftiging bij rundvee) of bij vissen na blootstelling via het water. De curve geeft het verband weer tussen de blootstellingstijd en concentratie voor een bepaalde werking (bij voorbeeld 50 % sterfte bij vissen of het optreden van slijmvliesirritatie bij de mens). Binnen zekere grenzen van concentratie of dosis (C) en



Figuur 18. Algemene gedaante van de relatie tussen concentratie (C) en tijd (T) bij de acute tot sub-acute vergiftiging.

blootstellingsduur (t) is het produkt van blootstellingsduur en concentratie bij benadering vaak constant (werking $= f \times c \times t$; f is een constante).

In de figuur gaat dit op voor het traject AB. Daarbuiten buigt de curve en loopt parallel aan de assen. De afstand tot de horizontale as representeert de drempelconcentratie die bij verlenging van de blootstellingsduur geen effect meer heeft. De afstand tot de vertikale as geeft de minimumtijd weer (minimale latentietijd) die nodig is voor het induceren van de werking.

4.2.2 Chronische vergiftiging

Voor chronische vergiftigingen is kenmerkend dat de symptomen van vergiftiging pas na langdurige blootstellingsperioden, in de orde van maanden tot jaren, tot uiting komen. Dit duidt erop dat de stof gedurende deze periode irreversibele schade toebrengt aan een bepaald orgaan of proces. Aanvankelijk leidt dit niet tot waarneembare gezondheidsschade, maar kennelijk cumuleert het toxisch effect, waardoor uiteindelijk vergiftigingsverschijnselen ontstaan.

Een bekend voorbeeld van chronische vergiftiging vormt de levercirrose door alcohol (ethylalcohol) (hoofdstuk 3). De minimaal werkzame dosis ligt gemiddeld bij een dagelijkse consumptie van ongeveer 100 ml alcohol. Er zijn aanwijzingen dat een dergelijke of hogere dosis voortdurend aanleiding geeft tot afsterven van levercellen. Aanvankelijk worden deze verliezen gecompenseerd door de produktie van nieuwe cellen. Het regeneratievermogen van het orgaan neemt evenwel af naarmate de blootstelling voortduurt, hetgeen gepaard gaat met een toename van de vorming van bindweefsel. Het ontstaan van levercirrose onder invloed van stoffen als ethylalcohol en tetrachloorkoolstof wordt in belangrijke mate mede bepaald door de nutriëntensamenstelling van de voeding (hoofdstuk 5).

Een bijzondere rol speelt de blootstellingstijd in relatie tot het ontstaan van kanker

onder invloed van carcinogenen met een initiërende werking. In tabel 4 wordt het verband aangegeven tussen dosis en blootstellingstijd met betrekking tot de kankerverwekkende werking van 4-dimethylamino-azobenzeen. Hieruit blijkt, dat het produkt van de dagelijkse dosis en de blootstellingsduur een tendens vertoont kleiner te worden naarmate de dagelijkse dosis lager en de blootstellingsduur langer wordt. Het verband tussen dosis en blootstellingsduur in dit soort experimenten kan gewoonlijk worden benaderd door de formule $d \times t^n = C$ (constant), waarin n een waarde van 2–3 heeft. Voor de onderzoeker die het experiment in tabel 4 uitvoerde, was dit aanleiding te concluderen dat de factor tijd een bijdrage levert tot het totale effect. Dit is in overeenstemming met de in hoofdstuk 3 beschreven somatische-mutatiehypothese, die uitgaat van de aanname dat cellen stapsgewijs via genetische mutaties tot kankercellen worden getransformeerd.

Men zou de betekenis van de blootstellingstijd nu als volgt kunnen begrijpen. Een cel die éénmaal gemuteerd is zal zich, naarmate de tijd vordert, delen tot een populatie van gemuteerde dochtercellen. Bij een relatief lange blootstellingsduur zullen dit gemiddeld meer zijn dan bij een relatief korte blootstellingsduur, waardoor de kans dat een reeds gemuteerde celpopulatie opnieuw door een mutatie wordt getroffen in het eerste geval groter is. Onderzoeksresultaten zoals die in tabel 4 steunen ook de opvatting, dat bij initiërende carcinogene stoffen in het algemeen niet mag worden uitgegaan van het bestaan van een niet-werkzame dosis.

4.2.3 Latentietijd

De latentietijd is de tijd die verstrijkt tussen het begin van de blootstelling en het optreden van de vergiftigingsverschijnselen. Veelal zal deze latentietijd samenvallen met de blootstellingstijd. Dit is echter niet altijd het geval. Soms kan na beëindiging van de blootstellingsperiode een aanzienlijke tijd verstrijken voordat de symptomen van vergiftiging zich manifesteren. Een bekend voorbeeld hiervan vormen vergiftigingen met het onkruidbestrijdingsmiddel paraquat, dat nogal eens wordt gebruikt bij intentionele zelfvergiftiging. Na opname van een éénmalige dosis van het gewoonlijk vloeibare produkt treden onmiddellijk enkele symptomen op van voorbijgaande aard zoals

Tabel 4. Inductie van leverkanker bij de rat met 4-dimethyl-amino-azobenzeen (naar Druckrey, 1967).

Dagelijkse dosis d (mg)	Blootstellingsduur t (dagen)	Totale dosis D (mg)
30	34	1020
20	52	1040
10	95	950
5	190	950
3	350	1050
1	700	700

brandende pijn in mond en keelholte, braken en leverfunctiestoornissen. Na een schijnbaar herstel ontwikkelt zich dagen later een ernstige longafwijking, die niet zelden leidt tot de dood van de betrokkene. Kennelijk is op het moment van blootstelling een irreversibel effect geïnduceerd, waardoor langzaam een proces op gang komt dat pas dagen later uitmondt in verschijnselen van vergiftiging.

Er zijn ook kankerverwekkende stoffen bekend, waaronder nitrosaminen, die werkzaam zijn na een eenmalig kortdurend contact met de stof. De latentietijd kan dan liggen in de orde van één jaar of langer. De stof is dan al lang door het lichaam uitgescheiden. Ook in dit geval heeft een kortdurend contact met de stof geleid tot de inductie van een irreversibel effect dat uiteindelijk escaleert tot een vergiftiging.

4.2.4 QSAR

De afkorting QSAR betekent 'quantitative structure activity relationships'.. De term vormt de aanduiding voor een aandachtsgebied, dat zich richt op onderzoek naar het verband tussen de fysisch-chemische eigenschappen en de toxiciteit van stoffen. De belangrijkste lange-termijndoelstelling van het QSAR-onderzoek is de toxiciteit van stoffen te voorspellen op grond van structurele eigenschappen. Voor een aantal stofgroepen zijn onderzoekers erin geslaagd modellen te ontwikkelen waarmee bepaalde effecten kunnen worden voorspeld, waaronder LD_{50} of LC_{50} (mediaan-letale concentratie) en sommige vormen van mutageniteit.

Een succesvol model is dat van de onderzoeker Hansch. Dit ziet er in principe als volgt uit:

$$\log \frac{1}{C} = k_1 \log P - k_2 (\log P)^2 + k_3 pK_a + k_4 E_s + \ldots\ldots\ldots k_5$$

Hierin is C de molaire concentratie van een stof die een constante biologische respons veroorzaakt (bij voorbeeld LC_{50}), P is een hydrofobiciteitsfactor in de vorm van een verdelingscoëfficiënt (meestal de n-octanol/water-verdelingscoëfficiënt), K_a is de dissociatieconstante als indicatie van de ioniseerbaarheid van stoffen en E_s is een sterische factor. Eén van de pioniers op het gebied van de eco-toxicologische toepassing van QSAR's, de Nederlander Könemann, paste dit model toe op de acute toxiciteit voor vissen van een groot aantal uiteenlopende typen stoffen. Voor een mengsel van 50 stoffen waaronder chloorbenzenen, chlooralkanen en -alkenen, alcoholen en glycolen werd de volgende QSAR-vergelijking gevonden:

$$\log \frac{1}{LC_{50}} = 0{,}71\ P\ \text{oct/water} - 0{,}03\ pK_a - 3{,}20$$

Dit betekent, dat met behulp van deze QSAR de acute vistoxiciteit van de individuele stoffen uit de groep van 50 kan worden voorspeld. Dit mooie resultaat is zeer waarschijnlijk het gevolg van het feit, dat de sterfte bij de vissen het gevolg is van niet-selectieve werkingsmechanismen, zoals de in hoofdstuk 3 genoemde narcotische effec-

ten. Bij meer complexe toxiciteitsmechanismen, waarbij sprake is van bij voorbeeld activering via biotransformatie en specifieke binding aan bepaalde receptoren kan de giftigheid in het algemeen niet met QSAR's worden beschreven. Dit is voornamelijk het gevolg van de omstandigheid, dat het inzicht in de moleculaire werkingsmechanismen van toxische stoffen nog uiterst beperkt is.

5 Verschillen in gevoeligheid voor toxische stoffen

De gevoeligheid voor giftige stoffen kan van soort tot soort en van individu tot individu binnen een soort aanmerkelijk variëren. In het algemeen berust dit op principiële verschillen in de anatomie en fysiologie van de soorten en op variabiliteit in de erfelijke gesteldheid en lichamelijke conditie waar het individuen van één soort betreft. Men kan dus onderscheid maken in gevoeligheidsverschillen tussen en binnen soorten.

5.1 Verschillen tussen soorten

De mens en andere organismen vertonen soms grote onderlinge verschillen in lichaamsbouw en lichaamsgrootte, en het functioneren van fysiologische processen zoals spijsvertering en stofwisseling, biotransformatie van lichaamsvreemde stoffen, voortplanting, ademhaling en zintuigelijke functies. Hierdoor geeft blootstelling van sommige soorten aan een bepaalde dosis of concentratie van een giftige stof wel aanleiding tot de opbouw van een werkzame concentratie van de stof op de plaats van de receptoren in organen en weefels en van andere soorten niet. Het niet-gevoelig zijn van bepaalde soorten kan ook betekenen dat specifiek-gevoelige receptoren ontbreken. Deze gevoeligheidsveschillen worden gewoonlijk aangeduid met het begrip selectieve toxiciteit.

5.1.1 Anatomie

Het klein zijn van bepaalde organismen houdt in het algemeen in dat de verhouding tussen de lichaamsoppervlakte en het lichaamsgewicht relatief groot is, waardoor bij een oppervlakkig contact met een stof gemakkelijk een werkzame dosis kan worden opgenomen. Dit verklaart bij voorbeeld, dat insekten gewoonlijk gevoeliger voor bepaalde insekticiden zijn dan vogels en zoogdieren. In het geval van insekten komt daar nog bij, dat de huid zeer lipofiel is, waardoor de meeste insekticiden er gemakkelijk doorheen dringen. Bovendien komen de belangrijke receptoren, in dit geval sensibele zenuwvezels, tot in de buitenste laag van de insektehuid voor. De relatief grote gevoeligheid van vissen voor insekticiden, zoals DDT en de pyrethroïden, kan worden verklaard uit de oppervlakkige ligging van het zijlijnzintuig, waardoor deze stoffen gemakkelijk tot de receptoren in dit zintuigorgaan kunnen doordringen.

Het klein zijn betekent soms dat de stofwisseling op een hoog niveau ligt in vergelijking tot die van grotere dieren, waardoor per tijdseenheid, relatief gesproken, veel meer voedsel wordt verwerkt. Wanneer zich in dat voedsel toxische stoffen bevinden, zal dit soort dieren naar verhouding veel meer van de stof binnenkrijgen. Voor kippen is berekend, dat per dag ongeveer 3,5% van het lichaamsgewicht aan voedsel wordt opgenomen, terwijl dit bij de koolmees 25% bedraagt. Vooral bij kleine insekteneten-

de vogels en zoogdieren (vleermuizen, spitsmuizen) ligt de voedselopname op een zeer hoog niveau, hetgeen hen extra kwetsbaar maakt voor residu's van insekticiden die op hun voedsel kunnen voorkomen.

Ook inwendige barrières kunnen een rol spelen bij soortspecifieke gevoeligheidsverschillen. De goudhamster is veel minder gevoelig voor DDT dan andere kleine knaagdieren. De LD_{50} bij orale opname van deze stof bedraagt voor de goudhamster meer dan 5000 mg/kg, terwijl voor de muis en rat waarden in de orde van 100 – 200 mg/kg worden gevonden. Op grond van metingen van DDT-gehalten in de hersenen van deze dieren is geconcludeerd dat dit veschil in belangrijke mate wordt bepaald door de doorlaatbaarheid voor DDT van het membraansysteem dat het hersenweefsel scheidt van de circulatie.

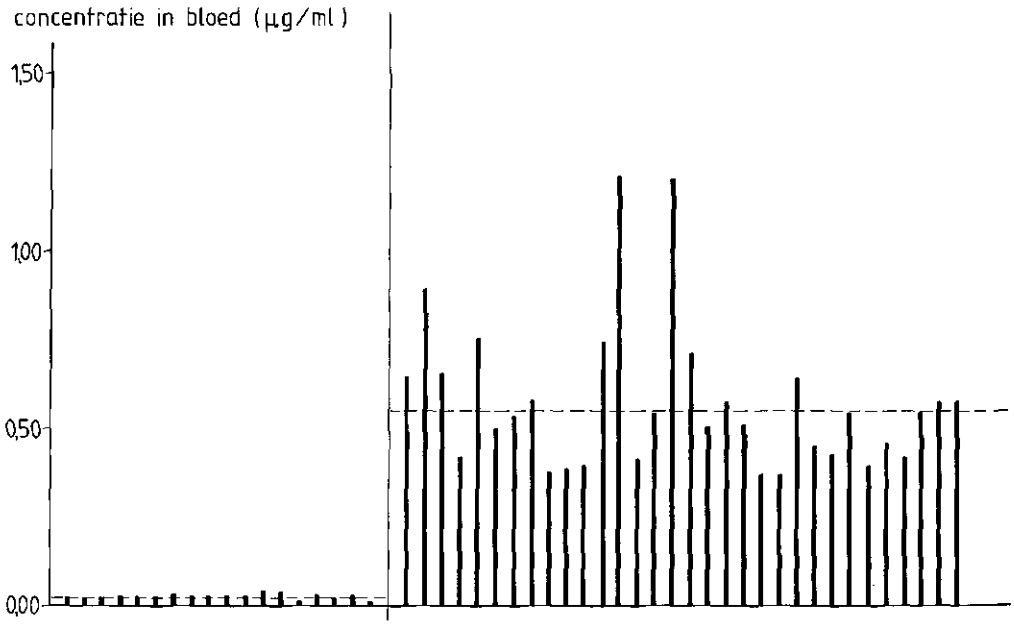
5.1.2 Fysiologie

De fysiologische verschillen tussen organismen die in taxonomisch opzicht geringe verwantschap vertonen, kunnen zeer groot zijn. Het meest uitgesproken zijn deze verschillen als men planten en bacteriën vergelijkt met dieren. Het fotosyntheseproces komt alleen in groene planten voor en er zijn stoffen die dit proces selectief remmen. Een aantal van deze stoffen vindt toepassing als herbiciden bij de bestrijding van onkruiden. Voor zoogdieren is de giftigheid van deze herbiciden gewoonlijk klein. Omgekeerd missen planten een zenuwstelsel, waardoor vergiften met een selectieve werking op het zenuwstelsel voor planten niet giftig zijn. Ze kunnen er zonder enige nadelige consequenties mee worden behandeld tegen aantasting door insekten. Het mechanisme waarmee de celwand van bacteriën wordt gevormd, is een selectief aangrijpingspunt voor bepaalde antibiotica zoals penicilline. Het ontbreken van deze receptoren in de andere organismen vormt de verklaring voor de overwegend geringe giftigheid van penicilline en enkele andere antibiotica voor de mens.

Ook wanneer de onderlinge verwantschap groter is, kunnen er specifieke verschillen zijn in het voorkomen van bepaalde receptoren. De remmende invloed van DDT op de voortplanting van een aantal soorten roof- en watervogels houdt verband met fysiologische aspecten van de voortplanting, die kenmerkend zijn voor vogels. Het mechanisme van deze werking is nog niet volledig opgehelderd.

Een voorbeeld waarbij de broedbiologie van een vogelsoort aanleiding geeft tot selectieve gevoeligheid vormt de sterfte van eidereenden in de Waddenzee door enkele insekticiden en die optrad in het begin van de jaren zestig. Hierbij werden alleen de vrouwelijke dieren getroffen, omdat deze dieren tijdens het broeden niet of nauwelijks eten. Als gevolg daarvan neemt hun gewicht met 25 – 30 % af. De insekticiden die de dieren in de voorgaande periode via het eten van mosselen hadden opgenomen, kwamen tijdens de broedperiode vanuit vet- en ander weefsel geleidelijk vrij in het bloed. Hierdoor werd uiteindelijk een toxisch niveau bereikt in het zenuwstelsel, dat leidde tot de dood van grote aantallen van deze eenden (figuur 19). Figuur 20 toont het verschil in gehalte voor één der insekticiden, dieldrin, tussen eenden waarvan aan het begin van de broedperiode bloed werd afgenomen en broedvogels die stervend of in slechte conditie werden verzameld aan het einde van de broedtijd. Mannelijke eenden

Figuur 19. Vrouwelijke eidereend vergiftigd in de Waddenzee in 1966 door telodrin en dieldrin als gevolg van industriële lozingen in het Botlek-gebied. De houding van de kop is karakteristiek voor dit type chloorkoolwaterstofvergiftiging.



Figuur 20. Concentratie van het insekticide dieldrin in het bloed van eidereenden in 1966. De linkerzijde van de figuur toont de gehalten in 18 broedvogels waarvan bloed werd afgenomen in het begin van het broedseizoen (op 3 en 4 mei). De rechterzijde toont de gehalten in 32 broedvogels die aan het eind van de broedtijd (tussen 23 mei en 10 juni) stervend of in slechte conditie op het wad van Vlieland werden aangetroffen. Hiermee vergelijkbare concentratieveranderingen werden ook gevonden voor enkele andere stoffen (onder andere telodrin en PCB's). Zie ook figuur 19.

werden niet getroffen, daar deze niet aan het broedproces deelnemen. De meeste andere vogelsoorten waarin de insekticiden eveneens aanwezig waren, werden niet of slechts in geringe aantallen vergiftigd (onder andere omdat deze zich wel voeden tijdens de broedperiode). Wel traden ernstige vergiftigingen op bij enkele soorten sterns. De vergiftiging bij sterns werd voornamelijk bepaald door de hoge insekticidegehalten die voorkwamen in bepaalde vissoorten in het westelijk deel van de Waddenzee, waar deze vogels overwegend fourageren.

In zeer veel gevallen kan de selectieve giftigheid van stoffen worden verklaard op grond van verschillen in het vermogen van organismen om stoffen via biotransformatie te inactiveren of via de excretie-organen uit te scheiden. Opvallend is bijvoorbeeld de relatief geringe activiteit van de biotransformatie-enzymen bij koudbloedige organismen (vissen, kikkers) in vergelijking met warmbloedige organismen (vogels, zoogdieren). Dit verschil kan een factor tien of meer bedragen. Dit verklaart de waargenomen tendens voor een sterkere mate van cumulatie van bepaalde lipofiele stoffen in weefsels van koudbloedige organismen dan in die van warmbloedige. Wellicht verklaart dit tevens de lage incidentie van kanker bij vissen, daar de meeste kankerverwekkende stoffen via biotransformatie tot reactieve metabolieten worden geactiveerd.

Een spectaculair voorbeeld van selectieve toxiciteit op grond van biotransformatie kan worden gegeven met betrekking tot het acaricide methylnafthyl-fluoraceetamide (wordt in Nederland niet toegepast). De LD_{50} bij orale opname van dit middel ligt bij het konijn en de hond op een niveau van 2 – 3 mg/kg. Muizen en ratten zijn honderd tot tweehonderd maal minder gevoelig, omdat deze dieren de stof via biotransformatie in veel geringere mate in het toxische fluorazijnzuur omzetten. Vermeldenswaard is verder nog de ongevoeligheid van bepaalde konijnerassen voor atropine, hetgeen berust op de aanwezigheid van een atropine-esterase dat bij andere soorten, inclusief de mens, veel minder actief is. Deze konijnen kunnen dus zonder schadelijke gevolgen atropine bevattende gifplanten consumeren zoals de wolfskers (*Atropa belladonna*).

In de literatuur zijn tal van andere voorbeelden te vinden van gevoeligheidsverschillen tussen soorten die worden veroorzaakt door verschillen in de snelheid waarin en de wijze waarop stoffen via de biotransformatie worden omgezet.

5.2 Verschillen binnen de soort

Binnen de populatie van een soort kunnen mensen of andere organismen zeer verschillend reageren op de giftige stoffen. De achtergrond hiervan wordt voornamelijk bepaald door erfelijke weerstandsverschillen en conditieverschillen die te maken hebben met leeftijd, voedings- en leefgewoonten en ziekten.

5.2.1 Erfelijkheid

Eén van de bekendste genetisch bepaalde vormen van overgevoeligheid bij sommige mensen is het veel voorkomende tekort aan glucose-6-fosfaat-dehydrogenase. Dit enzym bekleedt een sleutelpositie bij de koolhydraatstofwisseling in de rode bloedlichaampjes. Een gevolg hiervan is dat de rode bloedlichaampjes extra gevoelig zijn

voor oxidatieve schade door bepaalde stoffen. Het celmembraan wordt beschadigd en er treedt hemolyse op (hemolytische anemie). Het zuurstoftransport kan daarbij in gevaar komen. Bovendien veroorzaken deze oxidatief werkzame stoffen meestal ferrihemoglobinemie. Stoffen die bij deze mensen hemolyse kunnen veroorzaken zijn bepaalde geneesmiddelen, waaronder het anti-malariamiddel primaquine en sommige sulfonamiden, verder nitroverbindingen (bij voorbeeld trinitrotolueen), en aromatische aminen en nitrieten.

Er zijn verschillende genetische vormen van een erfelijk bepaald tekort aan glucose-6-fosfaat-dehydrogenase bekend. Eén vorm, die vooral bekend is in het mediterrane gebied, is geassocieerd met een vorm van hemolytische anemie die favisme wordt genoemd. Deze naam is afgeleid van de wetenschappelijke naam van de tuinboon (*Vicia faba*). In dit consumptiegewas komen stoffen voor (onder andere de glycosiden divicine en convicine) die door oxidatie membraanschade kunnen veroorzaken in de rode bloedlichaampjes. Favisme treedt vooral op bij kinderen. Bij de vergiftiging wordt te weinig NADPH gevormd om het membraanbeschermende glutathionredox-mechanisme in de gereduceerde staat te brengen.

Er is ook een genetisch bepaald tekort bekend van het enzym ferrihemoglobinereductase, dat normaal ferrihemoglobine reduceert tot hemoglobine. Dit tekort leidt tot een verhoogde gevoeligheid voor ferrihemoglobinemie veroorzakende stoffen.

De gevoeligheid voor kanker kan ook ten dele erfelijk bepaald zijn. Er zijn aanwijzingen dat de van persoon tot persoon soms aanzienlijk variërende activiteit van het biotransformatie-enzym arylkoolwaterstof-hydroxylase geassocieerd is met de individuele gevoeligheid voor longkanker. Een hoge activiteit van dit enzym zou tot gevolg hebben dat bepaalde kankerverwekkende stoffen, waaronder polycyclische koolwaterstoffen, in versterkte mate worden geactiveerd tot kankerinitiërende metabolieten. Op verscheidene plaatsen in de wereld wordt thans onderzocht of men aan de hand van activiteitsbepalingen in weefselmonsters die bij levende mensen worden verzameld, per individu een voorspelling kan doen inzake de aanleg voor het krijgen van longkanker. Wellicht ligt hier ook de verklaring van het feit dat sommige straffe rokers wel en anderen geen longkanker krijgen.

Bepaalde vormen van sensibilisatie (overgevoeligheid die voortkomt uit een reactie van het immuunsysteem op bepaalde stoffen en materialen) zijn zeer waarschijnlijk eveneens erfelijk bepaald. Sommige mensen vertonen na regelmatig contact met sensibiliserende stoffen zoals bijegif (dat een soms fataal verlopende immuunrespons teweeg kan brengen) en driewaardige chroomzouten (aanwezig in onder andere lederwaren en cement; kunnen allergische contactdermatitis veroorzaken) wel een overgevoeligheidsreactie, maar anderen niet.

Erfelijke aanleg komt ook tot uiting in gevoeligheidsverschillen die minder uitgesproken zijn dan in de hier gegeven voorbeelden. In natuurlijke populaties verschillen alle individuen onderling in de samenstelling van hun genenpakket, tenzij er sprake is van identieke tweelingen, drielingen etcetera. Dit heeft tot gevolg dat de individuen onderling niet alleen qua uiterlijk verschillen vertonen, maar eveneens variëren in hun fysiologische functies. Hierdoor kan een orgaanfunctie van het ene individu kwetsbaarder zijn dan dat van een ander, of kunnen er verschillen bestaan in de activiteit

van de biotransformatie-enzymen en excretiefuncties.

De erfelijk bepaalde individuele gevoeligheidsverschillen vormen de basis van de ontwikkeling van genetische resistentie bij sommige diergroepen zoals insekten en vissen. Dit treedt op wanneer de gevoelige organismen in de populatie onder invloed van de letaal-toxische werking worden uitgeselecteerd. Hierdoor treedt een selectiemechanisme in werking waardoor uiteindelijk populaties ontstaan die een veel lagere gevoeligheid bezitten voor bij voorbeeld pesticiden dan de uitgangspopulatie. In de land- en tuinbouw en in de gezondheidszorg (denk aan malaria) vormen insekten die resistentie hebben ontwikkeld tegen insekticiden een groot probleem.

5.2.2 Leeftijd

Zeer jonge organismen zijn over het algemeen gevoeliger voor de toxische werking van chemicaliën dan oudere. Dit houdt in veel gevallen verband met het nog niet voltooid zijn van de orgaanontwikkeling of het nog niet volledig functioneel zijn van bepaalde fysiologische processen. Bij het jonge zoogdier is de barrière tussen bloed en hersenen, bij voorbeeld, beter doorlaatbaar voor chemische stoffen dan bij het volwassen dier. Ook ligt bij zuigelingen en jonge zoogdieren in het algemeen de capaciteit van de biotransformatie-enzymen op een relatief laag niveau. Zo zijn er tal van andere fenomenen waarin het zeer jonge dier verschilt van de volwassen soortgenoot. Zuigelingen zijn erg gevoelig voor de giftige werking van nitriet, omdat het zogenaamde foetale hemoglobine, dat in die leeftijdsfase nog aanwezig is, gemakkelijker tot ferrihemoglobine wordt geoxideerd dan het hemoglobine van de volwassene.

Kalveren blijken in vergelijking tot volwassen koeien extreem gevoelig te zijn voor organische fosforesters, zoals parathion. De oraal-letale dosis van parathion ligt bij kalveren in de orde van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht, terwijl bij het volwassen dier een waarde van ongeveer 50 mg/kg wordt gevonden. De verklaring is dat bij het kalf de voor herkauwers karakteristieke bacteriënstofwisseling in de pens nog niet op gang is gekomen. Deze bacteriën leveren bij het volwassen dier een belangrijke bijdrage aan de biotransformatie van lichaamsvreemde stoffen.

Bij vissen zijn de zeer jonge ontwikkelingsstadia dikwijls erg gevoelig voor giftige stoffen, bijvoorbeeld het dooierzakbroed. Dat zijn de jonge visjes die nog geheel teren op de dooier. Het kan dan voorkomen dat stoffen die in het dooiermateriaal aanwezig zijn, zoals lipofiele milieucontaminanten, in werkzame concentraties in de visjes terechtkomen.

Ook bij oude organismen kan de gevoeligheid hoger liggen dan bij de gemiddelde volwassen individuen. De activiteit van biotransformatie-enzymen neemt bij het ouder worden gewoonlijk af, terwijl de weerstand van bepaalde orgaansystemen tegen de giftige werking van toxische stoffen kan verminderen, bij voorbeeld omdat het regeneratievermogen van de cellen terugloopt. Men mag bij de beoordeling van de gevoeligheid van het oudere organisme echter ook niet uit het oog verliezen, dat het hierbij in letterlijke zin dikwijls gaat om 'diehards', namelijk individuen die de hogere leeftijd bereiken juist omdat op grond van hun leefwijze en/of erfelijke aanleg hun weerstandsvermogen boven het gemiddelde ligt.

5.2.3 *Voedings- en leefgewoonten en gezondheid*

Eenzijdigheid in de voeding of voedseltekorten kunnen tot gevolg hebben, dat bepaalde essentiële nutriënten in onvoldoende mate worden opgenomen, waardoor bepaalde fysiologische processen niet langer optimaal functioneren.

De al eerder genoemde levercirrose, die kan ontstaan na chronische blootstelling van de mens aan onder andere ethylalcohol en tetrachloorkoolstof, treedt vooral op bij mensen met een eiwitarm dieet. Ook in dierexperimenteel onderzoek is gevonden dat een eiwitrijke voeding de lever een zekere mate van bescherming geeft tegen hepatoxische stoffen. Een goede eiwitvoorziening is onder andere nodig voor het op peil houden van de activiteit van de biotransformatie-enzymen. Overigens brengt ook een tekort aan vitamine C de werkzaamheid van deze enzymen in gevaar.

Gebrek aan vitamine E en het spoorelement selenium maakt organismen extra kwetsbaar voor radicalen en radicaalvormende stoffen. Vitamine E neutraliseert vrije radicalen en selenium vormt een essentieel bestanddeel van het enzym glutathionperoxidase, dat onder andere peroxylradicalen vernietigt.

Selenium in de vorm van seleniet speelt eveneens een beschermende rol bij het compenseren van de giftige werking van metalen, waaronder cadmium- en kwikverbindingen. In de weefsels van mariene zoogdieren, zoals zeehonden en walvissen, komen opvallend hoge kwikconcentraties voor. Het feit, dat deze gehalten sterk gecorreleerd zijn met eveneens hoge seleniumconcentraties, doet vermoeden dat hier sprake is van een zodanige interactie tussen selenium en kwik, dat de receptoren waar de toxische werking van dit metaal tot stand komt, niet of nauwelijks worden belast. Het is niet uitgesloten, dat selenium ook bij de mens bescherming biedt tegen vergiftiging door metalen.

Experimenteel onderzoek heeft aangetoond dat de eerder genoemde 'anti-oxidantia', vitamine C, vitamine E en het seleenhoudende glutathionperoxidase, zeer waarschijnlijk ook bescherming bieden tegen bepaalde vormen van kanker. Ook komen in bepaalde voedingsmiddelen (onder andere koolsoorten, ananas, appels) organische stoffen voor (onder andere indolen en steroïden) die bescherming bieden tegen, bij voorbeeld, kanker van de dikke darm, colonkanker (tabel 2).

De kennis van de voedingsfactoren die van invloed zijn op de weerstand van organismen tegen vergiftigingen, is nog zeer onvolledig. Toch mag reeds worden geconcludeerd dat een tekort aan de genoemde en andere essentiële nutriënten in de voeding de kwetsbaarheid van organismen voor vergiften aanmerkelijk kan vergroten.

Overmatig gebruik van geneesmiddelen is in de huidige maatschappij een toxicologisch vraagstuk van niet geringe belang. Men kan dit overmatig gebruik aanmerken als een associatief kenmerk van de leefgewoonten en sociale verhoudingen die representatief zijn voor de structuur van de huidige maatschappij. Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen, ofschoon onmisbaar bij de bestrijding van een aantal ziekten, veelvuldig worden voorgeschreven en gebruikt in situaties waarin de medische indicaties dit niet of nauwelijks gerechtvaardigen. Veel vormen van zelfmedicatie met pijnstillers, slaapmiddelen en 'tranquilizers' bieden weliswaar tijdelijk enig soulaas bij de bestrijding van als onaangenaam ervaren symptomen, maar verkleinen gewoonlijk de

kans op het vinden van de oplossing van de oorzaak van de gezondheidsproblemen. Deze oplossing moet meestal gezocht worden in een bijstelling van de leef- en voedingsgewoonten, in een herstel van het vertrouwen in de eigen gezondheid of in een verbetering van de sociale omstandigheden.

Ook het gebruik van 'drugs' heeft in onze huidige maatschappij excessieve vormen aangenomen. Hierbij denke men niet slechts aan heroïne, cocaïne en cannabisprodukten, maar eveneens aan alcohol en tabak. Al deze stoffen hebben met elkaar gemeen dat het overmatig gebruik met zijn vele toxicologische consequenties dikwijls te maken heeft met leefgewoonten die voortkomen uit een bepaalde vorm van onvrede met de levensomstandigheden waarin men verkeert.

Behalve de reeds genoemde erfelijk bepaalde stofwisselingsstoornissen, zoals een tekort aan glucose-6- fosfaat-dehydrogenase, kunnen ook andere aandoeningen aanleiding geven tot een vergrote gevoeligheid van de toxische werking van bepaalde stoffen. Mensen met een sclerotische vernauwing van de kransslagader in het hart zijn gewoonlijk in verhoogde mate gevoelig voor koolmonoxyde. Ontstekingen in organen als lever en nieren verhogen gewoonlijk niet alleen de gevoeligheid voor hepatotoxische en nefrotoxische stoffen, maar kunnen ook gepaard gaan met een grote gevoeligheid voor bijvoorbeeld neurotoxische stoffen.

Het voorkomen van leverkanker, een prominente vorm van kanker in Afrika en Zuidoost-Azië, lijkt in sterke mate geassocieerd te zijn met infecties van hepatitis-B-virus. Er zijn aanwijzingen dat deze vorm van hepatitis de lever ontvankelijk maakt voor carcinogene stoffen zoals het aflatoxine B_1.

6 Toxicologisch onderzoek en normstelling

Eén van de belangrijkste doelstellingen van de toxicologie is informatie te verschaffen op grond waarvan schade aan de gezondheid van mens en milieu door chemicaliën kan worden voorkomen of beperkt. Enerzijds gaat het hierbij om schadepreventie met betrekking tot nieuw te introduceren stoffen zoals geneesmiddelen, bestrijdingsmiddelen, voedseladditieven en industriële produkten, anderzijds betreft dit het terugdringen van gevaren van stoffen die al gebruikt worden, die voorkomen als milieuverontreiniging of van nature aanwezig zijn.

6.1 Onderzoek

Centraal in het toxicologisch onderzoek staat de vraag naar de giftigheid, dat wil zeggen het vermogen van een stof vergiftigingen te veroorzaken. Het onderdeel van het toxicologisch onderzoek dat zich hierop richt, wordt gewoonlijk aangeduid als het toxiciteitsonderzoek. Daarnaast kan men onderscheiden het epidemiologisch-toxicologisch onderzoek, waarbij men de werking van stoffen bestudeert binnen populaties van mensen en andere organismen die aan bepaalde stoffen zijn blootgesteld, het fundamenteel toxicologisch onderzoek, dat betrekking heeft op de opheldering van werkingsmechanismen en het onderzoek naar het lot van stoffen in het milieu. Een adequaat beeld van de toxicologie van een stof is verkregen, wanneer het onderzoek antwoord geeft op de volgende vragen:

- Hoe werkt de stof, welke orgaansystemen worden aangetast? (hoofdstuk 3)
- Wat zijn de kwantitatieve relaties tussen dosis (of concentratie), werking en tijd? (hoofdstuk 4)
- Wat gebeurt er met de stof in het milieu, hoe is het concentratieverloop in ruimte en tijd, aan welke hoeveelheden worden organismen en receptoren blootgesteld? (hoofdstuk 2)

6.1.1 Toxiciteitsonderzoek

Het onderzoek naar de giftigheid van chemicaliën in het kader van het stoffenbeleid wordt uitgevoerd met behulp van een serie, qua opzet min of meer gestandaardiseerde, dierproeven en toetsen met celkweeksystemen en micro-organismen. Bij de keuze van de toetsen worden internationale richtlijnen gevolgd die zijn opgesteld onder auspiciën van de OESO (Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling), de EG en de FAO. In tabel 5 wordt een overzicht gegeven van deze toetsen. In de regel geldt, dat het programma zoals weergegeven in de tabel volledig wordt uitgevoerd wanneer het gaat om voedseladditieven, chemische bestrijdingsmiddelen of genees-

Tabel 5. Overzicht van de toetsen in het toxiciteitsonderzoek.

Toets	Voornaamste doelstelling en aanduiding van de uitvoering
Acuut, oraal, dermaal, inhalatie, leefmilieu (bij voorbeeld bij vissen) e.a.	Bepaling giftigheid bij kortdurende (24 uur of minder) blootstelling aan relatief hoge doseringen of concentraties; veelal bepaling LD_{50} of LC_{50}; proefdieren: rat, konijn, hond, vogels***, vissen**, bijen** e.a.
Irritatie	Onderzoek naar reacties met de huid en eventueel ogen (erytheem, oedeem); proefdier: konijn.
Sensibilisatie*	Bepaling sensibiliserend vermogen op de huid; alleen uitgevoerd indien op grond van structuurverwantschap met bekende allergenen of om andere redenen effect wordt verwacht; proefdier: cavia.
Sub-acuut, oraal, dermaal, inhalatie	Bepaling giftigheid na herhaalde toediening over perioden tot circa één maand; proefdieren: zie acuut.
Semi-chronisch, oraal (soms dermaal, inhalatie)	Zeer belangrijke toets van bepaling semi-lange-termijnwerking (1/10 levensduur, meestal continue blootstelling; vaststelling dosis of concentratie waarbij geen werking meer optreedt ('no effect level'); proefdieren: rat, vogels**, aquatische organismen**.
Biotransformatie	Onderzoek naar het lot en de biotransformatie; proefdieren: rat, konijn e.a.
Chronisch, oraal, inhalatie	Bepaling lange-termijnwerking (gewoonlijk 9/10 levensduur, meestal continue blootstelling), met bijzondere aandacht voor neurologische, fysiologische, biochemische en hematologische effecten, indicatie voor carcinogene werking indien bij de uitvoering speciale voorzieningen worden getroffen voor de tumordetectie; vaststelling dosis waarop geen effect meer optreedt ('no effect level'); proefdieren: rat, muis; minimaal 20 proefdieren per sekse voor zowel de controle als iedere doseringsgroep.
Carcinogeniteit*	Bepaling carcinogene werking (blootstelling over een gehele levensduur), alleen uitgevoerd als op grond van structuurverwantschap met bekende carcinogenen of om andere redenen (bij voorbeeld uitslag mutageniteitstoetsen) een carcinogene werking wordt verwacht; proefdieren: rat, muis, hamster; minimaal 50 proefdieren per sekse voor zowel de controle als iedere doseringsgroep.
Reproduktie	Onderzoek naar: effecten op de fertiliteit, pre-, peri- en post-natale effecten op de vrucht en het pasgeboren jonge dier, peri- en post-natale effecten op het moederdier, toeneming van gevoeligheid in opeenvolgende generaties; veelal continue blootstelling van twee generaties; proefdieren: rat, vogels**, vissen** e.a.
Teratogeniteit	Speciaal onderzoek naar invloed op ongeboren vrucht; toediening gedurende de gehele dracht of alleen tijdens de periode van de organogenese; proefdieren: konijn, muis, vogels**, visen**.
Neurotixiciteit*	Bepaling neurologische effecten met bijzondere aandacht voor degeneratieve schade aan neuronaal weefsel; gewoonlijk alleen uitgevoerd wanneer op grond van structuurverwantschap met bekende neurotoxische stoffen of om andere redenen (bij voorbeeld uitkomst van semi-chronische en chronisch onderzoek) neurotoxiciteit wordt verwacht; proefdier: kip.

Tabel 5.

Toets	Voornaamste doelstelling en aanduiding van de uitvoering
Mutageniteit	Terugmutatietoetsen *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Sacchoroyces cerevisiae* (punt-mutaties) met en zonder metabole activering.
	Chromosomale aberratie-, micronucleus-, SCE-toetsen na in-vitro of in-vivo blootstelling (diverse cellijnen, humane lymfocyten, beenmergcellen e.a.).
	In-vitro zoogdiercelmutatie- en transformatietoetsen met diverse cellijnen (muis-lymfoma, CHO, V-79, 3T3, C3H10T1/2). Eindpunten: HGPRT, TK, celmorfologie, focivorming, DNA-repair e.a.
	Recessief-letaaltoetsen *Drosophila*.
	Dominant-letaaltoetsen knaagdieren.

Met het symbool * zijn toetsen aangeduid die uitsluitend worden uitgevoerd wanneer op grond van structuurverwantschap met bekende stoffen of andere redenen een werking wordt verwacht die met de betreffende toets kan worden gedetecteerd.

Met het symbool ** zijn proefdieren aangeduid die worden gebruikt wanneer het onderzoek tevens tot doel heeft informatie te verschaffen over het vermogen van stoffen om schade aan het milieu toe te brengen.

middelen. Met betrekking tot de afvalstoffen en industriële stoffen in het algemeen, die ook aanleiding kunnen geven tot langdurige blootstelling van de mens en andere organismen, is het beleid in de meeste landen tot dusver minder vergaand. De omvang van het programma van toetsen wordt in het kader van de uitvoering van de Wet milieugevaarlijke stoffen afhankelijk gesteld van met name de verwachte omvang van het gebruik. Men volgt hierbij de regelgeving die op EG-niveau is ontwikkeld voor gevaarlijke chemicaliën.

Belangrijk is de vraag in hoeverre het programma van toetsen uit tabel 5 aanvaardbaar is als voorspellend model voor de mens. Tegenwoordig kunnen vrijwel alle thans bekende werkingstypen van toxische stoffen, zoals die bij de mens kunnen voorkomen, aan de hand van het toxiciteitsonderzoek worden vastgesteld. Wanneer men de rat, een dominerend proefdier in het toxiciteitsonderzoek waarvan uitvoerig studie is gemaakt, in beschouwing neemt, kan men concluderen dat er in fysiologisch en anatomisch opzicht zeer veel punten van overeenkomst bestaan met de mens. De functie en bouw van de meeste organen zijn vrijwel identiek, terwijl ook de meeste biochemische en biofysische processen die aan de fysiologische functies ten grondslag liggen, gelijk zijn.

Er zijn echter kwalitatieve en kwantitatieve verschillen. 'Man is not a big rat', stelde de Amerikaanse toxicoloog Bernard Oser enkele jaren geleden terecht. Zo vertonen de structuur en functie van de placenta van de rat grote verschillen met die van de mens. De rat heeft geen galblaas, de mens wel. Voor de mens vormt vitamine C een essentiële nutriënt die via de voeding moet worden opgenomen, de rat maakt dit vitamine zelf. Kwantitatieve verschillen zijn de hogere groeisnelheid van de rat en de soms hogere en

soms lagere activiteit van bepaalde biotransformatie-enzymen. Ook is de rat gewoonlijk minder gevoelig voor bepaalde neurotoxische, sensibiliserende en teratogene stoffen dan de mens. De verschillen tussen de rat en de mens worden ten dele ondervangen door ook soorten proefdieren in het onderzoek op te nemen die qua gevoeligheid voor bepaalde toxische effecten wel overeenkomst vertonen met de mens. Dit verklaart de keuze van kip, cavia en konijn voor het aantonen van respectievelijk neurotoxische, sensibiliserende en teratogene eigenschappen van stoffen. Men moet bij de beoordeling van de voorspellende waarde van het toxiciteitsonderzoek dus niet alleen de rat in beschouwing nemen, maar het totale pakket van toetsen.

De uitvoering van het onderzoek, zoals samengevat in tabel 5, wordt steeds aangepast aan nieuw verworven inzichten en technische mogelijkheden om de schadelijke werking van stoffen te identificeren. Bovendien worden toetsen of onderdelen daarvan soms in hun geheel uit het programma gelicht en vervangen door betere testsystemen. Er is thans een tendens de LD_{50}-bepaling te verlaten, gezien de beperkte waarde die deze parameter heeft voor stoffen met een lichte tot matige giftigheid. Een indicatie voor de acute toxiciteit aan de hand van een beperkte dierproef, met een zeer gering aantal proefdieren, is dan voldoende. Dit heeft ook als bijkomend voordeel, dat aan minder dieren leed wordt bezorgd.

Ook voor de overige toetsen wordt door toxicologen gezocht naar alternatieve onderzoeksmodellen om in de toekomst het gebruik van proefdieren zo veel mogelijk te beperken. Een aantal ontwikkelingen in het gebruik van orgaan- en celcultures is in dit verband veelbelovend. Van de volledige vervanging van het proefdiergebruik zal echter geen sprake kunnen zijn, daar bepaalde werkingstypen, zoals invloeden op integrale regelfuncties, zoals het zenuwstelsel en het immuunsysteem, alsmede de relaties tussen dosis, tijd en effect uitsluitend bij intacte dieren bestudeerd kunnen worden.

6.1.2 Epidemiologisch-toxicologisch onderzoek

In het algemeen wordt met het woord epidemiologie het vakgebied aangeduid, dat zich richt op de bestudering van de incidentie, distributie en mogelijkheden tot beteugeling van ziekten in populaties van de mens en andere organismen. Dit soort onderzoek is voor de toxicologie van groot belang: (1) wanneer bepaalde stoffen reeds in het milieu voorkomen en de verdenking bestaat, dat ze een schadelijke invloed op een populatie uitoefenen (2) bij nieuw geïntroduceerde stoffen waaarvan men de eigenschappen onder praktijkomstandigheden nader wil onderzoeken.

In principe worden populaties van organismen onderzocht op het voorkomen van gezondheidseffecten waarvan vermoed wordt, dat deze het gevolg zijn van blootstelling aan een bepaalde stof of een mengsel van stoffen. De gezondheidkundige gegevens kunnen worden vergeleken met gegevens over de concentraties of doseringen waaraan de individuele leden van de populaties uitwendig en inwendig zijn blootgesteld.

Bij het epidemiologisch-toxicologisch onderzoek worden waarnemingstechnieken toegepast die worden aangeduid met de termen gezondheids-screening (de registratie van 'gezondheidseffecten' bij mensen en dieren), 'biologische monitoring' (het meten

van de inwendige blootstelling van organismen aan bepaalde stoffen) en 'omgevings-monitoring' (het meten van de uitwendige blootstelling via analyses van water, bodem, lucht en voedsel).

Wanneer de resultaten van de gezondheids-screening tonen, dat bepaalde gezondheidseffecten overeenkomen met het klinisch beeld van de vergiftiging die de stoffen kunnen veroorzaken (bij voorbeeld door deze te vergelijken met de bevindingen van het toxiciteitsonderzoek) en bij de bewuste individuen bovendien sprake is van een inwendige blootstelling, waarbij een dergelijke vergiftiging zou kunnen optreden, kan worden geconcludeerd dat de gezondheidseffecten zeer waarschijnlijk oorzakelijk gerelateerd zijn aan de blootstelling. De resultaten van de 'omgevings-monitoring' verschaffen daarnaast inzicht in de relatie tussen de inwendige en uitwendige blootstelling. Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van dergelijk onderzoek, daar het vinden van correlaties tussen gezondheidseffecten en bepaalde blootstellingsniveaus niet zonder meer bewijst dat sprake is van een oorzakelijk verband. De situatie kan verder gecompliceerd zijn doordat bepaalde gezondheidseffecten, zoals kanker, pas optreden lang nadat de hiervoor verantwoordelijke blootstelling heeft plaatsgevonden. Via retrospectief onderzoek moet dan worden getracht een kwalitatief en kwantitatief beeld te verkrijgen van de blootstelling in het verleden.

Vooral in de medische epidemiologie zijn methoden uitgewerkt voor de opzet van het onderzoek en de uitwerking van de resultaten. Deze methoden beogen de gemeten variabelen op zodanige wijze met elkaar in verband te brengen, dat andere factoren die van invloed kunnen zijn op de gezondheidstoestand, zoveel mogelijk worden uitgesloten.

6.1.3 Fundamenteel toxicologisch onderzoek

Bij onderzoek gericht op de werkingsmechanismen volgt men de principes die in het algemeen gelden bij de uitvoering van natuurwetenschappelijk onderzoek. Aan de hand van alle beschikbare informatie over de stof wordt een werkhypothese opgesteld die men toetst met behulp van hiertoe geëigende onderzoeksmodellen. Daarna zijn er twee mogelijkheden: (1) de resultaten steunen de hypothese, waardoor het onderzoek in dezelfde lijn kan worden voortgezet en men het doel dichter benadert, (2) de resultaten zijn geheel of ten dele strijdig met de gestelde hypothese, waardoor deze moet worden bijgesteld of vervangen door een nieuw concept. Gezien de pluriformiteit van de werkingsmogelijkheden van toxische stoffen kan men in het onderzoek te maken krijgen met alle denkbare onderzoekstechnieken die in het medisch-biologisch en chemisch georiënteerde natuurwetenschappelijke onderzoek toepassing vinden. Men kan te maken krijgen met farmacologische en fysiologische technieken als het onderzoek vergt, dat orgaan- en integrale functies van organismen moeten worden bestudeerd. Ook de morfologische pathologie kan van groot belang zijn. Verder zijn er raakpunten mogelijk met de endocrinologie, immunologie, ecologie, de analytische en organische chemie, terwijl bij de studie op sub-cellulair en moleculair niveau biochemische en biofysische methodieken nodig zijn. De toxicologie onderhoudt dus nauwe banden met vele andere wetenschapsgebieden (hoofdstuk 1).

Tabel 6. Overzicht van de belangrijkste toetsen die worden toegepast bij de bepaling van het lot van stoffen in het milieu.

Parameter	Type toets en aanduiding van de uitvoering
Fysisch-chemische eigenschappen	– bepaling smeltpunt en/of kookpunt, dampdruk, oplosbaarheid in water en octanol/water-verdelingscoëfficiënt met behulp van gangbare fysisch-chemische methoden
Mobiliteit in het milieu	– vluchtigheid, met het oog op de herverdeling van stoffen tussen de milieucompartimenten bodem, water en lucht en in het bijzonder de emissie naar lucht; diverse methoden gebaseerd op analytisch-chemische metingen onder laboratorium- en veldomstandigheden – bepaling van adsorptie-isothermen, met behulp van de zogenaamde 'slurry'-methode – doorspoeling door grondkolommen ('leaching'), ter bepaling van het transport van de bodem naar het oppervlaktewater; soms met behulp van lysimeters
Afbraak in het milieu	– de afbraak in de bodem door middel van incubatie van de stof in gewoonlijk minimaal twee typen grondmonsters bij twee temperaturen op onderlinge afstand van 10 °C in het traject 5 – 25 °C; vaststelling 'bound residue' (residu dat achterblijft na uitputtende extractie) – afbraak in water, eventueel met inbegrip van de fotochemische afbraak; diverse toetsmethoden beschikbaar, waaronder studies in het veld en semi-veldstudies (model-ecosystemen)
Residuen in planten	– residuonderzoek van stoffen en/of omzettingsprodukten; belangrijk in verband met bestrijdingsmiddelen en milieucontaminanten – overdrachtstudies met landbouwhuisdieren ter bepaling van residuen in onder andere vlees, melk, eieren; belangrijk in verband met veevoedercontaminanten en veterinaire geneesmiddelen
Bio-accumulatie	– onderzoek naar ophoping van stoffen in bepaalde organismen, in het bijzonder vissen; gehaltemetingen na statische of doorstroomblootstelling

6.1.4 Onderzoek naar het lot van stoffen in het milieu

De belangrijkste aspecten die hierbij aan de orde komen, zijn reeds besproken in hoofdstuk 2. Evenals bij het toxiciteitsonderzoek heeft men bij de systematische verkenning van het mogelijke gedrag van stoffen in het milieu een min of meer gestandaardiseerd onderzoeksprotocol ontwikkeld, waarvan de belangrijkste componenten zijn samengevat in tabel 6. De meeste van deze toetsen zijn in Nederland onder andere voorgeschreven in het kader van het toelatingsbeleid van bestrijdingsmiddelen. Details van de uitvoering van dit onderzoek worden hier verder buiten beschouwing gelaten.

6.2 Normstelling

Onze maatschappij hanteert normen in de zin van rechtsregels van wet, die beogen ongunstige invloeden van chemische stoffen te voorkomen of binnen aanvaardbare grenzen te houden. In het algemeen worden normen in twee fasen opgesteld. Ten eerste worden wetenschappelijk gefundeerde grenswaarden vastgesteld die de grens aangeven

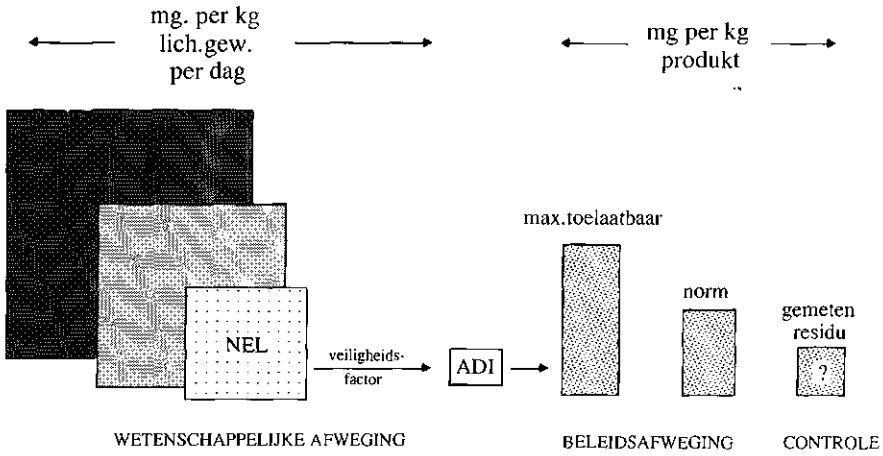
van gehalten of concentraties beneden welke de kans op bepaalde ongewenste effecten minimaal geacht kan worden. Daarna volgt een beleidsbeslissing van de overheid die de norm oplevert. Hierbij worden ook overwegingen van onder andere sociaal-economische aard betrokken.

Bij het vaststellen van grenswaarden richt men zich primair op de aard van de effecten, de relaties tussen dosis (of concentratie) en effect alsmede de zogenaamde 'no effect levels' (NEL), dat wil zeggen juist-niet-werkzame doseringen of concentraties die op grond van het toxiciteitsonderzoek en epidemiologisch-toxicologisch onderzoek kunnen worden bepaald.

In ons land zijn thans met betrekking tot chemische stoffen normen bekend voor voedingsmiddelen (onder andere tolerantiewaarden voor pesticiden en additieven), de lucht in het arbeidsmilieu (zogenaamde MAC-waarde = maximaal aanvaarde concentraties), de buitenlucht (enkele geadviseerde grenswaarden), het oppervlaktewater (emissienormen en kwaliteitsnormen) en de bodem (de A, B en C-waarden van de Leidraad bodembescherming).

De normering van de voeding is verreweg het best geregeld en heeft een gedegen wettelijke basis. De principiële aanpak die daarvoor geldt, is als volgt. Voor nieuw toe te laten stoffen of bij verlenging van een toelating wordt de 'no effect level' in beschouwing genomen, die voortkomt uit het toxiciteitsonderzoek. Deze wordt 'vertaald' naar de zogenaamde ADI ('Acceptable Daily Intake', ingeburgerd jargon voor aanvaardbare dagelijkse opname) met inachtneming van een veiligheidsfactor, gewoonlijk de factor honderd. Deze factor wordt toegepast (1) om een eventuele grotere gevoeligheid bij de mens ten opzichte van het proefdier te compenseren en (2) om extra bescherming te bieden aan bepaalde groepen van de bevolking die op grond van de in hoofdstuk 5 besproken factoren gevoeliger zouden kunnen zijn dan het populatiegemiddelde. De ADI-waarde wordt daarna omgerekend naar het voedingsmiddel, waarbij gebruik wordt gemaakt van gemiddelde consumptiecijfers. De berekening mondt uit in een zogenaamde maximaal toelaatbare waarde (in het Engelse jargon 'permissible level'). Dit is niet automatisch de waarde die ingevolge de wetgeving wordt vastgelegd! Het beleid streeft naar een minimumwaarde en stelt een norm vast, waarbij een verantwoord landbouwkundig of technologisch gebruik van de stof nog juist mogelijk is. Dit wordt dan de maximaal toegestane concentratie in het produkt (figuur 21).

Voor de MAC-waarde geldt eveneens dat primair een wetenschappelijk advies wordt opgesteld op grond van de onderzoeksresultaten, waarbij veel waarde wordt toegekend aan de epidemiologische gegevens met betrekking tot de mens. Voor een groot aantal stoffen zijn gegevens bij de mens bekend, aangezien veel industriële stoffen al in gebruik waren voordat sprake was van een adequaat beleid, dat op de bescherming van de gezondheid van de werknemers was gericht. Een dergelijk beleid begint inmiddels gestalte te krijgen. De veiligheidsmarges die worden toegepast bij de extrapolatie van de 'no effect level' naar de advieswaarde zijn gewoonlijk aanzienlijk kleiner dan die, welke worden toegepast bij de vaststelling van ADI's van voedingsmiddelen. De redenen hiervoor zijn (1) soms zijn gegevens beschikbaar over de gevoeligheid van de mens en (2) men heeft te maken met een risicogroep die overwegend bestaat uit gezonde mensen van een leeftijdscategorie die extra kwetsbare leeftijdsgroepen uitsluit. De

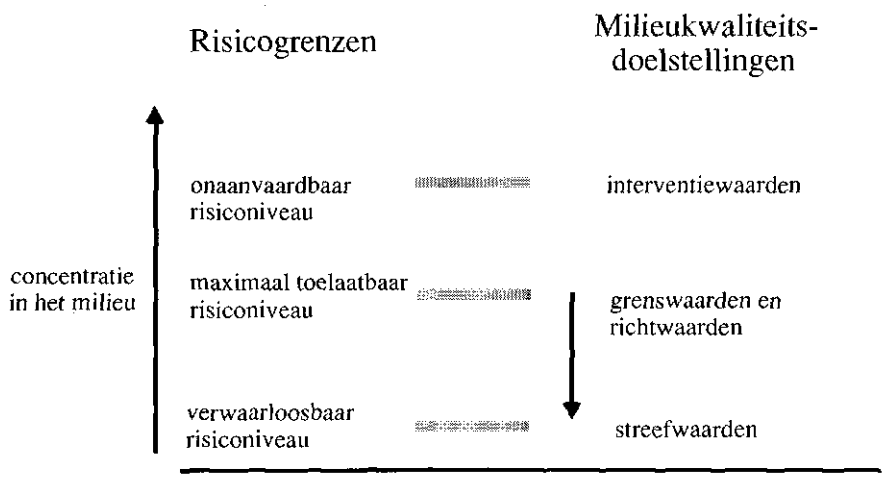


Figuur 21. Schematisch overzicht van de bij de normering van voedseladditieven en contaminanten gevolgde procedure (voor de toelichting zie de tekst).

toxicologische onderbouwing van MAC-waarden laat nog veel lacunes zien omdat veel industriële stoffen nog niet adequaat op hun toxische eigenschappen zijn onderzocht.

Het normeringsbeleid met betrekking tot het milieu bevindt zich nog in een beginfase. Het is in sterke mate saneringsgericht, omdat de verontreiniging tot stand kon komen voordat beleid van enige betekenis in deze werd gevoerd. Men hanteert in dit verband onder andere de term kwaliteitsdoelstelling. Kwaliteitsdoelstellingen in de vorm van onder andere grens-, richt- en streefwaarden worden tot dusver vastgelegd in nota's en plannen zoals Indicatieve meerjaren programma's voor milieubeheer (IMP's) en de nota's betreffende de waterhuishouding. In het huidige milieubeleid hanteert de overheid uitgangspunten zoals weergegeven in figuur 22. Het maximaal toelaatbare risiconiveau wordt vastgesteld min of meer overeenkomstig de wijze waarop ADI's worden afgeleid op grond van toxicologisch onderzoek (hiervoor beschreven). De streefwaarden geven het kwaliteitsniveau aan voor een bepaalde compartiment (bodem, water of lucht) waarbij de risico's, voor als nadelig te waarderen effecten, verwaarloosbaar worden geacht. Grenswaarden geven niveaus aan die niet mogen worden overschreden. Van richtwaarden wordt gesproken, als het gaat om waarden, die in de praktijk nog worden overschreden als gevolg van de aanwezige graad van verontreiniging van het milieu, maar die zo dicht mogelijk moeten worden benaderd. Interventiewaarden zijn waarden die de aanvaardbare grenzen op zodanige wijze overschrijden, dat een directe sanering noodzakelijk is, men denke aan de C-waarden die gehanteerd worden in de Leidraad bodembescherming. Milieukwaliteitsdoelstellingen hebben in het algemeen een niet-wettelijk karakter. Het zijn waarden die inspanningsverplichtingen opleggen aan het milieukwaliteitsbeheer, in casu de overheden. De verwachting is, dat de normering in de toekomst meer en meer een wettelijk karakter zal krijgen en milieukwaliteitsdoelstellingen kunnen worden omgezet in milieukwaliteitseisen. De Wet algemene bepalingen milieuhygiëne (WABM) voorziet hier in principe in.

Normen hebben niet steeds het karakter van een getalsnorm. Er wordt ook gebruik



Figuur 22. Milieukwaliteitsdoelstellingen en risicogrenzen.

gemaakt van kwalitatieve normen die in een bepaalde mate bindend zijn. Zo worden hulpstoffen met een initiërende carcinogene werking uit het voedsel geweerd, omdat het in het algemeen niet mogelijk is een voor de mens onschadelijke dosis van dit soort stoffen aan te geven. Een ander voorbeeld van een kwalitatieve 'norm' vormt de toepassing van zwarte lijsten bij de kwalificering van stoffen (onder andere door de EG en de Oslo-Conventie). Tot deze stoffen behoort een aantal categorieën van relatief giftige en persistente stoffen, zoals polyhalogeenaromaten, dioxinen, PCB's en cadmium- en kwikverbindingen. Plaatsing op de zwarte lijst houdt als beleidsprincipe in, dat lozing van dit soort stoffen zo ver mogelijk moet worden teruggedrongen.

Geen enkele norm mag beschouwd worden als een garantie voor absolute veiligheid. Immers de toxicoloog kan geen volledig bewijs van onschadelijkheid leveren, zolang de complete blauwdruk van de levensprocessen ontbreekt. Er kan slechts een redelijke schatting worden gemaakt van veilige doseringen en concentraties. De Nota Milieuhygiënische Normen van de Gezondheidsraad (1976) stelt terecht, dat absolute veiligheid niet bestaat en dat de overblijvende risico's of risico's van alternatief toe te passen procedures en technieken bij de beleidsmatige vaststelling van normen dienen te worden betrokken. Het toegelaten pesticidenresidu in een voedingsmiddel is dus alleen dan maatschappelijk aanvaardbaar, wanneer het niet toelaten van het pesticide of de toelating van een alternatieve stof een groter risico zou representeren voor de gezondheid en het welzijn van de samenleving.

Glossarium

activering: proces waarbij een chemische stof via een biochemisch of ander mechanisme wordt getransformeerd tot een metaboliet die giftiger is dan de stof zelf

additie: combinatiewerking van twee of meer giftige stoffen, waarbij de werking gelijk is aan de som van de werking die de stoffen afzonderlijk uitoefenen

ADI: letterlijk Acceptable Daily Intake, internationaal aanvaard jargon voor Aanvaardbare Dagelijkse Opname van een stof, uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht per dag

antagonisme: combinatiewerking van twee of meer giftige stoffen, waarbij de werking geringer is dan de som van de werking die de stoffen afzonderlijk uitoefenen

biotransformatie: de biochemische omzetting van toxische stoffen

carcinogeen: kankerverwekkend of kankerverwekkende stof

dermale toxiciteit: giftigheid van een stof na opname via de huid

detoxicatie: proces waarbij een giftige stof langs biochemische of andere weg zijn giftigheid verliest

dosis: de opgenomen fractie van de hoeveelheid van een stof waaraan een organisme uitwendig wordt blootgesteld

hepatotoxisch: giftig voor de lever

initiator: term die in het kader van de chemische carcinogenese wordt gebruikt voor de aanduiding van stoffen die genetische mutaties induceren in lichaamscellen, waardoor deze transformeren tot pre-neoplastische celtypen (bij voorbeeld via activering van oncogenen)

intoxicatie: vergiftiging

letaal: dodelijk

mutageen: stof die genetische mutaties veroorzaakt; mutatieverwekkend

nefrotoxisch: giftig voor de nieren

NEL: letterlijk No Effect Level, juist niet-werkzame doseringen of concentraties die op grond van het toxiciteitsonderzoek kunnen worden afgeleid uit de dosis-effect-relaties

neurotoxisch: giftig voor het zenuwstelsel

oncogen: gen, dat na activering door een mutatie of herschikking (bij voorbeeld translokatie) in het DNA kanker kan induceren

orale toxiciteit: giftigheid van een stof na opname via de mond

parenterale toxiciteit: giftigheid van een stof na toediening door de lichaamswand (bij voorbeeld via een injectienaald of giftand)

potentiëring: combinatiewerking van één of meerdere stoffen, waarbij de werking groter is dan de som van de werking die de stoffen afzonderlijk uitoefenen; volgens sommigen is potentiëring identiek met synergisme; volgens anderen mag het begrip

potentiëring alleen worden gebruikt voor de aanduiding van stoffen die zelf niet werkzaam zijn, maar wel de werking van andere stoffen versterken

promotor: stof die een pre-neoplastische cel transformeert tot kankercel

receptor: moleculaire structuur (bij voorbeeld enzym of membraan) die het aangrijpingspunt vormt voor giftige stoffen in een organisme

sub-letaal: toxische werking die niet dodelijk is

synergisme: combinatiewerking van twee of meer stoffen, waarbij de werking groter is dan de som van de werking die de stoffen afzonderlijk uitoefenen (zie ook potentiëring)

teratogeen: stof die tijdens de ontwikkeling blijvende schade veroorzaakt aan het embryo bij doseringen die niet toxisch zijn voor de moeder

toxine: giftige stof van natuurlijke herkomst

toxiciteit: giftigheid; vermogen van een stof een vergiftiging te veroorzaken

toxicologie: letterlijk leer der vergiften; wetenschapsgebied dat zich richt op vergiften en hun werking

toxicologisch: betrekking hebbend op de toxicologie

toxicon: vergift (Gr.), term die gewoonlijk weinig wordt gebezigd in onze taal

toxisch: giftig

'venom': Engels woord voor toxine dat door dieren via giftanden, angels e.d. in het lichaam wordt gebracht ('venomous animals'); de Nederlandse taal gebruikt hiervoor geen apart woord, ofschoon het woord venijn zeer waarschijnlijk verwant is aan 'venom'

Bijlage 1.

Overzicht van deeldisciplines in de toxicologie en de belangrijkste instellingen in Nederland waar deze disciplines worden toegepast (inclusief advisering en beleid)

Deeldisciplines	Instelling
Klinische toxicologie van de mens	1, 7, 12, 14, 20, 25, 26
Klinische toxicologie van het dier	4, 15, 28, 45
Forensische toxicologie	7, 14, 20, 25, 26
Industriële toxicologie	10, 16, 17, 20, 21, 23, 24, 27, 29, 37, 41, 42
Voedings- en levensmiddelentoxicologie	1, 2, 9, 13, 16, 27, 29, 36, 37, 38, 40, 44, 46
Milieu(eco-)toxicologie	1, 3, 5, 6, 8, 11, 13, 16, 22, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 39, 43, 44, 48, 49, 50
Geneesmiddelentoxicologie	1, 14, 18, 20, 21, 25, 26, 30, 35, 36, 48
Mutageniteits- en/of carcinogeniteitsonderzoek	1, 2, 6, 9, 10, 11, 16, 17, 19, 21, 23, 29, 30, 35, 36, 37, 40, 42, 43, 49
Fundamenteel toxicologisch onderzoek	De meeste van de genoemde instituten en instellingen met uitzondering van de departementen.

Overheidsinstituten / Ministerie

1. Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), Bilthoven / WVC, VROM
2. Rijkskwaliteits Instituut voor Land- en Tuinbouwprodukten (RIKILT), Wageningen / LNV
3. Rijks Instituut voor Natuurbeheer (RIN), Arnhem, Leersum, Texel / LNV
4. Centraal Diergeneeskundig Instituut (CDI), Lelystad / LNV
5. Staringcentrum, Wageningen / LNV
6. Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Lelystad / Verkeer en Waterstaat
7. Gerechtelijk Laboratorium / Justitie
8. Delta Instituut voor Hydrobiologisch Onderzoek (Nederlands Oecologisch Instituut), Yerseke / KNAW-instituut O & W

TNO-instellingen

9. Instituut voor Toxicologie en Voeding – TNO, Zeist

10. Medisch Biologisch Laboratorium – TNO, Rijswijk
11. Instituut voor Milieuwetenschappen – TNO, Delft

Universitaire vakgroepen en instituten

12 Afdeling Reanimatie en Klinische Toxicologie, Academisch Ziekenhuis, R.U. Utrecht
13. Research Institute of Toxicology (RITOX), R.U. Utrecht
14. Nederlands Instituut voor Drugs en Doping Research, R.U. Utrecht
15. Faculteit Diergeneeskunde, R.U. Utrecht
16. Vakgroep Toxicologie, L.U. Wageningen
17. Vakgroep Toxicologie, K.U. Nijmegen
18. Centrum voor Bio-farmaceutische Wetenschappen, Sectie Toxicologie, R.U. Leiden
19. Vakgroep Stralengenetica en Chemische Mutagenese, R.U. Leiden
20. Laboratorium voor Toxicologie, Academisch Ziekenhuis, R.U. Leiden
21. Vakgroep Farmacochemie, Sectie Moleculaire Toxicologie, V.U. Amsterdam
22. Vakgroep Oecologie en Oecotoxicologie, V.U. Amsterdam
23. Coronel Laboratorium, U.v.A.
24. Vakgroep Arbeidsgeneeskunde, Milieugezondheidkunde en Toxicologie, R.U. Limburg
25. Afdeling Toxicologie, Laboratorium voor Farmaceutische en Analytische Chemie, R.U. Groningen
26. Academisch Ziekenhuis, R.U. Groningen
27. Produktgroep Natuurwetenschappen, Open universiteit Heerlen

Particuliere instellingen en stichtingen

28. Stichting Gezondheidsdienst voor Dieren (Prov. Gezondheidsdiensten)
29. RCC/NOTOX, 's-Hertogenbosch
30. Vereniging het Nederlands Kankerinstituut, Amsterdam
31. Nederlands Instituut voor Onderzoek der Zee (NIOZ), Texel
32. KEMA (NV. tot Keuring van Elektrotechnische Materialen), Arnhem
33. Haskoning B.V. (Koninklijk Ingenieurs- en Architektenbureau), Nijmegen
34. Adviesbureau B.K.H., Den Haag

Industriële centra

35. Drug Safety R&D Labs, Organon International B.V., Oss
36. Duphar BV, Weesp
37. Group Toxicology Division, Shell International Res. Mij. N.V., Den Haag
38. Unilever Research, Vlaardingen
39. Akzo Corporate Research, Stafafdeling Safety, Environment, Insurance, Arnhem
40. Akzo Chemicals B.V., Safety, Environment and Regulatory Affairs, Amersfoort
41. Bedrijfs- en Milieuhygiënische Diensten

Ministeriële departementen en adviesorganen van de overheid

42. Directie Gezondheid, Afd. Toxische Stoffen, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag
43. Directie Stoffen en Risicobeheersing, Ministerie van VROM, Leidschendam
44. Directie Milieu, Kwaliteit en Voeding (MKV), Ministerie van LNV, Den Haag
45. Veterinaire Hoofdinspectie, Ministerie van WVC, Rijswijk
46. Directie Voedsel en Veiligheid van Produkten (VVP), Ministerie van WVC, Rijswijk
47. Hoofdinspectie Gezondheidsbescherming (HIGB), Ministerie van WVC, Rijswijk
48. Dienst Getijdewateren (DGW), Sectie Ecotoxicologie, Ministerie van Verkeer en Waterstaat, Den Haag
49. Gezondheidsraad, Den Haag
50. Centrale Raad voor de Milieuhygiëne (CRMH), Den Haag

Geraadpleegde en algemene literatuur

Anderson, D. en D.M. Conning (eds), 1988. Experimental toxicology. The basic principles. The Royal Society of Chemistry, London.

Albert, A., 1979. Selective toxicity. The physico-chemical basis of therapy. Chapman and Hall, London.

Calabrese, E.J., 1986. Age and susceptibility to toxic substances. John Wiley and Sons, New York.

Concon, J.M., 1988. Food toxicology. Part A: Principles and concepts. Part B: Contaminants and adiitives. Marcel Dekker Inc. New York, Basel.

Druckrey, H., 1967. Quantitive aspects in chemical carcinogenesis. In: R. Truhaut (ed.): Potential carcinogenic hazards from drugs. Springer Verlag, Berlijn, Heidelberg. p. 60–78.

Genderen, H. van, 1966. Bestrijdingsmiddelen als factor van de kwaliteit van voedingsmiddelen. Landbouwkundig Tijdschrift 78: 24–32.

Glaister, J.R., 1986. Principles of toxicological pathology. Taylor and Francis, London, Philadelphia.

Goldberg, L., 1983. Structure activity correlation as a predictive tool in toxicology. Hemisphere Publishing Corporation, McGraw-Hill International Book Company.

Goldstein, R.S., W.R. Hewitt en J.B. Hook (eds), 1990. Toxic interactions. Academic Press, New York.

Hermes, J.L.M., 1986. Quantitative structure-activity relationships in aquatic toxicology. Pesticide Sci. 17: 287–296.

Hodgson, E. en F.E. Guthrie, 1980. Introduction to biochemical toxicology. Elsevier, New York.

Hood, R.D. (ed.), 1989. Development toxicology: Risk assessment and the future. Van Nostrand Reinhold New York, London, Melbourne.

Klaassen, C.D., M.O. Amdur en J. Doull, 1986. Toxicology. The basic science of poisons. Macmillan Publ. Company New York, Toronto, London.

Koeman, J. en H. van Genderen, 1972. Tissue levels in animals and effects caused by chlorinated hydrocarbon insecticides, chlorinated biphenyls and mercury in the marine environment along the Netherlands coast. In: Marine pollution and sea life. Fishing News (Books) Ltd., England. p. 428–434.

Könemann, H., 1981. Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. Part 1: relationship for 50 industrial pollutants. Toxicology 19: 209–221.

Könemann, H. en A. Musch, 1981. Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. Part 2: The influence of pH on the QSAR of chlorophenols. Toxicology 19: 223–228.

Mendelsohn, M.L. en R.L. Albertini (eds), 1990. Mutation and the environment. 5 delen. John Wiley and Sons Inc. Publ. New York.

Spencer, P.S. en H.H. Schaumburg (eds), 1980. Experimental and clinical neurotoxicology. Williams and Wilkins, Baltimore, London.

Strong, F.M. (ed), 1973. Toxicants occurring naturally in foods. National Academy of Science, Washington/D.C. 624 p.

Verberk, M.M. en R.L. Zielhuis, 1980. Giftige stoffen uit het beroep. De Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde, deel 130. Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij B.V., Alphen aan de Rijn/Brussel. 263 p.

VROM, 1989. Omgaan met risico's; de risicobenadering in het milieubeleid. Ministerie van VROM.

Index

aardappel 1
aardnoten 3
acariciden 7
'Acceptable Daily Intake' (ADI) 65
aceetaldehyde 40
acetylchlinesterase 40
acetylcholine 26, 39
acetylcholinesterase 26, 37
acetylsalicylzuur 17
acrylamide 27
activering 19, 30
acute nitrietvergiftigingen 46
acute vergiftigingen 24, 46
additieve werking 40, 46
additieven 65
adsorptie 15, 19
aërosolen 17
aflatoxine B_1 21
aflatoxine M_1 21
aflatoxinen 3, 32, 34
alcohol 47
alcoholintolerantie 40
aldrin 16
alifatische halogeenkoolwaterstoffen 37
alkanen 37
Altropea belladonna 26, 54
Amanita 39
amfetamine 17
aminofenolen 31
ammoniak 17
antagonisme 41
anti-carcinogene stoffen 34
antibiotica 20
anurie 29
arbeidstoxicologie 10
arbeidshygiëne 10
aromatische koolwaterstoffen 37
aromatische aminen 34
arseen 4, 21, 32
arsine 29
arylkoolwaterstof-hydroxylase 55
asbest 32, 41
Aspergillus ochraceus 3
Aspergillus flavus 3
atropine 26, 39, 41, 54
azinfosmethyl 40

β-lyase 31
β-propriolacton 36
barbituraten 28, 41
Bauer, Georgius 10
beenmergdepressie 38
bensylisothiocyanaat 35
benz[a]pyreen 19
benzeen 17, 38
benzidine 32
beroepskanker 32
Bestrijdingsmiddelenwet 11
biologische monitoring 62
biotransformatie 19, 54
bischloormethylether 32
blaaskanker 32
blauwzuur (cyaanwaterstof) 41
blootstellingsperioden 47
blootstellingstijd 47
botulisme 3
broombenzenen 30
bijegif 55

cadmium 15, 29, 30, 37, 57
cafeïne 43
carbokationen 35
carboniumionen 35
carcinogenen met een initiërende werking 48
carotatoxine 2
cassave 1
cavia 62
chelaatvormers 41
chloor 30, 40
chloroform 28, 36, 37, 38
chromosomale translokatie 33
chronische vergiftigingen 24, 47
chroom 55
chroomverbindingen 32
Claviceps purpurea 3
Clostridium botulinum 3

co-carcinogene 34
colonkanker 57
conjugatiefase 19
Conserveermiddel- en Kleurstoffenbesluit 10
convicine 55
Coronel, Samuel Senior 10
cumulatie (stapeling) 22
curare 6, 17
cyaanwaterstof (blauwzuur) 31
cyaniden 1
cyclofosfamide 32
cytochroomoxidase 31

Datura stramonium 26
DDT 21, 26, 28
demyelinisatie 27
dermale opname 17
desorptie 15, 19
detoxicatie 19, 31
Dichapetalum cymosum 39
dichlooracetyleen 30
dieldrin 16, 52
diethylether 37
diethylstibestrol (DES) 21
dimercaprol 41
4-dimethylamino-azobenzeen 48
dimethylnitrosamine 28
dinitro-ortho-cresol (DNOC) 18, 31
dinoflagellaten 2
distale axonpathie 27
distributieve bronnen 13
divicine 55
doornappel (*Datura stramonium*) 26
dosis 18, 42
drugs 57

ecotoxicologie 11
eidereenden 52
eiwitarm dieet 57
eliminatie 19
eliminatiesnelheid 22
emissie 14
emissienormen 65
enkelvoudige, meervoudige, continue introductie 13
epidemiologisch-toxicologisch onderzoek 59, 62
ethanol 29
ethers 37
ethylalcohol 47, 57
ethyleen-diaminetetra-azijnzuur 41
excretie 19

favisme 55
fenobarbital 28
ferrihemoglobinemie 46, 55
ferrihemoglobine 31, 41, 56
ferrrihemoglobine-reductase 31, 55
fenacetine 32
fluor 3
fluorazijn 39
fluorazijnzuur 54
forensische (gerechtelijke) toxicologie 9
fundamenteel toxicologisch onderzoek 59
fungiciden 7

gecombineerde blootstelling 40
genamplificatie 33
geneesmiddelen 32, 57
geneesmiddelentoxicologie 12
genetische resistentie 56
gevoeligheid 51
gezondheids-screening 63
gifblaar 39
giftige paddestoelen 39
glucose-6-fosfaat-dehydrogenase 54
glucuronzuur 19
glutathion 19, 35
glutathionperoxidase 57
glyceraldehyde-3-fosfaat-dehydrogenase 27
glycine 19
grenswaarde 65, 66

halfwaardetijd 22
halogeenalkenen 30
halothaan 37
Hamilton, Alice 10
Hansch 49
haren 21
Hasselt, Alexander W.M. van 8
hemoglobine 31
hemolyse 55
hemolytische anemie 55
hepatoxiciteit 38
herbiciden 7, 52
hexaan 19
2,5-hexaandion 27
hexachloorbenzeen 28
hexachloorbutadieen 30
hydroxylradicalen 36

immissie 14, 18
Indicatieve meerjaren programma's voor milieu-beheer (IMP's) 66
indolen 57
inductie 28
industriële toxicologie 10

inhalatie 17
initiatoren 33
initiërende carcinogene werking 67
initiërende carcinogene stoffen 33
Inocybe 39
insekten 52
insekticiden 7, 52
intentionele zelfvergiftiging 48
intercellulaire communicatie 33
interventiewaarden 66
inwendige blootstelling 63
isomalathion 40
Itai-itai-ziekte 29

kalveren 56
Kanemi-rijstolieziekte 5
kanker 57
kankercellen 33
kieuwen 17
kip 62
kleurstofindustrie 32
klinische toxicologie 9
Kobert, Rudolf 8
kogelvissen 2, 26
Könemann 49
konijn 54, 62
kool 1
koolmonoxide 21, 31, 42
koolstofdisulfide 27
koper 15
koudbloedige organismen 54
kwalitatieve normen 67
kwaliteitsdoelstelling 66
kwaliteitsnormen 65, 67
kwik 15, 16, 21, 29, 41, 57
kwikverbindingen 6
kwikzouten 37

latentietijd 48
Lathyrus sativa 1
LD_{50} 44, 62
Leidraad bodembescherming 65, 66
letale synthese 39
lever 19
lever-gal-faeces 21
levercelhypertrofie 28
levercirrose 29, 47, 57
levergewichttoename 28
leverkanker 58
levernecrose 28
leverschade 28
leververvetting 28
Lewin, Louis 8
longkanker 55
lood 5, 14, 21, 27, 30, 37, 40, 41

MAC-waarde 65, 66
magnesiumoxide 5
maïs 3
malathion 40
Manihot esculenta 1
maximaal toelaatbare waarde 65
maximaal toelaatbaar risiconiveau 66
medische epidemiologie 63
metallisch kwik 17
metastaseren 33
methylbromide 36
methylcholantreen 28
methylkwik 27
methylnafthyl-fluoraceetamide 54
milieukwaliteitsdoelstellingen 66
Minamataziekte 5
mosterd 1
mosterdgas 7
muscarine 39
mutaties 33
mycotoxicosen 3
mycotoxinen 3

2-nafthylamine 32
nefrotoxische stoffen 29
neurotransmissie 26
nieren 29
niet-distributieve bronnen 13
nitraat 46
nitreuze dampen 40
nitriet 3, 19, 31, 41, 46, 56
nitrosaminen 2, 19, 32, 34, 35, 36, 49
nitroverbindingen 31
no-effect levels 65
norm 64, 67
normeringsbeleid 66
Nota Milieuhygienische Normen van de Gezondheidsraad 67
nucleofiele groepen 35

ochratoxine 3
ochratoxine A 30
omgevingsmonitoring 63
oncogenen 33
ontkoppelaars van de oxidatieve fosforylering 31
orale opname 17
Orfila, M.P. 7
overgevoeligheid 54
oxaalzuur 2

Paracelsus 10, 42
paracetamol 28, 36
paraquat 15, 36, 48
parathion 7, 16, 18, 40, 56
peen 2
pentachloorfenol 31
peroxylradicalen 36, 57
pesticiden 65
peulvruchten 1
plasma-eiwitten 19
plateau-effect 22
polychloorbifenylen (PCB's) 5, 14, 28, 39
polycyclische koolwaterstoffen 55
polycyclische aromaten 28
potentiëring 40
pre-neoplastische cellen 33
primaire of biochemische lesie 25
primaquine 55
procentuele-frequentiecurves 44
progressie 33
promotor 33, 34
proto-oncogenen 33
Psylocybe 39
puntbronnen 13
puntmutaties 33
pyrethroïden 26

quantitative structure activity relationships (QSAR's) 37, 49

radicaalvormende stoffen 57
radicalen 28, 57
radijs 1
Ramazzini, Bernardo 10
rat 62
receptor 18, 25
remming 33
rotenon 6

sarine 7
saxitoxine 2
schimmelvergiftigingen 3
secundaire aminen 19
selectieve toxiciteit 51, 54
seleniet 57
selenium 3, 57
sensibilisatie 55
sojabonen 3
solanine 1
somatische mutatietheorie 32
somatische-mutatiehypothese 48
spinazie 2
stapeling 22
steroïden 57
stikstofmosterd 36
streefwaarden 66
sulfonamiden 55
superoxideradicalen 36
suppressorgenen 33
symptomen 24
synergisme 40

tabaksrook 32, 34, 41
tabun 7
TCDD (dioxine) 34
teratogene eigenschappen 5
tetrachloordibenzodioxine (TCDD) 28
tetrachloorethyleen 31
tetrachloorkoolstof 28, 36, 40, 47, 57
tetrodotoxine 26
Thackrah, Charles 10
thalidomide 5
thioglycosiden 1
thiram 40
tijd-concentratiecurve 21
tolerantiewaarden 65
toxiciteitsonderzoek 59
traangassen 7
tranformatiefase 19
transformatie 19
tri-ortho-cresylfosfaat (TOCP) 37
trichloorazijnzuur 20
trichloorethanol 20
trichloorethyleen 17, 20, 31
trinitrotolueen (TNT) 31, 55
tuinboon 55

uitscheiding 54
uitwendige blootstelling 18

veiligheidsfactor 65
veren 21
verspreidingsverlies 15
vettige degeneratie 29
vettige degeneratie van levercellen 28
vetweefsel 19
Vicia faba 55
vinylchloride 19, 32, 36, 38
vissen 56
vitamine C 35, 57
Vitamine E 57
voedingsmiddelentoxicologie 11
voedselketens 22

walvissen 57
Warenwet 10

warfarine 39
warmbloedige organismen 54
waterhuishouding 66
Wet algemene bepalingen milieuhygiëne (WABM) 66
Wet bodembescherming 11
Wet inzake de luchtverontreiniging 11
Wet milieugevaarlijke stoffen 11, 61
Wet verontreiniging oppervlaktewateren 11
wolfskers 26, 54

zaailathyrus 1
zeehonden 57
ziram 40
zuurstof, remmingtransport van 31
zwaveldioxide 14
zwavelwaterstof 31