

CA
NN02963,622

Het venijn zit in de staart

Prof. dr. Jan H. Koeman

HET VENIJN ZIT IN DE STAART

Kanttekeningen bij de ontwikkeling van de toxicologie over de laatste 40 jaar, de verworvenheden en toekomstige uitdagingen

Prof. dr. Jan H. Koeman



WAGENINGEN UNIVERSITEIT

Tekst behorende bij het op 28 april 2000 gegeven
afscheidscollege in de aula van Wageningen Universiteit

HET VENIJN ZIT IN DE STAART

Dames en heren, dear friends,

Dit college heeft de titel gekregen 'Het venijn zit in de staart', 'in cauda venenum'. Dit is echter geenszins boosaardig bedoeld. Verwacht van mij vandaag geen netelige opmerkingen over deze of gene zaken. Het betekent slechts dat bij het afsluiten van een loopbaan waarin het gif steeds prominent aanwezig is geweest het eveneens thuishoort in de staart ¹.

De toenmalige vakgroep (nu leerstoelgroep) toxicologie werd ingesteld per 1 september 1972 met het doel het verzorgen van onderwijs en het opzetten van onderzoek programma's ten dienste van de studierichting Milieuhygiëne en de studierichtingen Humane voeding en Levensmiddelentechnologie. We hebben er steeds naar gestreefd in zowel het onderwijs als het onderzoek de breedte van de opdracht tot zijn recht te laten komen. Dat betekent dat we ons gericht hebben op de risico's van chemicaliën waarmee de consument te maken kan krijgen maar ook met de gevaren van stoffen op de werkplek en in de natuur.

De inhoud van dit afscheidscollege is drieledig. Allereerst wordt een terugblik gegeven op de ontwikkeling van het vak sinds het begin van de jaren 70. Vervolgens zal worden ingegaan op enkele belangrijke bijdragen van de toxicologie aan het oplossen van problemen en tenslotte worden enkele uitdagingen voor de toekomst belicht.

(1) Een terugblik op de ontwikkeling van het vak sinds het begin van de jaren 70

Sinds het begin van de jaren 70 is de positie van het vakgebied in talloze opzichten veranderd ten opzichte van de situatie daarvoor. Een aantal belangrijke maatschappelijke veranderingen is hieraan debet. Dit betreft allereerst de ontdekking van allerlei ongewenste neveneffecten van de onstuimige industriële ontwikkelingen in de voorafgaande decennia, de aanwezigheid van contaminanten in het voedsel, gezondheidsschade bij mensen in het beroep en de achteruitgang van tal van diersoorten in het natuurlijke milieu. Een tweede verandering die aan de eerste is gelieerd is de gemiddelde verbetering van het kwaliteitsbewustzijn in de samenleving. De huidige mens stelt, althans in de meeste landen, hogere eisen aan de kwaliteit van de voeding, de arbeidsomstandigheden en het leefmilieu in het algemeen. Eén en ander heeft zich ook vertaald in verbeterde wet- en regelgeving. Tenslotte hebben de verbeterde internationale betrekkingen tussen de landen en de instelling van internationale organisaties een belangrijke rol gespeeld. In deze terugblik op de ontwikkeling van het vak wordt in het kort stil gestaan bij drie aspecten, methodeontwikkeling en harmonisatie, wetenschappelijke ontwikkelingen en onderwijs. De beschouwing is niet uitputtend of volledig. De belangrijkste ontwikkelingen worden in hoofdlijnen aangegeven en hier en daar geïllustreerd aan de hand van specifieke voorbeelden.

Methode-ontwikkeling en harmonisatie

Al in de jaren vijftig groeide het bewustzijn dat er behoefte

was aan een verbetering van de toets- en evaluatiemethodieken die nodig zijn voor een adequate beoordeling van de toxiciteit van chemische bestrijdingsmiddelen, voedseladditieven en andere stoffen. De Food and Drug Administration (FDA) in de USA heeft daarbij in de beginjaren een leidende rol gespeeld, maar dit initiatief werd al spoedig door andere landen overgenomen, waarbij in Nederland het toenmalige Rijks Instituut voor de Volksgezondheid (RIV nu RIVM) het voortouw nam². Ook de toenmalige Voedingsraad (nu onderdeel van de Gezondheidsraad) heeft een belangrijke bijdrage geleverd³. Parallel aan de wetenschappelijk verdieping van de toxicologie is in de loop der jaren door veel onderzoekers in tal van landen gewerkt aan de ontwikkeling van een systeem van toxiciteitstoetsen, dat beoogt de mogelijke schadelijke effecten van stoffen stelselmatig en op gestandaardiseerde wijze te toetsen. De Organisatie voor Economische samenwerking en Ontwikkeling (OESO) en het International Programme on Chemical Safety (IPCS) hebben een belangrijke rol gespeeld bij de internationale harmonisatie en verfijning van de toetsen, variërend van toetsen voor het onderzoeken van de lange termijn toxiciteit en mogelijke carcinogeniteit van stoffen tot toetsen voor het meten van de afbraaksnelheid van stoffen in sedimenten⁴. Van groot belang voor de ontwikkeling van het stoffenbeleid is de rol die de Wereld Gezondheids Organisatie en de Wereld Landbouw- en Voedselorganisatie daarbij hebben vervuld. Reeds in 1955 werd onder auspiciën van beide organisaties een adviescommissie ingesteld, die de opdracht kreeg de risico's te evalueren die gepaard konden gaan met het gebruik van voedseladditieven en die tevens aanbevelingen moest doen over aanvaardbare dagelijkse inname niveaus⁵. In 1963 is een hiermee vergelijkbare

commissie ingesteld, die sindsdien adviseert over residu's van chemische bestrijdingsmiddelen'. Beide commissies adviseren de Codex Alimentarius Commissie en de lidstaten van de Verenigde Naties. Eveneens van algemeen belang is de IARC (International Agency for Research on Cancer) die sinds 1972 meer dan 800 stoffen met behulp van expert panels heeft geëvalueerd over de mogelijke kankerverwekkende werking van stoffen. De internationale en nationale aandacht voor de risico's van voedseladditieven en bepaalde contaminanten, zoals chemische bestrijdingsmiddelen, heeft geresulteerd in risicobeheersings strategieën die de consument op adequate wijze beschermen tegen mogelijke schadelijke effecten. Op deze plaats moet ook de Gezondheidsraad worden genoemd, een nationale adviesraad die uitermate actief is op het terrein van de advisering over toxische stoffen en problemen die daarmee gepaard gaan⁶. Ook het bedrijfsleven heeft zich de laatste 20 jaar meer en meer pro-actief opgesteld en wacht niet steeds met het nemen van maatregelen tot op het moment dat de overheden hen ertoe dwingen met wetten en regels. In 1980 was ik lid van de jury van het internationale watertribunaal in Rotterdam. Gunstige uitzonderingen daargelaten stelden veel bedrijven zich nog uiterst defensief op, zeker met betrekking tot het milieu. Inmiddels is de attitude van het bedrijfsleven totaal veranderd. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de ondernomen acties met betrekking tot het terugdringen van de emissie van afvalstoffen. Bovendien speelt het bedrijfsleven ook een belangrijke intellectuele rol bij het vinden van oplossingen en het ontwikkelen van beter beleid. Een voorbeeld van een belangrijk adviesorgaan namens het bedrijfsleven is ECETOC, het 'European Centre voor Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals', dat belangrijk bijdraagt aan het evalueren

van stoffen en het meedenken over de wijze waarop beleid in betere banen moet worden geleid⁷. Hiermee vergelijkbaar is ILSI, het 'International Life Sciences Institute', waarvan de Europese branche in 1986 werd opgericht op initiatief van de levensmiddelenindustrie. ILSI is een forum dat adviseert over vraagstukken met betrekking tot voeding, gezondheid en voedselveiligheid⁷. Tenslotte zijn er NGO's die bijdragen aan de evaluatie van en advisering over de stoffenproblematiek, zoals ETAF (de 'European Training and Assessment Foundation') en milieuorganisaties als Greenpeace, die niet alleen confronterend opereren, maar soms ook met belangrijke inhoudelijke bijdragen deelnemen in de discussies over het stoffenbeleid⁸.

Wetenschappelijke ontwikkelingen

In de afgelopen 40 jaar heeft de toxicologie als wetenschapsgebied sterk gegroeid, niet alleen in relatie tot bijvoorbeeld stoffenbeleid en regelgeving maar ook als zelf

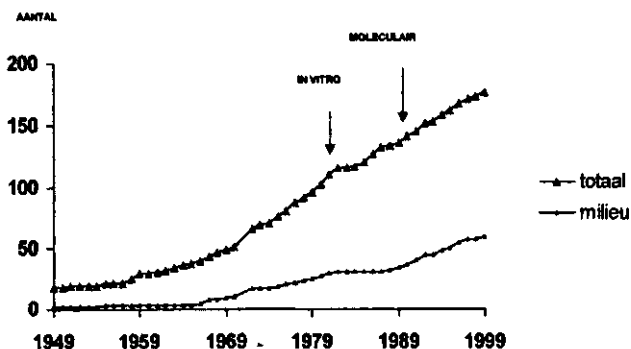


Fig. 1 Toename in het aantal wetenschappelijke publicaties in de periode van 1949 tot 1999

standige wetenschappelijke discipline. De groei kan goed worden geïllustreerd aan de hand van de toename in het aantal wetenschappelijke journals dat betrekking heeft toxicologische studies en aanverwante onderwerpen die met de stoffen problematiek te maken hebben. Figuur 1 toont deze toename. Opvallend is de opkomst van de milieu- en ecotoxicologische journals aan het eind van de zestiger jaren.

Aan het eind van de jaren zeventig wordt de *in vitro* (letterlijk in glas, in de reageerbuis) toxicologie steeds belangrijker, dank zij de vooruitgang in de celbiologie die het mogelijk maakt experimenten uit te voeren met celcultures, inclusief cellen van menselijke herkomst. Dit biedt uitzicht op mogelijkheden om na te gaan of cellen van de mens op vergelijkbare wijze reageren op toxische stoffen als cellen afkomstig van dieren. Een extra reden voor het gebruik van celkweek systemen is de overweging dat met behulp van dit soort technieken het gebruik van proefdieren in de toxicologie zou kunnen worden teruggedrongen. Vooralsnog kan het gebruik van proefdieren voor het toetsen van de toxische eigenschappen niet geheel worden vermeden. De fysiologie van intacte organismen is dermate complex dat de huidige *in vitro*-modellen in voorspellend vermogen nog te kort schieten. Wel heeft het gebruik van cel- en weefselkweek in combinatie met dierexperimenten geleid tot een aanzienlijke verbetering in het inzicht over de mechanismen die aan de toxische werking van stoffen ten grondslag liggen⁹.

Vanaf het begin van de jaren negentig komt de dimensie moleculair erbij: 'toxicology goes molecular'¹⁰. Steeds meer wordt duidelijk, dat de toxische werking van stoffen in veel gevallen (mede) berust op beïnvloeding van de wijze waarop genen tot expressie komen. Bovendien ontstaat de

mogelijkheid door te dringen tot de achtergrond van genetische verschillen tussen diersoorten en tussen mensen onderling wat betreft hun 'genetische make-up'. De moleculaire toxicologie doet zijn intrede. Niet als alternatief maar evenals bij de 'in vitro' benadering, als toevoeging, als vernieuwende bijdrage aan het vermogen door te dringen tot de kern van de verklaring van toxiciteit. Het centrale adagium in de toxicologie is en blijft: 'als je de toxische werking begrijpt, kun je de risico's vermijden en de positieve eigenschappen van een stof of product waarin deze is verwerkt ten volle benutten'. Men dient derhalve steeds terughoudend te zijn in het uitbannen van stoffen waarover veel bekend is, als daar onomstreden positieve eigenschappen tegenover staan.

Fig. 2 toont de aantallen in Chemical Abstracts vermelde publicaties in de periode van 1972 tot 1999. Opmerkelijk is dat de jaarlijkse aantallen publicaties vanaf het eind van de jaren zeventig min of meer constant zijn. Dit is zeer waarschijnlijk een weerspiegeling van de totale financiële input in het wetenschappelijke toxicologische onderzoek in de wereld. Het is in dit licht gezien merkwaardig dat het aantal journals nog steeds groeit. Dit zal er t. z. t. onvermijdelijk toe leiden dat een aantal bestaande journals aan impact zal moeten inboeten.

Fig. 2 refereert naar publicaties die voortkomen uit de wetenschapsbeoefening door universitaire en andere onafhankelijke centra en overheidsinstituten. Veel resultaten van onderzoek, die in het kader van het stoffenbeleid worden uitgevoerd, komen terecht in rapporten die een vertrouwelijk karakter hebben, omdat het eigendomsrecht van de stoffen in het geding is. De vrije wetenschapsbeoefening in de toxicologie draagt overigens belangrijk bij

aan het op niveau houden van de kwaliteit van het protocolaire onderzoek en de evaluatie van de resultaten.

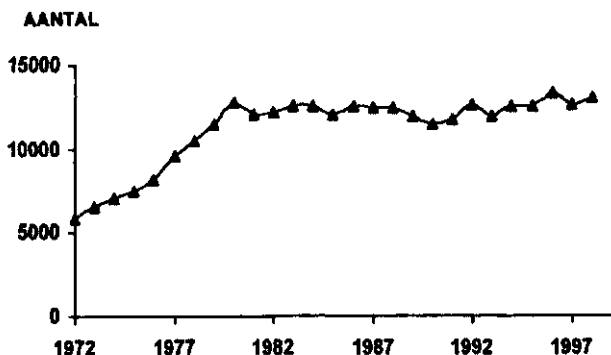


Fig. 2 Aantallen in Chemical Abstracts vermelde toxicologische publicaties in de periode van 1972 tot 1999

Het onderwijs

Aan het onderwijs heb ik veel plezier beleefd, misschien wel het meeste. Met de opkomst van de toxicologie vanaf de jaren 60/70 is ook het onderwijs tot bloei gekomen. Allereerst bij de universiteiten waar de ene na de andere leerstoel werd ingesteld, anderzijds ook in het HBO waar met name in het kader van het milieuonderwijs aandacht aan de toxicologie belangrijk werd geacht. Inmiddels zijn in Nederland honderden toxicologen opgeleid, die hun weg hebben gevonden naar de overheid, het bedrijfsleven, milieu- en consumentenorganisaties en wetenschappelijke centra. Vermeldenswaard is het Utrechts-Wagenings initiatief uit het eind van de jaren 80, dat leidde tot de instelling van een post-doctorale opleiding toxicologie. Deze opleiding bestaat uit een aantal specialistische

modules¹¹. De opleiding is gekoppeld aan een promotie-onderzoek over een toxicologisch thema. De opleiding wordt erkend in het kader van de SMBWO, de Stichting voor Maatschappelijke Belangen van Medisch Biologisch Onderzoekers. Niet iedere toxicologische onderzoeker is een goede toxicoloog. Sommige onderzoekers blijven mitsen en maren: 'een risico kan niet geheel worden uitgesloten'. Een goede toxicoloog moet antwoord geven op de vraag, is het gevaarlijk of niet. Dit gebeurt op grond van een beschouwing van alle beschikbare informatie en die is tot dusver nimmer volledig. Er is geen enkele stof waarvan alle mogelijke aspecten van de toxische werking volledig bekend zijn. Een beslissing over aanvaarbaarheid berust dus altijd op het beste oordeel op grond van de stand der wetenschap, zoals dat ook bij tal van andere processen van besluitvorming in het kader van maatschappelijke ontwikkelingen het geval is.

Een belangrijke uitdaging voor de toxicologie is steeds optimaal te blijven profiteren van de ontwikkeling binnen de medisch biologische basiswetenschappen. In zekere zin is dit ook een frustrerend aspect van de toxicologie.

Toxische effecten kunnen nu eenmaal optreden in alle orgaansystemen en fysiologische functies van darmkanaal tot hersenen en alles wat er tussen in ligt. Toxische effecten kunnen een rol spelen bij talloze chronische ziekten zoals kanker en Alzheimer. Uiteraard is het geen enkel individu gegeven alle ontwikkelingen in die basiswetenschappen adequaat te volgen. Zelfs voor een toxicologisch team van enige omvang is dat een grote opgave. Sub-specialisaties zijn dan ook onvermijdelijk, zoals immunotoxicologie, neurotoxicologie en specialisaties op het terrein van de chemische carcinogenese. Mutatis mutandis is er een hiermee vergelijkbare pluriformiteit in het domein milieu, met

specialismen als milieuchemie, populatiebiologie en ecologie. Een voorwaarde voor het goed functioneren van het vak is derhalve, dat de vakbroeders- en -zusters goede contacten met elkaar onderhouden teneinde optimaal van elkaars ervaring te profiteren en consensus te bereiken (waar mogelijk) met betrekking tot cruciale vraagstukken. Een belangrijke bijdrage wordt hier geleverd door nationale en internationale verenigingen in de toxicologie, waaronder ook de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie¹². De vereniging vervult een belangrijke educatieve functie in de opleiding van jonge toxicologen.

(2) De bijdrage van de toxicologie aan het oplossen van problemen

De groei en bloei van het vak heeft geleid tot talloze maatregelen gericht op een verbetering van het stoffenbeleid door middel van verbeteringen in de wet- en regelgeving, een aanscherping van de uitvoering hiervan en een verbeterd toezicht op de uitvoering. Daarnaast is ook vanuit het bedrijfsleven prioriteit gegeven aan de ontwikkeling van alternatieve producten, reducties in de emissies van afvalstoffen en verbeteringen in de arbeidsomstandigheden.

Sanering binnen alle domeinen

Allereerst met betrekking tot de kwaliteit van de voeding. Met name is door overheden en bedrijven veel aandacht besteed aan de verbetering van risicobeheersings strategieën ter zake van voedseladditieven en bepaalde contaminanten, zoals chemische bestrijdingsmiddelen, toxinen en bijvoorbeeld PCDDs en PCDFs (polychloor-dibezo-dioxinen en polychloor-dibenzofuranen) gewoonlijk aangeduid als dioxinen. Er bestaan in onze samenleving uiteenloppende inzichten over de aanvaardbaarheid van additieven en bijvoorbeeld bestrijdingsmiddel residu's in het voedsel.

Hoe men hier ook over denkt, het is belangrijk te weten dat van vrijwel al deze stoffen uitgebreide toxicologische dossiers beschikbaar zijn en dat bij de normering ruime veiligheids marges worden gehanteerd. Van de meeste extreem persistente stoffen, waaronder de meeste chloor-koolwaterstof insecticiden en bijvoorbeeld de PCBs, is het gebruik geheel gestaakt.

Succesvol is ook de emissiereductie van 'dioxinen' door een betere beheersing van afvalverbrandingsprocessen en het terugdringen van de concentraties in chemische producten waarin deze stoffen voorheen als contaminant voorkwamen. In alle milieucompartimenten, maar ook in melk, moedermelk, menselijke bloedmonsters etc. zijn de concentraties het afgelopen decennium aanzienlijk gedaald¹³. Fig. 3 geeft een voorbeeld van een onderzoek in Duitsland dat is gebaseerd op honderden analyses. Het recent verschenen jaarrapport 1997 en ramingen 1998 over Emissies en afval in Nederland laat zien dat de relatieve verandering in de emissie naar lucht van dioxinen (PCDDs en PCDFs) als percentage van de emissie in 1990 meer dan 90% is. Dit emissie-niveau ligt ver beneden de aanvankelijke doelstel-

ling. De Belgische dioxine affaire heeft dioxinen opnieuw in de belangstelling gebracht. Het gaat hier echter om een incident als gevolg van zeer laagbaar misbruik van met dioxinen gecontamineerde PCBs. Naar aanleiding van deze affaire hebben overheden de neiging het monitoren van voedingsmiddelen op dioxinen zeer aanzienlijk te intensiveren. Gezien de trends is daarvoor echter geen enkele aanleiding. Het zou beter zijn de energie te stoppen in het opruimen van oude voorraden van de betreffende producten dergelijke incidenten voor de toekomst uit te sluiten. Een dergelijke policy is ook van belang i.v.m. andere, inmiddels verboden, persistente toxische stoffen waarvan her en der in de wereld nog restanten aanwezig zijn.

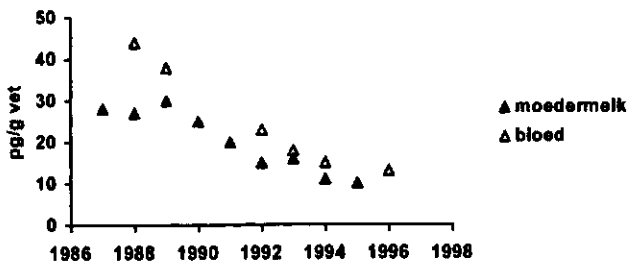


Fig. 3 Afname van dioxinen concentraties in humaan bloed en moedermelk in Duitsland (naar Pöpke, 1998)

Ook de kwaliteit van het milieu is in menig opzicht aanzienlijk verbeterd als gevolg van sanerende maatregelen die in veel landen zijn getroffen. De positieve trends in de ontwikkeling van populaties van bepaalde diersoorten is hiervoor indicatief.

In fig. 4 zijn de veranderingen in de omvang van de populaties van twee diersoorten weergegeven, die het

slachtoffer zijn geweest van de verontreiniging van het milieu met persistente chemicaliën in de zestiger jaren. De afname van de Grote stern was het gevolg van de lozing van chloorkoolwaterstof insecticiden (voornamelijk telodrin, aldrin, dieldrin en endrin) door bedrijven van Shell in Pernis¹⁴. De afname van de Gewone zeehond is zeer waarschijnlijk het gevolg geweest van de verontreiniging van het milieu met PCBs die aan het eind van de jaren vijftig en het begin van de zestiger jaren een hoogtepunt bereikte¹⁵. De omvang van de populaties van beide soorten neemt de laatste decennia weer toe. Ook van een aantal andere diersoorten dat sterk geleden hebben door milieuverontreiniging of toepassingen van bepaalde chemische bestrijdingsmiddelen, bijvoorbeeld de buizerd, de havik en de sperwer, zijn de aantallen broedparen sterk toegenomen¹⁶.

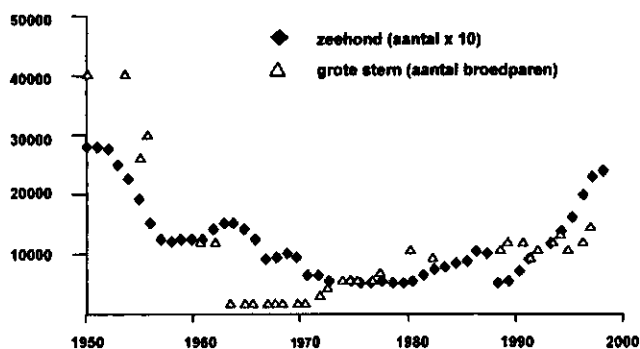


Fig. 4 Veranderingen in de omvang van de populaties van de Gewone zeehond en de Grote stern in de Waddenzee van 1950 tot 1999 (bronnen Wadden Sea Newsletter 2000-No.1, SOVON pers. mededeling, Koeman, 1971¹⁴).

Ook elders in Europa en Noord-Amerika zijn dit soort trends bij bepaalde soorten waarneembaar. Helaas zijn er landen waar het herstel uitblijft onder andere als gevolg van moedwillige vergiftiging van predatoren door jagers en boeren. Plaatselijk is zelfs in Nederland sprake van moedwillige vervolging van roofvogels. Vooral de provincie Friesland heeft in dit opzicht een slechte reputatie.

Ook op de werkplek is de afgelopen decennia veel verbeterd. Verbeterde wetgeving (ARBO-Wet) en toezicht op de uitvoering is hier debet aan. Bovendien heeft ook het bedrijfsleven veel ondernomen om de arbeidsomstandigheden te verbeteren. De blootstelling van werknemers aan gevaarlijke stoffen is sterk teruggedrongen (bijv. de carcinogene monomeer van PVC, vinylchloride) en het gebruik van sommige stoffen is geheel of vrijwel geheel beëindigd (denk aan asbest en benzeen). Toch zijn er nog steeds beroepen waar een betere bescherming wenselijk zou zijn, zoals in de wegenbouw, het schildersvak en beroepen waar mensen vrijwel continu tijdens de arbeid zijn blootgesteld aan de luchtvervuiling die het verkeer veroorzaakt.

Stimulering van alternatieven

Het toxicologisch onderzoek heeft indirect ook geleid tot het stimuleren van de ontwikkeling van minder bezwaarlijke alternatieven. Dit betreft zowel de ontwikkeling van betere producten als verbeterde toepassingstechnieken. Vooral in het gebruik van chemische bestrijdingsmiddelen in de landbouw en de bestrijding van vectoren van bepaalde ziekten zoals trypanosomiasis en onchocerciasis, respectievelijk testsevliegen en de 'black fly' *Simulium damnosum*. De Wageningse toxicologiegroep is jarenlang betrokken

geweest bij de begeleiding van vector-bestrijdings programma's in Afrika en het toetsen van de nevenschade van alternatieven. Er zijn nu methodes beschikbaar waarbij de vectoren adequaat kunnen worden bestreden met geen of nauwelijks neveneffecten op het milieu¹⁷. Ook in de land- en tuinbouw zijn veel nieuwe technologieën beschikbaar gekomen, zoals de geïntegreerde bestrijding van ziekten en plagen met behulp van een integratie van chemische, biologische en cultuurtechnische aanpak. Deze benadering leidt ook tot een verminderde aanwezigheid van residu's van bestrijdingsmiddelen in voedingsmiddelen.

(3) Uitdagingen voor de toekomst met betrekking tot het milieu

Ofschoon er veel is verbeterd zijn er nog tal van vraagstukken, die onverminderd aandacht vragen. In de eerste plaats loopt onze samenleving hier en daar nog achter de feiten aan en er worden nog steeds op grote schaal stoffen gebruikt waarvan toxicologisch veel te weinig bekend is en derhalve voor deze stoffen geen betrouwbare schatting kan worden gemaakt van mogelijke risico's voor de gezondheid. Ook zijn er zowel bij mensen als dieren ziekteverschijnselen waarneembaar waarvan vermoed wordt, dat ze worden veroorzaakt door milieucontaminanten, maar waar het huidige wetenschappelijk inzicht in zowel de ziekteprocessen als de eigenschappen van de stoffen ontoereikend is om de causale relaties op adequate wijze vast te stellen. Het kan ook niet worden uitgesloten dat bepaalde effecten niet door één of slechts enkele stoffen worden veroorzaakt, maar door complexe mengsels van relatief grote aantallen stoffen, die individueel in relatief lage concentraties aanwezig zijn.

Het wegnemen van erkende achterstanden

Een internationaal erkend probleem van zeer aanzienlijke omvang wordt gevormd door de zogenaamde 'non-assessed chemicals'. Dit zijn overwegend industrieel toegepaste chemicaliën en mengsels van chemicaliën, die algemeen in onze samenleving in gebruik zijn genomen op een moment waarop nog geen kritische vragen werden gesteld met betrekking tot mogelijke toxische eigenschappen. Er is geleidelijk een soort tweedeling ontstaan in het stoffenbeleid. Enerzijds de zogenaamde gereguleerde ('regulated chemicals'), zoals additieven, chemische bestrijdingsmiddelen en geneesmiddelen, waarvoor geldt 'alles is verboden, tenzij ze zijn toegelaten'. Anderzijds de overige stoffen, die worden gebruikt tot op het moment waarop de ongewenste eigenschappen zichtbaar worden en ze op negatieve zwarte of grijze lijsten terechtkomen, zoals bijvoorbeeld gebeurd is met de PCBs, lood, cadmium, asbest, benzeen etc.etc. Binnen de EU bestaat op dit moment een lijst van dit soort stoffen, de EINECS lijst. De European Inventory of Existing Chemical Substances waarop meer dan 100 000 stoffen staan vermeld. Daar horen ook de HPVC chemicaliën bij, de High Production Volume Chemicals, waarvan meer dan 1000 ton per jaar wordt geproduceerd of geïmporteerd in de EU. Dit aantal bedraagt op dit moment 2465. Voor 75 % van deze stoffen bestaan geen adequate toxiciteits gegevens. Voor 15% bestaat geen enkele informatie. Voor slechts 3 % is een volledig toxicologisch dossier beschikbaar. Een volledig onderzoek van deze stoffen conform de huidige voorschriften voor toxicologisch onderzoek is economisch onmogelijk (een Deense commissie heeft berekend dat voor het verkrijgen van een individuele risico classificatie van alle EINECS-

chemicaliën een bedrag van 7 miljard ECU nodig zou zijn¹⁶). Er wordt op dit moment hard gewerkt aan modellen voor het prioriteren en classificeren van stoffen. Een aantal eigenschappen van stoffen zoals persistentie en bioconcentratie-vermogen kunnen op redelijke wijze worden geschat met behulp van modellen die uitgaan van de fysisch-chemische eigenschappen van stoffen. Het European Chemicals Bureau in Ispra, Italië, beheert de database IUCLID (the international Uniform Chemical Database) waarin zoveel mogelijk informatie over EINECS en HPVC stoffen bijeen wordt gebracht als uitgangspunt voor verder beleid¹⁸. Nieuwe stoffen, dat wil zeggen stoffen die na het tot stand komen van de EINECS lijst op de markt worden gebracht komen op een andere lijst, de ELINCS-lijst (European List of New Chemicals Substances). Dit zijn er nu een kleine 2000. Deze worden wel beoordeeld op toxische eigenschappen op grond basisgegevens die de industrie moet overleggen. Het zal echter nog geruime tijd duren voordat in dit chemisch universum binnen de EU, maar ook daarbuiten, toxicologisch orde op zaken is gesteld.

Blijvende aandacht voor onopgeloste problemen

Er zijn nog talloze problemen waar vermoedens bestaan dat er een verband is tussen milieuverontreiniging en bepaalde ziekten bij mensen en dieren, maar waar men er nog niet in geslaagd is een oorzakelijk verband aan tonen. Zo zijn er aanwijzingen dat blootstelling aan Aluminium een van de oorzaken van de ziekte van Alzheimer zou zijn en dat de toename van testis kanker en de afname van de kwaliteit van het sperma bij mannen een gevolg is van blootstelling aan hormoonverstorende stoffen zoals (xeno)oestrogenen. Er wordt op dit moment wereldwijd veel onderzoek uitgevoerd naar in het bijzonder de betekenis van hormoonverstorende stoffen voor de mens en het milieu. Overheden investeren in dit onderzoek, maar ook het bedrijfsleven, dat op zo kort mogelijke termijn wil weten wat er precies aan de hand is.

Een goed voorbeeld van een probleem dat nog met veel onzekerheid is omgeven is het verschijnsel van de populatie afname over de gehele wereld van amfibieën, zoals kikkers en padden. Er zijn diverse hypothesen opgesteld ter verklaring van dit fenomeen. Er is bijvoorbeeld gesuggereerd, dat de verhoogde intensiteit van UV licht als gevolg van de ozongaten een negatieve invloed zou kunnen hebben op de ontwikkeling van de embryonale ontwikkeling. Wagenings toxicologisch onderzoek laat inmiddels zien dat blootstelling aan een PCB congeneer tijdens de embryonale ontwikkeling kan leiden tot oedeemvorming (vochtophoping) in de lichaamsholte en enkele andere afwijkingen¹⁹. Gepostuleerd is, dat zelfs kleine verschillen in drijfvermogen van amfibieën van invloed zouden kunnen zijn op migratiegedrag, met mogelijk consequenties voor de overleving. Het kan derhalve niet worden uitgeslo-

ten dat PCBs een rol spelen of hebben gespeeld bij de afname van amfibieën in de wereld. Uit een recente publicatie in *Nature*¹⁹ kan worden geconcludeerd dat het afname patroon van amfibieën in Noord Amerika verschilt van die in Europa. In Europa bestaat sinds 1970 een tendens tot stabilisatie van de afname terwijl deze zich in N-Amerika verder voortzet. Bovendien worden in N-Amerika op tal van plaatsen padden en kikkers gevonden met afwijkingen aan de poten, ogen en andere lichaamsdelen, hetgeen in Europa niet het geval lijkt te zijn. Er zijn dus meerdere factoren in het spel. Het onderzoek in Nederland en elders concentreert zich ook op de identificatie en kwantificering van hormoon verstorende stoffen in de verschillende milieucompartimenten. Uit een recent rapport van een aantal samenwerkende Nederlandse instituten blijkt dat hormoonverstorende stoffen algemeen in het Nederlandse oppervlaktewater voorkomen. Het gaat hierbij om de natuurlijke vrouwelijke geslachtshormonen, en het synthetische ethinyloestradiol, dat in anti-conceptiepillen wordt toegepast en daarnaast stoffen als phthalaten en alkylfenolen. Op basis van de gemeten concentraties kunnen nog geen uitspraken worden gedaan over risico's om de eenvoudige reden dat we nog onvoldoende weten over toxicologie van deze stoffen met betrekking tot waterorganismen²⁰.

Overigens is ook de vraag over mogelijke kwaliteitsveranderingen van mannelijk sperma nog niet geheel te beantwoorden. Wel is gevonden dat deze van plaats tot plaats sterk variëren en dat de aanvankelijke alarmerende gegevens niet door waarnemingen elders worden bevestigd. Er zijn ook plaatsen in potentieel vervuilde gebieden waar de spermakwaliteit opmerkelijk goed is, bijvoorbeeld in New York²¹.

Meer aandacht voor diffuse verontreiniging en ecologische functies

Ofschoon het gelukt is de emissie van stoffen naar het milieu op vele plaatsen terug te dringen komen nog steeds duizenden stoffen uit talloze diffuse bronnen in het milieu terecht. De compartiment lucht is het deel van het milieu waarin de meeste stoffen terecht komen. Uit de Nederlandse emissie registratie blijkt bijvoorbeeld dat in 1995 circa 375 000 ton vluchtige organische stoffen vanuit Nederland in de lucht terechtkwamen en 'slechts' 16 000 ton in het water en 1000 ton naar de bodem. Het verkeer is voor circa 40 % verantwoordelijk voor de luchtverontreiniging en de industrie voor ruim 20%. De rest komt van huishoudens, energiecentrales en de verbranding van afval²². Een deel van onze verontreiniging exporteren wij naar het buitenland, maar vanuit het buitenland komen ook verontreinigingen uit andere delen van de wereld in onze richting. Industriële ontwikkelingen in landen als India, China en Mexico zijn ook van invloed op de kwaliteit van ons eigen luchtruim omdat veel stoffen in relatief korte tijd over lange afstand kunnen worden getransporteerd. Dit complexe mengsel hangt als een soort grauwsliuier over ons en onze ecosystemen heen. Opmerkelijk is dat het regelmatig voorkomt dat in voor Nederlandse begrippen afgelegen gebieden (ongeveer 5 km van de snelweg) concentraties van verkeers emissieproducten(PAKs) voorkomen die in dezelfde orde van grootte liggen als de niveau's onmiddellijk naast verkeerswegen²³. Behalve dat we weinig meer zien van de sterrenhemel boven ons is het tevens de vraag of deze diffuse verontreiniging effect heeft op de gezondheid van mens en dier. Deze vraag kan op dit moment niet worden beantwoord. Wel kunnen we toxi-

sche eigenschappen meten in aerosolen, zoals mutageniteit, cytotoxiciteit, oestrogene potentie, en tumorpromoverende eigenschappen²³, maar zijn die van wezenlijke betekenis? Een andere belangrijke vraag is wat de continue blootstelling van ecosystemen aan de grauwsluier betekent voor het functioneren van deze systemen. Deze vraag wordt nog te weinig gesteld in dit overbevolkte land, dat ecologisch gezien al lang niet meer selfsupporting is, maar voor tenminste 80 à 90 % afhankelijk van ecologische functionaliteit buiten onze grenzen²⁴. Met het restant natuur binnen de eigen grenzen gaan we bovendien nog steeds uiterst onzorgvuldig om. Op dit moment wordt het in ons land gedoogd, dat een handjevol kokkelvisser met agressieve vangsttechnieken een van onze laatste echte natuurgebieden, de Wadden Zee, molesteert. Sinds kort gebeurt er echter wel iets meer aan onderzoek naar effecten van milieuverontreiniging op het ecologische functioneren van 'de groene ruimte'. Er is onlangs bijvoorbeeld een NWO - programma Systeemgerichte Ecotoxicologie gestart, dat beoogt meer inzicht te krijgen in de ecologische gevolgen van diffuse verontreiniging²⁵ in Nederland. Het is bemoedigend dat verschillende ministeries nu al beleidsmatig geïnteresseerd zijn in de resultaten die dit onderzoek binnen enkele jaren zal opleveren.

4) Uitdagingen voor de toekomst met betrekking tot de voeding

Neemt de diversiteit van de ecosystemen in het algemeen steeds verder af in de wereld, die van het voedselaanbod groeit explosief. Dit hangt enerzijds samen met nieuwe producten uit verre landen maar ook met initiatieven vanuit de voedings- en levensmiddelwetenschappen en de

levensmiddelenindustrie gericht op de ontwikkeling van producten met toegevoegde gezondheidkundige waarde. Daarnaast wordt de voedselketen ook nog steeds bedreigd door factoren die de gezondheidkundige waarde bedreigen. De hiervoor toegelichte nog steeds in ons milieu aanwezige contaminanten tasten ook de kwaliteit van het voedsel aan. Daarnaast zijn er tal van natuurlijke toxinen die van belang zijn.

Het verder terugdringen van contaminanten

Onder de besproken EINECS stoffen zijn er een paar die qua eigenschappen verwant zijn met PCBs en dioxinen, maar nog niet zijn uitgebannen omdat we geen alternatieven hebben. Een goed voorbeeld vormen de broom bevattende vlamvertragers waaronder PBDEs (polybroom-difenylothers) en Tetrabroom-bisfenol A, die in hoge concentraties worden toegepast in bijvoorbeeld elektronische apparatuur, zoals computers en beeldschermen. Dit is een nuttige toepassing waardoor het risico van brand zeer aanzienlijk wordt terug gedrongen. Helaas komen ze ook op allerlei plaatsen in het milieu terecht inclusief onze voedselkolom. Een ieder van ons heeft inmiddels sporen van deze PBDE's in het lichaam omdat we ze dagelijks via allerlei routes binnen krijgen. Toxicologen en milieuchemici houden de ontwikkelingen nauwlettend in de gaten²⁶, maar de tijd is aanbroke om serieus te gaan nadenken over alternatieven. Toxinen die soms moeilijk te beteugelen zijn de toxinen die via bacteriën, schimmels en algen in de voedselketen terechtkomen. Een aantal jaren geleden waren de aflatoxinen uit *Aspergillus* soorten in ons land actueel. Deze schimmeltoxinen werden ingevoerd met producten als aardnoten en sojabonen uit tropische gebieden. Als gevolg

van talloze maat-regelen, inclusief een scherp normerings systeem komen deze toxinen steeds minder voor. In andere delen van de wereld is de situatie minder gunstig. De sterk kankerverwekkende aflatoxinen zijn zeer waarschijnlijk mede verantwoordelijk (in combinatie met hepatitis B virus) voor de hoge incidentie van leverkanker in delen van Zuidoost-Azië. Er zijn echter zeer veel schimmels die toxinen produceren en dank zij de toename van onze analytische technieken kunnen we er steeds meer aantonen. De laatste jaren vragen de zogenaamde Fusarium toxinen grote aandacht. De Fusarium schimmels komen algemeen voor op graan-gewassen zoals maïs en tarwe. Vrijwel alle tarwe die groeit op het noordelijk halfrond bevat op dit moment wisselende concentraties Fusarium toxinen²⁷. Vorig jaar kwam een van deze toxinen in het nieuws toen het RIVM in graanproducten, de stof deoxynivalenol (DON) ontdekte, ook vomitoxine genoemd omdat het braakverschijnselen oproept. Dit leidde heel even tot onrust bij de overheid, die een recall ('van de plank halen') van bepaalde tarwe producten overwoog. Na een zorgvuldige beschouwing van de toxicologische risico's bleek dit uiteindelijk niet nodig te zijn. Wel is er alle aandacht nodig voor het terugdringen van dit soort schimmels in de voedselketen. DON is maar een van de tientallen toxinen die in dit soort schimmels voorkomen en toxicologen en andere wetenschappers, zoals mycologen en gewasbeschermings deskundigen zullen wereldwijd gezien de komende jaren hun handen vol hebben teneinde dit soort gevaarlijke contaminanten op afstand te houden. Mutatis mutandis geldt dit ook voort-durend voor de exotoxinen producerende bacteriën die voedselvergiftigingen veroorzaken.

Het garanderen van de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen zoals 'functional foods', nutraceuticals e.d.

De ontwikkeling van nieuwe voedingsmiddelen ('novel foods') heeft in de huidige maatschappij een grote vlucht genomen. Het gaat bijvoorbeeld om 'functional foods', voedingsmiddelen waarvoor substantiële positieve effecten op gezondheid worden geclaimd, alsook 'nutraceuticals', producten die geplaatst moeten worden tussen geneesmiddelen en voedingsmiddelen en die beogen de gezondheid te bevorderen van bepaalde doelgroepen.

De uitdagingen zijn interessant. De vraag is, is het mogelijk de gezondheid via voedsel zodanig te verbeteren, dat de mens gemiddeld gezonder oud wordt, vitaler blijft en niet geteisterd wordt door onaangename chronische ziekten als kanker, hart- en vaatziekten en dementie. Zou het wellicht ook mogelijk zijn om via de voeding de uitwerking van bepaalde ongewenste genetische eigenschappen te omzeilen. Sommige voedingskundigen zijn van mening dat een goed evenwichtig gebruik van reeds bestaande producten al tot spectaculaire resultaten zou kunnen leiden, immers te veel mensen houden er nog steeds ongezonde leefgewoonten op na. Andere voedingskundigen stellen zich op het standpunt dat het nog beter kan en dat producten in hun gezondheidkundige betekenis kunnen worden versterkt door het toevoegen van bijvoorbeeld anti-oxidanten of extra supplementen van bepaalde vitaminen, aminozuren en andere stoffen uit bijvoorbeeld (geneeskrachtige) kruiden.

Vanuit de toxicologie wil men deze ontwikkeling geenszins afremmen, maar er wel op wijzen, dat de toevoeging van stoffen, ook die welke van nature voorkomen, een toxico-

logische kant heeft. Ook vitaminen en aminozuren hebben nu eenmaal toxische eigenschappen als de doseringen bepaalde grenzen overschrijden. Die grenzen moeten bekend zijn alvorens producten op de markt kunnen worden gebracht.

In fig. 5 wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste categorieën fytochemicaliën.

Allereerst bevatten veel planten toxinen en kunnen dan worden ingedeeld bij de gifplanten. Echter ook veel gangbare groenten bevatten de toxinen, de aardappel is een goed voorbeeld. De hoeveelheid toxine die bij normale consumptie wordt opgenomen blijft zeer gering, tenminste als de groene delen en uitlopers zijn verwijderd. Sommige toxinen worden met succes als geneesmiddel toegepast, zoals digitoxine uit vingerhoedskruid, dat de samentrekkingskracht van het hart versterkt en taxol uit taxus, dat gebruikt wordt als chemotherapeuticum bij borstkanker.

FYTOCHEMICALIËN

FYTOTOXINEN,

(bijv. GLYCOALKALOIDEN
IN AARDAPPELEN)

FYTOMEDICIJNEN

(bijv. DIGITOXINE, TAXOL)

FLAVONOÏDEN
CAROTENOÏDEN
ISOFLAVONEN
GLUCOSINOLATEN
INDOLEN

FYTONUTRIËNTEN

(VITAMINEN, VETZUREN,
KOOLHYDRATEN, EIWITTEN)

Fig. 5 Overzicht van verschillende categorieën fytochemicaliën ^{28,29}

Aan de andere kant van de schaal (uiterst rechts in de figuur) staan de fytonutriënten, de essentiële voedselbestanddelen waarvan wij leven. Tussen beide uitersten in staan enkele voorbeelden van categorieën stoffen waarvoor in het kader van de ontwikkeling van 'functional foods'

bijzondere belangstelling bestaat. Ook een aantal typen stoffen uit de sfeer van de klassieke geneeskruiden behoort hiertoe. Dit zijn de stoffen die geacht worden bescherming te bieden tegen bijvoorbeeld kanker, zoals de isoflavonen uit sojabonen (tegen prostaat en borstkanker) en sommige andere chronische ziekten. De anti-oxidant werking van flavonoiden als quercetine zou wellicht verouderingsprocessen in bepaalde weefsels remmen waardoor de kans op bijvoorbeeld dementie afneemt. Er zijn inderdaad goede studies beschikbaar zowel epidemiologisch als dierexperimenteel, waarbij beschermende effecten worden gevonden²⁸. Uit het epidemiologisch onderzoek kan in het algemeen worden afgeleid dat de consumptie van groenten en fruit beschermt tegen kanker en de huidige opvatting is dat dit het gevolg is van de aanwezigheid van met name de typen stoffen die in het centrale deel van fig. 5 zijn weergegeven. Een complicatie is echter dat er ook studies zijn waar negatieve effecten van dit soort stoffen worden gevonden²⁹, in het bijzondere wanneer de doseringen aan de hoge kant zijn. De vraag is derhalve of het verantwoord is dit soort stoffen in hogere dan natuurlijke concentraties aan levensmiddelen toe te voegen. Het is dus van groot belang er achter te komen waar de discrepantie vandaan komt. Wat is de verklaring van de tweeledigheid in de werking van sommige stoffen. Er zijn inmiddels een aantal processen en mechanismen bekend die een mogelijke verklaring vormen. Allereerst blijkt dat de anti-oxidatieve c.q. pro-oxidatieve eigenschappen van bepaalde stoffen ten eerste afhankelijk zijn van de dosis of concentratie waarin ze in de weefsels van de verschillende orgaan systemen terecht komen en ten tweede van het micro zuurstof niveau dat in bepaalde cellen aanwezig is. De omstandigheden kunnen van orgaan tot orgaan verschillen en ook

moet rekening worden gehouden met individuele verschillen tussen personen afhankelijk van de lichamelijke conditie voedings- en leefgewoonten etc. Ook vitamine C kan bij relatief hoge doseringen een pro-oxidant werking hebben³⁰. In fig. 6 is het mechanisme weergegeven van het ontstaan van pro-oxidatieve chinonen uit de overwegend als anti-oxidant actieve flavonoïde stof quercetine. Ook de mutagene werking van dit soort anti-oxidanten kan via dit mechanisme worden verklaard³⁰.

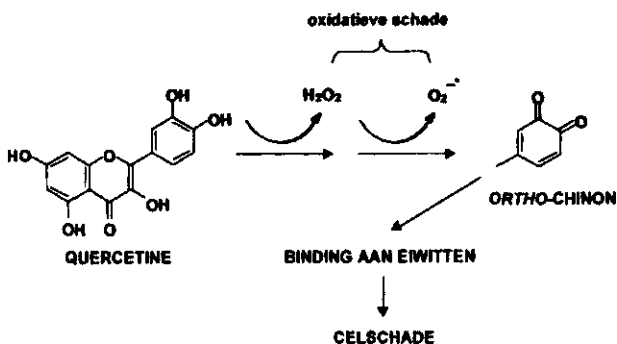


Fig. 6 De pro-oxidant werking van het flavonoïde quercetine (bron Boersma et al., 2000³⁰).

De tweeledigheid in de werking, dat wil zeggen soms beschermend dan weer schadelijk, heeft dikwijls te maken met verschillen in de biochemische omzetting van stoffen. In het algemeen worden 'vreemde' chemicaliën door de zogenaamde biotransformatie enzymen ontgift, onschadelijk gemaakt. Echter, dit is niet steeds het geval. Er zijn veel stoffen die in het lichaam door dergelijke enzymen worden geactiveerd, dat betekent dat de ontstane metaboliet giftiger is dan de uitgangsstof³¹.

Meestal zijn het de fase 1 enzymen van de zogenaamde

CYP-familie (cytochroom P450 familie) die voor de activering verantwoordelijk zijn. De toxische metabolieten kunnen vervolgens door de fase twee enzymen worden ontgift door een koppelings-reactie (zie fig. 7). Als voorbeeld is in figuur 7 de GST-familie van koppelings enzymen als voorbeeld genoemd, de zogenaamde Glutathion-S-Transferasen, die het tripeptide glutathion aan reactieve groepen kunnen koppelen, hetgeen meestal leidt tot ontgiftiging. Men spreekt van enzym families omdat het gaat om onderling verwante iso-enzymen die echter toch in eigenschappen, zoals substraat specificiteit, van elkaar verschillen. Er bestaat een aanzienlijke mate van genetisch polymorfisme voor dit soort enzymen. Dat betekent dat er verschillen kunnen zijn tussen verschillende organen, maar ook tussen individuen. In de praktijk betekent dit dat de ene mens kwetsbaarder kan zijn voor bepaalde stoffen dan een ander³¹.

BIOTRANSFORMATIE ENZYMEN

Kunnen chemicaliën detoxificeren maar ook activeren

Twee categorieën:

- Genetisch polymorf	Fase 1 enzymen, o.a. oxydaties, reducties	Fase 2 enzymen, koppelings-reacties
- Selectief induceerbaar door dieetfactoren	bijv. de CYP familie,	bijv. de GST familie

Fig 7 Biotransformatie enzymen kunnen stoffen detoxificeren ('ontgiften'), maar ook activeren (giftiger maken)³¹.

Bovendien hebben ook voedings- en leefgewoonten invloed op de activiteit van deze enzymen. Deze zijn namelijk induceerbaar. Hier ligt ook een deel van de verklaring voor de anti-kankerwerking van sommige stoffen, zoals bijvoorbeeld de indolen uit spruitjes en broccoli, namelijk dat ze een zodanige inducerende invloed

uitoefenen op de werking van de enzymen , dat kanker-verwekkende componenten in de voeding meestal efficiënter onschadelijk worden gemaakt.

Voor de toekomst is het van belang deze mechanismen nog beter te begrijpen teneinde de gezondheidsbevorderende of gezondheidsbeschermende werking optimaal te benutten en schadelijke effecten te vermijden. Het kan daarbij niet worden uitgesloten dat op grond van erfelijke eigenschappen rekening gehouden moet worden met verschillende categorieën consumenten, waarvoor verschillen bestaan ter zake van de aanbevolen voedingsgewoonten. Gezien de ontwikkelingen in de moleculaire biologie ligt de weg naar een dergelijke toekomst open. De toxicologie kan daaraan een belangrijke bijdrage leveren.

Ik dank u voor uw belangstelling.

Dankwoord

Allereerst wil ik degenen die aanwezig waren bedanken voor hun belangstelling. Ik heb nooit eerder het voorrecht gehad dit record aantal oude en jonge bekenden voor mij te zien. Anderen die er niet bij konden zijn dank ik voor hun brieven, faxen en e-mails. In het bijzonder wil ik de sprekers van de middag in de aula bedanken voor hun enthousiaste speeches waarin enerzijds herinneringen werden opgehaald, maar ook op markante wijze is ingegaan op het vak en wat daar maatschappelijk allemaal mee te maken heeft. De Staatssecretaris van LNV, Mw. Geke H. Faber voor de geestige en interessante wijze waarop ze enkele zaken aan de orde heeft gesteld, Dr. Jaap Vink voor zijn persoonlijk relaas van een voor ons beiden interessante episode uit ons leven. Ir. Jan van der Hoeven voor zijn

bijzondere blijk van collegialiteit en het bijzondere initiatief voor een fonds voor jonge Wageningse toxicologen met daarin nu al een fors bedrag. Prof. Willem Seinen, vakbroeder en inspirerend collega, hartelijk dank voor je speech. De Raad van Bestuur bedank ik voor de ondersteuning door de jaren heen. Ik vind het geweldig dat u hier allen was en ik ben de Rector, Prof. Cees Karssen, erkentelijk voor zijn persoonlijke woorden. Mijn dank gaat ook uit naar de overige medewerkers van het hoofdbouw, departementen en diensten, die onze vakgroep c.q. leerstoelgroep steeds hebben ondersteund. Tenslotte denk ik met veel plezier terug aan de goede dagelijkse samenwerking met medewerkers, AIO's, OIOs, postdocs en studenten. Hierdoor werd mijn arbeidsvreugde in eerste instantie bepaald. Dr. Gerrit Alink, Prof. Ivonne Rietjens, Drs. Marja MacLaine Pont en Dr. Arno Gutleb ben ik zeer erkentelijk voor hun input in de organisatie en presentatie van deze gebeurtenis. In het bijzonder dank ik Nicole voor de stimulerende wijze waarop ze me in beweging houdt.

Noten

- (1) Het titelbeeld van het afscheidscollege is het beeld van de staart van een scorpioen. Bij scorpioenen bevindt het venijn zich inderdaad in de staart. De belangrijkste bestanddelen zijn polypeptiden, samengesteld uit circa 60-80 aminozuren, met een neurotoxische werking. De kennis over de structuur en eigenschappen van dit soort natuurlijke toxinen is de laatste jaren met stappen vooruit gegaan dankzij de vooruitgang in de analytische technieken. Als kanttekening werd vermeld dat de natuur nog steeds de bron van de meest giftige stoffen is. Overigens is van

de 1500 soorten scorpioenen in de wereld slechts een twintigtal gevaarlijk voor de mens.

Zie bijvoorbeeld: Li, H.M., D.C. Wang, Z. H. Zeng, L.Jin en R.Q. Hu (1996), Crystal structure of an acidic neurotoxin from scorpion *Buthus martensii* Karsch at 1.85 Å resolution, *J. Mol. Biol.*, 261, 415-431; Possani, L.D., B. Becerril, M. Delepierre en J. Tytgat (1999), Scorpion toxins specific for Na⁺-channels, *Eur. J. Biochem.*, 264, 287-300.

- (2) Al in 1951 stelde het hoofd van de toxicologie van het RIV, de latere hoogleraar Herman van Genderen (mijn promotor, die aanwezig was bij dit afscheidscollege) in een voordracht over de 'betekenis van modern toxicologisch onderzoek in verband met de voeding', dat 'het vak toxicologie in belangrijke mate een gevolg was van de enorme toepassing van chemicaliën in de landbouw en de voedingstechnologie' (Zon, H. van (1990), Tachtig jaar RIVM, Van Gorcum, Assen/Maastricht). Zie ook: Van Genderen, H. (1963), De toxicologische gesteldheid van het milieu, rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar in de veterinaire farmacologie en toxicologie aan de Rijks Universiteit Utrecht, Drukkerij-Uitgeverij G.van Dijk, Breukelen.
- (3) In 1956 werden door de Voedingsraad voor het eerst in Nederland richtlijnen opgesteld voor de toevoeging van chemische hulpstoffen aan voedings- en genotmiddelen. Deze werden in 1974 herzien (Voeding, 35, 9-60, 1974). Er werd dat jaar voor het eerst gerefereerd aan de internationale ontwikkelingen

onder auspiciën van de FAO en de WHO (zie noot 5).

- (4) De Council van de OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) besloot in 1977 'to establish guidelines in respect of procedure and requirements for anticipating the effects of chemicals on man and in the environment'. Vanaf het begin van de jaren tachtig is een groot aantal guidelines gepubliceerd, die regelmatig worden bijgewerkt (zie: <http://www.oecd.org/ehs/test/health.htm>). The International Programme on Chemical Safety (IPCS) werd ingesteld in 1980 als follow up van de UN Stockholm Conferentie in 1972. Het is een samenwerkingsverband van ILO (International Labour Organisation), UNEP (United Nations Environment Programme) en de WHO (World Health Organisation). Een van de activiteiten van IPCS is het ontwikkelen van methoden voor het evalueren van gevaren en risico's (hazards and risks). Inmiddels is er een breder samenwerkingsverband ontstaan waaraan ook wordt deelgenomen door de FAO (Food and Agriculture Organisation), UNITAR (UN Institute for Training and Research) en de OECD. Dit samenwerkingsverband heeft de naam Inter-Organisation Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC).
- (5) De Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) werd ingesteld in 1955 en brengt adviezen uit aan de UN lidstaten en de Codex Alimentarius Commissie. De commissie neemt inmiddels ook bepaalde milieucontaminanten en veterinaire geneesmiddelen in beschouwing. De commissie is 54 maal bijeen geweest. De Joint Food

and Agriculture Organisation (FAO) / World health Organisation (WHO) Meeting on Pesticide Residues (JMPR) is gestart in 1963 en is sindsdien jaarlijks bijeen geweest en heeft advies uitgebracht over 220 chemische bestrijdingsmiddelen. Ook deze commissie adviseert de lidstaten en de Codex Alimentarius Commissie. Deze commissies doen voorstellen voor ADIs (Acceptable Daily Intake) en MRLs (Maximum Residue Levels). De FAO/WHO Codex Alimentarius Commissie werd ingesteld in 1962 met als voornaamste taak het doen van aanbevelingen over normen en richtlijnen met betrekking tot voedsel teneinde de gezondheid van de consument te beschermen en te voorkomen dat problemen met residu's handelsbarrières veroorzaken.

Zie ook: Koeman, J. H. en J. C. Zadoks, (1999), History and future of plant protection policy, from ancient times to WTO-SPS, Chapter 1 in Plants and Politics, book published on the occasion of the centenary of the Netherlands Plant Protection Service (G. Meester, D. Woittiez en A. de Zeeuw eds.), Wageningen Press.

- (6) De Gezondheidsraad brengt tal van rapporten uit betreffende risico's van toxische stoffen voor de volksgezondheid en het milieu en adviseert in het bijzonder de ministers van VWS en VROM. De gezondheidkundige adviezen over MAC-waarden (Maximaal Aanvaarde Concentraties) voor stoffen op de werkplek worden stelselmatig onder auspiciën van de raad opgesteld, maar ook veel ad hoc adviezen, zoals een aantal jaren geleden een reeks over persistente stoffen in moedermelk en meer recent adviezen over hormoon-

verstorende stoffen in het milieu en de bijvoorbeeld de veiligheid van aminozuur suppletie in voedingsmiddelen.

- (7) The European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) werd opgericht door de Europese chemische industrie. De organisatie adviseert de European Chemical Industry Council met betrekking tot het oplossen van ecologische en toxicologische problemen die kunnen ontstaan bij productie en het gebruik van chemicaliën. De organisatie heeft 55 leden in 13 landen. ECETOC geeft wetenschappelijke rapporten uit over specifieke chemicaliën alsmede rapporten betreffende de wetenschappelijke principes betreffende de veiligheids evaluatie van chemicaliën. De organisatie participeert ook in WHO/IPCS activiteiten (zie noot 4). De organisatie heeft zijn hoofdkwartier in Brussel. The International Life Sciences Institute (ILSI) is een non-profit organisatie die wereldwijd opereert en zijn hoofdkwartier heeft in Washington DC in de USA. In 1978 werd ILSI Europa ingesteld met een centraal bureau in Brussel. ILSI werkt als een forum samengesteld uit het bedrijfsleven (met name de voedingsmiddelenindustrie), de academische wereld en overheden. De organisatie adviseert over alle aspecten die te maken hebben met voeding en voedselveiligheid. Zie bijv.: ILSI Europe (1998), Addition of nutrients to food: nutritional and safety considerations, moving towards a scientific consensus, Brussels. Zie ook noot 9.

- (8) The European Training and Assessment Foundation

(ETAF) is een NGO, die die adviezen geeft aan overheden en het bedrijfsleven met betrekking tot vraagstukken op het terrein van het Europees chemisch stoffen- en levensmiddelenbeleid. De adviezen worden opgesteld door breed samengestelde internationale expert panels.

Zie bijv.: Huggett, A. et al. (1998), Assessment towards internationally acceptable standards for food additives and contaminants based on the use of risk analysis, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 5, 227-236.

Een goed voorbeeld van een internationale milieu NGO, die regelmatig adviezen uitbrengt over stoffenbeleid in de richting van overheden kan Greenpeace worden genoemd. De rol van de milieubeweging is soms wat controversieel. Enerzijds gaat men soms op provocerende en polariserende wijze de confrontatie aan met de gevestigde orde in de samenleving, anderzijds kiest men soms voor een inhoudelijke bijdrage aan de maatschappelijke discussie over actuele problematiek. Beide benaderingen kunnen bijdragen tot vooruitgang en verbetering. Persoonlijk ben ik van mening dat een gechargeerde benadering op termijn ook contraproductief kan zijn als na enige tijd blijkt dat de aanvankelijke argumentatie geen stand houdt. Een valide, met goede wetenschappelijke argumenten onderbouwde, actie zal altijd winst opleveren omdat deze niet onderuit gehaald kan worden. Een voorbeeld van een gezaghebbend Greenpeace document is:

Allsopp, M., D. Santillo, P. Johnston en R. Stringer (1999), *The Tip of the Iceberg, State of knowledge on persistent organic pollutants in Europe and the Arctic*. Greenpeace International Publications.

verstorende stoffen in het milieu en de bijvoorbeeld de veiligheid van aminozuur suppletie in voedingsmiddelen.

- (7)** The European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) werd opgericht door de Europese chemische industrie. De organisatie adviseert de European Chemical Industry Council met betrekking tot het oplossen van ecologische en toxicologische problemen die kunnen ontstaan bij productie en het gebruik van chemicaliën. De organisatie heeft 55 leden in 13 landen. ECETOC geeft wetenschappelijke rapporten uit over specifieke chemicaliën alsmede rapporten betreffende de wetenschappelijke principes betreffende de veiligheids evaluatie van chemicaliën. De organisatie participeert ook in WHO/IPCS activiteiten (zie noot 4). De organisatie heeft zijn hoofdkwartier in Brussel. The International Life Sciences Institute (ILSI) is een non-profit organisatie die wereldwijd opereert en zijn hoofdkwartier heeft in Washington DC in de USA. In 1978 werd ILSI Europa ingesteld met een centraal bureau in Brussel. ILSI werkt als een forum samengesteld uit het bedrijfsleven (met name de voedingsmiddelenindustrie), de academische wereld en overheden. De organisatie adviseert over alle aspecten die te maken hebben met voeding en voedselveiligheid. Zie bijv.: ILSI Europe (1998), Addition of nutrients to food: nutritional and safety considerations, moving towards a scientific consensus, Brussels. Zie ook noot 9.

- (8)** The European Training and Assessment Foundation

(ETAF) is een NGO, die die adviezen geeft aan overheden en het bedrijfsleven met betrekking tot vraagstukken op het terrein van het Europees chemisch stoffen- en levensmiddelenbeleid. De adviezen worden opgesteld door breed samengestelde internationale expert panels.

Zie bijv.: Huggett, A. et al. (1998), *Assessment towards internationally acceptable standards for food additives and contaminants based on the use of risk analysis*, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 5, 227-236. Een goed voorbeeld van een internationale milieu NGO, die regelmatig adviezen uitbrengt over stoffenbeleid in de richting van overheden kan Greenpeace worden genoemd. De rol van de milieubeweging is soms wat controversieel. Enerzijds gaat men soms op provocerende en polariserende wijze de confrontatie aan met de gevestigde orde in de samenleving, anderzijds kiest men soms voor een inhoudelijke bijdrage aan de maatschappelijke discussie over actuele problematiek. Beide benaderingen kunnen bijdragen tot vooruitgang en verbetering. Persoonlijk ben ik van mening dat een gechargeerde benadering op termijn ook contraproductief kan zijn als na enige tijd blijkt dat de aanvankelijke argumentatie geen stand houdt. Een valide, met goede wetenschappelijke argumenten onderbouwde, actie zal altijd winst opleveren omdat deze niet onderuit gehaald kan worden. Een voorbeeld van een gezaghebbend Greenpeace document is:

Allsopp, M., D. Santillo, P. Johnston en R. Stringer (1999), *The Tip of the Iceberg, State of knowledge on persistent organic pollutants in Europe and the Arctic*. Greenpeace International Publications.

(9) De workshop die in 1995 onder auspiciën van ILSI Europa in Wageningen werd georganiseerd concludeerde o.a. : 'Regulatory agencies involved in food safety assessment should recognize the role of in vitro tests evaluated in concert with the chemical characterization of the test material, results from animal studies and experiences from human exposure'. Huggett, A. C., B. Schilter, M. Roberfroid, E. Antignac and J. H. Koeman (1996), Comparative methods of toxicity testing, Concensus document following an International Life Sciences Institute-ILSI Europe workshop held in May 1995, *Fd. Chem. Toxic.*, 34, 183-192.

(10) De doorbraken in de moleculaire wetenschappen hebben tijdens het laatste decennium ook geleid tot doorbraken in de aanpak van het toxicologische onderzoek, vooral met betrekking tot het inzicht in werkingsmechanismen van stoffen en verfijning van de technieken waarmee kritische effecten en interacties met moleculaire receptoren op cellulair en subcellulair niveau kunnen worden waargenomen. Zie onder andere:

Marshall, E. (1993), *Toxicology goes molecular*, *Science*, 259, 1394-1398.

MacGregor et al. (1995) New molecular endpoints and methods for routine toxicity testing, *Fundam. Appl. Toxicol.* 26, 156-173.

De doorbraak van dit moment is de introductie van zogenaamde DNA microarrays in de toxicologie. Hiermee is het o.a. mogelijk de invloed van stoffen op de expressie van specifieke genen te onderzoeken. Zie:

Henry, C.M. (1999), DNA microarrays in toxicology, Analytical Chemistry News and Features, July 1, pp 462A-464A, American Chemical Society.
Rockett, J. C. en D. J. Dix (1999), Application of DNA arrays to toxicology, Environ.Hlth .Persp., 107, 681-685.

- (11)** De postdoctorale opleiding toxicologie bestaat thans uit de volgende modules:

Inleiding in de toxicologie, risico-evaluatie, pathobiologie, ecotoxicologie, arbeidstoxicologie, proefdierkunde, epidemiologie, medische toxicologie, cel- en moleculaire toxicologie, genetische toxicologie en immunotoxicologie. Er hebben vanaf 1989 in totaal 581 personen aan de opleiding deelgenomen, waarvan 296 AIOs/OIOs (Assistent resp. Onderzoeker in opleiding).

Coördinatie: Dr. J. H. M. Temmink, Postbus 8000, 6700 EA, Wageningen.

- (12)** De Nederlandse Vereniging voor Toxicologie beoogt de belangen van de toxicologie in de ruimste zin te behartigen. De vereniging heeft een aantal secties die zich richten op deelterreinen van de toxicologie, waaronder 'toxicologie en risicobehoedeling', 'teratologie en reproductietoxicologie', 'milieutoxicologie', 'arbeidstoxicologie' en 'genetische toxicologie'. De vereniging heeft meer dan 600 leden.

- (13)** De concentraties van PCDDs en PCDFs ('dioxinen') alsmede die van PCBs vertonen wereldwijd een duidelijke dalende trend.

Zie onder andere:

Alcock, R.E. en K.C. Jones (1998), Dioxins in the environment: A review of trend data, *Environ. Hlth. Persp.*, 30, 3130-3143.

Atuma, S.S., L. Hansson, H. Johnsson, S. Slorach, c.a. de Wit en G. Lindstrom (1998), Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls and dioxins in human milk from Swedish mothers, *Food Additives and Contaminants*, 15, 142-150.

Päpke, O. (1998), PCDD/PCDF: Human background data for Germany, a 10-year experience, *Environ. Hlth. Persp.*, 106, 723-731.

Tanabe, S., J-K Sung, D-Y Choi, N. Baba, M. Kiyota, K. Yoshida en R. Tatsukawa (1994), Persistent organochlorine residues in Northern Fur Seal from the Pacific coast of Japan since 1971.

- (14) In het begin van de jaren zestig had de emissie van een aantal chloorkoolwaterstof insecticiden, de zogenaamde 'drins' (aldrin, dieldrin, endrin en telodrin) een drastisch effect op de populaties van een aantal vogelsoorten in de Waddenzee. Aangetoond werd dat de effecten vooral werden veroorzaakt door een additief effect van de stoffen telodrin en dieldrin. Bij de Grote stern trad vooral sterfte op bij de pas uitgekomen jongen, hetgeen kon worden verklaard uit de kinetiek van de stoffen die vrijkomen uit de restanten van de dooier kort na het uitkomen. Ook was er veel sterfte onder jonge dieren in de leeftijd van circa 2 maanden, waarvan er veel tijdens de trek naar Afrika dood gingen. Bij een andere soort waarbij vergiftigingen optraden, de eidereend, was het effect geheel anders. Hier trad vooral sterfte op bij volwassen wijfjes onmiddellijk na afloop van het broeden, het-

geen verband hield met de vermagering van de dieren tijdens het broeden. Eidereenden nemen van nature nauwelijks voedsel op tijdens het broeden. Het gewicht neemt met ongeveer 25 tot 30 % af. Vastgesteld kon worden dat niet alleen de vetvoorraden verdwijnen, maar dat ook organen in omvang afnemen (bijv. neemt de darmlengte af met circa 25%). Als gevolg van de vermagering bereikte de concentratie van telodrin en dieldrin tegen het einde van de broedtijd een kritische letale grens. Als gevolg hiervan trad in de jaren 1964 tot 1966 massale sterfte op. Het concern nam bij het bekend worden van deze onderzoekresultaten onmiddellijk maatregelen. De emissie werd teruggedrongen en de fabricage van de meest toxische stof telodrin werd beëindigd.

Zie o.a:

Koeman, J. H., R. C. H. M. Oudejans en E. A. Huisman (1967), Danger of chlorinated hydrocarbon insecticides in birds' eggs, *Nature*, 215, 1094-1096
Koeman, J. H. (1971), Het voorkomen en de toxicologische betekenis van enkele chloorkoolwaterstoffen aan de Nederlandse kust in de periode van 1965 tot 1970, Proefschrift Utrecht (promotor Prof. Dr. H. van Genderen)

Koeman, J. H. 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. Proc. FAO Congress. Fishing News (Books) Ltd., England*, pp 428-434.

- (15) De afname van de zeehonden aan de Nederlandse kust in de periode van 1955 tot 1970 is zeer waarschijnlijk het gevolg van een gestoorde voortplanting (verminderde vruchtbaarheid) door PCBs, zoals aangetoond door het onderzoek van Peter Reijnders van het toenmalige Rijks Instituut voor Natuurbeheer (RIN). Zie: Reijnders, P. J. H. (1980), On the causes of the decrease in the harbour seal (*Phoca vitulina*) population in the Dutch Wadden Sea (proefschrift Wageningen, promotor Prof. Dr. M. F. Mörzer Bruyns, co-referent Prof. Dr. J. H. Koeman); Reijnders, P. J. H. (1986), Reproductive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters, *Nature*, 324, 456-457
- Dit laatste onderzoek betrof een experiment waar wij ook enkele waarnemingen aan deden en gevonden werd, dat in het bloed van de zeehonden gevoed met vis uit de Waddenzee lagere concentraties retinol, totaal thyroxine (TT4), vrij thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3) voorkwamen dan in het bloed van de controle groep (gevoed met vis afkomstig van het noordoosten van de Atlantische oceaan). Brouwer, A., P. J. H. Reijnders en J. H. Koeman (1989), Polychlorinated biphenyl (PCB)-contaminated fish induces vitamin A and thyroid hormone deficiency in the common seal (*Phoca vitulina*), *Aquatic Toxicology*, 15, 99-106.
- Dit bevestigt, dat PCBs effect hebben op de gezondheid van zeehonden. Al eerder waren dezelfde soort effecten in experimenteel onderzoek aangetoond. Brouwer, A. en K. J. van den Berg (1986), Binding of a metabolite of 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl to transthyretin reduces serum vitamin A transport by

inhibiting the formation of the protein complex carrying both retinol and thyroxin, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 85, 301-312.

In het begin van de jaren zeventig trokken wij in Utrecht de conclusie dat ook kwik betrokken was bij de dood van zeehonden. Deze conclusie was gebaseerd op het vinden van extreem hoge concentraties kwik in organen van zeehonden, die in 1970 en 1971 dood waren aangetroffen in de Wadden Zee. De gehalten in de levers van 5 doodgevonden dieren varieerden van 257 tot 326 ppm op basis van het nat gewicht. We hebben onze conclusie gerectificeerd toen bij nadere analyses, in samenwerking met het Interuniversitair reactor Instituut (I.R.I.) in Delft, bleek, dat de hoge gehalten nauw gecorreleerd waren met hoge selenium concentraties. Ook bleek, dat zeer hoge kwikconcentraties voorkwamen bij mariene zoogdieren afkomstig uit relatief schone gebieden. Zeer waarschijnlijk beschikken mariene zoogdieren over een mechanisme om kwik en selenium aan eiwitten te binden en op die manier te detoxificeren.

Koeman, J. H., W. H. M. Peeters, C. H. M. Koudstaal-Hol, P. S. Tjioe en J. J. M. de Goeij (1973), Mercury-Selenium correlations in marine mammals, *Nature*, 245, 385-386.

Koeman, J.H., W.S.M.van de Ven, J. J. M.de Goeij, P. S. Tjioe en J. L. van Haaften (1975), Mercury and Selenium in marine mammals and birds. *Sci.Total Environ*, 3, 279-287.

- (16)** In vrijwel alle Westerse landen hebben ook roofvogel-populaties sterk geleden onder het gebruik van persistente bestrijdingsmiddelen in de landbouw. Ook in

Nederland waren in het begin van de jaren zestig een aantal soorten ernstig bedreigd in hun voortbestaan, waaronder de buizerd, havik en sperwer. Het onderzoek in die tijd bracht het oorzakelijk verband tussen de toepassingen en de effecten op heldere wijze aan het licht. De toenmalige milieubeweging, de Contact Commissie voor natuur- en Landschapsbescherming (voorloper van de Stichting Natuur en Milieu) stimuleerde een parlementaire discussie die tot gevolg had dat de Minister van landbouw (Lardinois) in korte tijd alle toepassingen van persistente middelen, waar onder DDT, de 'drins' en producten op basis van kwik terug drong of verbood op grond van de Bestrijdingsmiddelen Wet van 1962.

Zie o.a.:

Koeman, J. H. et al. (1968), Vogelsterfte door landbouwvergiften, Nota van de werkgroep vogels en zoogdieren van de Commissie TNO voor Onderzoek inzake Nevenwerkingen van bestrijdingsmiddelen., Landbouwkundig Tijdschrift, 80, 206-214.

Koeman, J.H., J. A. J. Vink en J. J. M.de Goeij (1969), Causes of mortality in birds of prey and owls in the Netherlands in the winter of 1968-1969., Ardea, 57, 67-76.

Inmiddels gaat het de meeste roofvogelsoorten in ons land goed. Dit is zeker een gevolg van de verminderde druk van chemische bestrijdingsmiddelen, maar ook een gevolg van de grotere tolerantie ten opzichte van deze predatoren in de meeste regio's van ons land. Voor een goed overzicht zie: Bijlsma, R. G. (1993): Ecologische atlas van de Nederlandse roofvogels, Schuyt en Co.

- (17)** Reeds in Utrecht waren wij in 1968 betrokken geraakt bij onderzoek naar neveneffecten van chemische bestrijdingsmiddelen in Afrika
- Dezelfde stoffen die in Noord-Amerika en Europa ernstige schade veroorzaakten aan de fauna werden ook door de vector bestrijdings organisaties in landen als Kenia en Nigeria ter discussie gesteld. Al gauw bleek dat ook daar ernstige neveneffecten optraden: Koeman, J. H. en J. H. Pennings (1970), An orientational survey on the side-effects and environmental distribution of insecticides used in tsetse-control in Africa, *Bull. Environ. Cont. Toxicol.*, 5, 164-177.
- Dit onderzoek vond plaats in de provincie South Nyanza in Kenya waar toen een slaapziekte epidemie heerste. Het hoofd van de Kenyase tsetse-dienst, de Zuid-Afrikaan Jan Leroux was van mening dat ook aandacht moest worden besteed aan de mogelijke ongewenste neveneffecten van de gebruikte middelen. Ook in Nigeria werd in die periode regelmatig onderzoek uitgevoerd.
- Koeman, J.H., H.D. Rijksen, M. Smies., B.K. Náisa en K. J. R. MacLennan (1971), Faunal changes in a swamp habitat in Nigeria sprayed with insecticide to exterminate *Glossina*, *Neth. J. Zool.*, 21, 443-463.
- Dit was de eerste van de Nigeriaanse studies. Het is van interesse te melden dat zowel Dr. Ramsey MacLennan, de laatste koloniale directeur van de Tsetse and Trypanosomiasis Division in Nigeria, als zijn opvolger Dr. Bello Náisa van meet af aan van mening waren dat gezocht moest worden naar bestrijdingsmethoden met minder ongewenste neveneffecten. Ook daarna is de Wageningse groep circa 8 jaar actief gebleven in Afrika en hebben tientallen studenten

staart). De afwijkingen traden al op bij een concentratie van 7,7 pM.

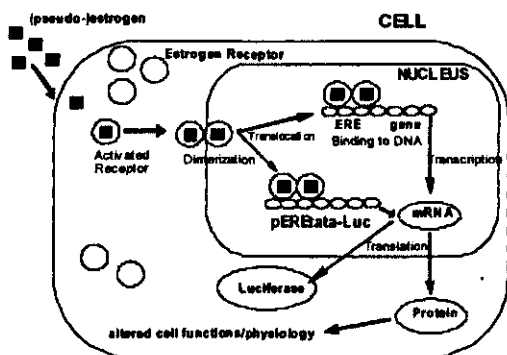
Houlahan, J. E., C. Scott Findlay, B. R. Schmidt, A. H. Meyer en S. L. Kuzmin (2000), Quantitative evidence for global amphibian decline, *Nature*, 402, 752-755.

- (20) Belfroid, A. C., A. J. Murk, P. de Voogt, A. J. Schäfer, G. B. J. Rijs en A. D. Vethaak (1999), Hormoonontregelaars in water, oriënterende studie naar de aanwezigheid van oestrogeen-actieve stoffen in watersystemen en afvalwater in Nederland. RIZA/RIKZ. Zie ook van o.a. dezelfde auteurs een reeks artikelen in *H2O*, 33, No 1, 2000.

Bij de metingen wordt behalve van chemische analysemethodes ook gebruik gemaakt van een geavanceerde receptor-reporter-gen assay op basis van een genetisch gemodificeerde humane borstkankercellijn waarin een reporter-gen is getransfecteerd (het luciferase gen).

Deze cellijn is ontwikkeld in een samenwerkingsverband van het Hubrecht laboratorium (Nederlands Instituut voor Ontwikkelingsbiologie) te Utrecht het RIKZ (Rijks Instituut voor Kust en Zee) en de Wageningse leerstoelgroep toxicologie.

Legler, J., C. E. van den Brink, A. Brouwer, A. J. Murk, P. T. van der Saag, A. D. Vethaak en B. van der Burg (1999), Development of a stably transfected estrogen-mediated luciferase reporter gene assay in the human T47D breast cancer cell line, *Toxicological Sciences*, 48, 55-66.



Wanneer xeno-oestrogene stoffen aan deze cellen worden aangeboden zullen deze de celwand passeren, vervolgens binden aan de oestrogen-receptor en deze activeren. Het geactiveerde complex bindt daarna in de celkern aan 'estrogen responsive elements'(ERE) in DNA. Normaliter worden hierdoor genen geactiveerd die de oestrogene werking effectueren. In de onderhavige cellijn komt het luciferase gen tot expressie waar door luciferase wordt gevormd. Door het substraat luciferine toe te voegen ontstaat een hoeveel licht, die een maat is voor de hoeveelheid oestrogenen waaraan de cellen werden blootgesteld. Dit is een voorbeeld van een belangwekkende toepassing van de moleculaire biologie in het toxicologisch onderzoek.

- (21) In 1992 werd door de onderzoekers Carlsen et al. op grond van een meta-analyse van 61 publicaties geconcludeerd, dat het gemiddelde aantal spermatozoïden per ml. sperma bij de man zou zijn gedaald van $113 \times 10^6/\text{ml}$ naar $66 \times 10^6/\text{ml}$, een daling van

circa 40%. Carlsen, E., A. Giwercman, N. Keiding en N. E. Skakkebaek (1992), Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years, Br. Med. J., 305, 609-613.

Deze publicatie gaf aanleiding tot veel commotie. Er zijn daarna veel aanvullende studies uitgevoerd, waarvan de resultaten nogal tegenstrijdig zijn, variërend van dalende tot stijgende trends. Er worden ook aanzienlijke geografische verschillen gevonden. In de VS werd voor Californië een aantal van $72,7 \times 10^6/\text{ml}$ gerapporteerd en voor bijvoorbeeld New York een record van $131,5 \times 10^6/\text{ml}$.

Zie: Safe, S. H. (2000), Reproductive effects: Endocrine disruption, in: Risk assessment in the food chain of children (eds. P. J. Aggett en H. A. Kuiper), Nestlé Nutrition Services, Lippincott Williams en Wilkins, p. 35-46.

Een verklaring voor de tegenstrijdigheden is, dat er veel variabelen zijn, die de metingen beïnvloeden. Inmiddels is de de publicatie van Carlsen et al. (1992) sterk onder vuur komen te liggen in verband met methodologische en statistische tekortkomingen.

Ook het RIVM concludeerde in 1997 dat: 'the conclusion that sperm quality has declined over the past decades is not convincing'. (Mees, N. M., C. E. J. Cuijpers en A. H. Piersma (1997), Is sperm quality actually declining?, A literature survey. RIVM report No. 650030001.

- (22)** Emissies in Nederland, trends, thema's en doelgroepen 1995 en ramingen 1996. Publicatiereeks Nr. 42, December 1997. De publicatiereeks Emissie-

registratie is een uitgave van VROM, Rijkswaterstaat, LNV, RIVM en CBS.

- (23)** De Wageningse leerstoelgroep heeft stelselmatig onderzoek uitgevoerd naar de toxiciteit van aerosolen. Dit heeft geleid tot een aantal promotie studies: Houdt, J. J. van (1988), *Indoor and outdoor airborne particles, An in vitro study on mutagenic potential and toxicological implications* (proefschrift, promotor Prof. Dr. J. H. Koeman, co-promotor Dr. J. S. M. Boleij).

Heussen, H. (1993), *Toxic effects of indoor and outdoor airborne particles relevant to carcinogenesis* (proefschrift, promotor Prof. Dr. J. H. Koeman, co-promotor Dr. G. M. Alink).

Uit de resultaten bleek o.a. dat in de lucht boven ons land vrijwel continu mutagene en tumor-promoverende (remming intercellulaire communicatie) activiteit kan worden aangetoond met variaties afhankelijk van seizoen en windrichting. Recent onderzoek laat zien dat dit nog steeds zo is.

Hamers, T., M. D. van Schaardenburg, E. C. Felzel, A. J. Murk en J. H. Koeman (2000), *Sci.Total Environ.*, in druk.

Uit dit laatste onderzoek blijkt eveneens, dat een niet onbelangrijk deel van de mutageniteit moet worden toegeschreven aan PAK-achtige stoffen (Polycyclische Aromatische Koolwaterstoffen en hiermee verwante verbindingen). Het verkeer is een belangrijke bron van PAKs. Soms worden in relatief afgelegen gebieden (meetpunt op 5 km afstand van belangrijke verkeerswegen) concentraties gevonden die van dezelfde orde van grootte zijn als die onmiddellijk naast een drukke

weg. De effecten op het milieu worden op dit ogenblik onderzocht. Bij het onderzoek wordt van een zelfde type receptor-reportergen assay gebruik gemaakt als bij de meting van xeno-oestrogenen (noot 20). Zie in dit verband::

Murk, A. J. (1997), Biomarkers for the assessment of exposure and sublethal effects of PHAH in wildlife (proefschrift, promotor Prof. Dr. J. H. Koeman, co-promotor Dr. A. Brouwer).

(24) Zie bijvoorbeeld:

Wackernagel, M. en W. Rees (1996), Our ecological footprint, New Society Publishers. Deze Canadese onderzoekers van de Universiteit van British Columbia in Vancouver, hebben voor Nederland berekend dat wij voor onze verstedelijking, voeding, hout en fossiele brandstoffen de ecologische functies exploiteren van een gebied dat 15 x groter is dan het eigen landoppervlak. Overigens hebben vrijwel alle westerse landen een ecologisch deficit.

(25) Het programma Systeemgerichte Ecotoxicologie, dat is geïnitieerd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) beoogt de mogelijke ecologische gevolgen te onderzoeken van diffuse, chronische verontreiniging op ecologische functies. De belangrijkste (eco)toxicologische onderzoeksgroepen nemen er aan deel.

(26) Pijnenburg, A. M., J. W. Everts, J. de Boer en J. P. Boon (1995), Polybrominated biphenyl and diphenylether flame retardants: analysis, toxicity, and environmental occurrence, Rev. Environ. Contam.

Toxicol., 141, 1-26.

Lindstrom, G., B. van Bavel, L. Hardell en G. Liljegren (1997), Identification of the flame retardants polybrominated diphenyl ethers in adipose tissue from patients with non-Hodgkin's lymphoma in Sweden, *Oncology reports*, 4, 999-1000.

Lindstrom, G., H. Wingfors, M. Dam en B. van Bavel (1999), Identification of 19 polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in long-finned pilot whale (*Globicephala melas*) from the Atlantic), *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 36, 355-366.

Sellstrom, U. en B. Jansson (1995), Analysis of tetrabromobisphenol A in a product and environmental samples, *Chemosphere*, 31, 3085-3092.

Deze stoffen vertonen in hun toxiciteit veel overeenkomst met PCBs en dioxinen:

Zie bijvoorbeeld:

Meerts, I. A.T.M., Y. Assink, P. H. Cnijn, B. M. Weijers, J. H. J. van den Berg, A. Bergman, J. H. Koeman en A. Brouwer (1999), Distribution of the flame retardant tetrabromo-bisphenol A in pregnant and fetal rats and effect on thyroid hormone homeostasis, *Organohalogen Comp.*, 40, 375-378.

WHO(1995), Tetrabromobisphenol A and derivatives, *Environ.Hlth. Criteria* 172, Genève, Zwitserland.

- (27)** Chelkowski, J. (1998), Distribution of *Fusarium* species and their mycotoxins in cereal grains, in: *Mycotoxins in agriculture and food safety* (K. K. Sinha en D. Bhatnagar, eds.) Marcel Dekker Inc.

Pieters, M. N., D. C. M. Fiolet en A. J. Baars (1999), Deoxynivalenol, Derivation of concentration limits in wheat and wheat containing products, RIVM report 388802018.

- (28)** Er zijn talloze toxicologische en epidemiologische studies beschikbaar waaruit kan worden afgeleid dat veel categorieën stoffen, zoals die genoemd in fig. 5 zeer waarschijnlijk bescherming kunnen bieden tegen chronische ziekten zoals bepaalde vormen van kanker en hart- en vaatziekten.

Voor enkele epidemiologische voorbeelden zie:

Hertog, M.G.I., D. Kromhout, C. Aravanis et al. (1995), Flavonoids intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in Seven Countries Study, *Arch. Intern. Med.*, 155, 381-386.

Poppel, G. van (1996), Epidemiological evidence for β -carotene in prevention of cancer and vascular disease, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 50 (suppl. 3), S57-S61.

Ziegler, R.G. (1991), Vegetables, fruits and carotenoids and the risk of cancer, *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 2515-2595.

Er bestaat ook een groot aantal experimentele studies waarin werd aangetoond dat bepaalde fytochemicaliën de werking van bepaalde carcinogene stoffen remmen. Zie bijv.:

Bertram, J. S., A. Pung, M. Churley, T. J. Kappock, L. R. Wilkins en R. V. Cooney (1991), Diverse carotenoids protect against chemically induced neoplastic transformation, *Carcinogenesis*, 12, 671- 678.
Gradelet, S., A. M. Le Bon, R. Bergès, M. Suschenet en P. Astorg (1998), Dietary carotenoids inhibit

aflatoxin B1-induced liver preneoplastic foci and DNA damage in the rat: role of the modulation of aflatoxin B1 metabolism, *Carcinogenesis*, 19, 403-411.

Kennedy, A. R. (1998), The Bowman-Birk inhibitor from soybeans as an anticarcinogenic agent, *Am. J. Clin. Nutrition*, 68, 1406-1412

Takahashi, N., R. H. Dashwood, L. F. Bjeldanes, D. E. Williams en G. S. Bailey (1995), Mechanisms of indole-3-carbinol (I3C) anticarcinogenesis: inhibition of aflatoxin B1-DNA adduction and mutagenesis by I3C acid condensation products, *Food Chem. Toxic.*, 33, 851-857.

Xu, M., A. C. Baily, J. F. Hernandez, C. Taoka, H. A. Schut en R. H. Dashwood (1996), Protection by green tea, black tea, and indole-3-carbinol against 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-induced DNA adducts and colonic aberrant crypts in the 344 rat, *Carcinogenesis*, 17, 1429-1434.

De beschermende werking moet in hoofdzaak worden toegeschreven aan anti-oxidatieve effecten (carotenoïden zoals β -caroteen) en beïnvloeding van de biotransformatie.

- (29)** De werking van dit soort stoffen is evenwel niet altijd positief, d.w.z. stoffen die bijvoorbeeld in sommige experimenten tegen kanker beschermen blijken in andere experimenten juist het ontstaan van kanker te bevorderen. Ook in een promotieonderzoek bij de leerstoelgroep toxicologie over de modulerende rol van groenten- en fruitmengsels op darmkanker werd in eerste instantie gevonden dat deze mengsels bescherming boden tegen tumorvorming (geïnduceerd

door de stof MNNG) bij ratten op een hoog vet dieet. Echter bij ApcMin muizen met een genetische afwijking, waardoor zij spontaan op relatief jonge leeftijd darmtumoren ontwikkelen, werd een verhoogde tumorontwikkeling vastgesteld in de groepen met een hoog vet rantsoen. (De proef met ApcMin muizen werd uitgevoerd in samenwerking met het RIVM).

Rijnkels, J. M. (1998), proefschrift (promotor Prof. Dr. J. H. Koeman, co-promotoren Dr. G. M. Alink en Dr. R. A. Woutersen).

De bij noot 28 voor zijn beschermende werking geciteerde stof indol-3-carbinol bleek in andere experimenten juist een tumor promoverende werking te hebben:

Bailey, G. S., J. D. Hendricks, D. W. Shelton, J. E. Nixon en N. E. Pawlowski (1987), Enhancement of carcinogenesis by the natural anticarcinogen indole-3-carbinol, JNCI, 78, 931-934.

Oganesian, A., J. D. Hendricks, C. B. Pereira, G. A. Omer, G. S. Bailey and D. E. Williams (1999), Potency of dietary indole-3-carbinol as a promotor of aflatoxin B1-initiated hepatocarcinogenesis: results from a 9000 animal tumor study, Carcinogenesis, 20, 453-456. (dit is een studie uitgevoerd met 9000 forellen embryo's).

Dashwood, R. H. (1998), Indole-3-carbinol: anticarcinogen or tumor promotor in Brassica vegetables?, Chem.Biol.Interact., 110, 1 - 5.

Ook voor β -caroteen is bij klinische en experimentele studies gevonden, dat het enerzijds kan beschermen,

maar anderzijds ook de vorming van tumoren kan stimuleren, Barnhart, S. et al. (1997), The CARET asbestos-exposed cohort: Baseline characteristics and comparison to other asbestos-exposed cohorts, *Am. J. Industr. Med.*, 32, 573-581.

Of een stof een beschermend of stimulerend effect heeft hangt af van een groot aantal variabelen waar onder de dosis, de geteste diersoort, de gebruikte initiërende stof, de individueel bepaalde genetische achtergrond en voedings- en leefgewoonten (zie ook noot 31).

- (30) Metodiewa, D., A. K. Jaiswal, N. Cenas, E. Dickanaité en J. Segura-Aguilar (1998), Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product, *Free radical Biol. and Medicine*, 26, 107-116.
- Boersma, M.G., J. Vervoort, H. Szymusiak, K. Lemanska, B. Tyrakowska, N. Cenas, J. Segura-Aguilar en I.M.C.M Rietjens (2000), *Chem.Res.Toxicol.*, 13, 185-191.
- Deze onderzoeken laten zien, dat o.a. via enzymatische oxido-reductieve reacties reactieve metabolieten kunnen ontstaan, waaronder de ortho-chinon derivaat van quercetine. In vervolgreacties kunnen ook de eveneens reactieve para-chinon-methiden worden gevormd.
- Schwarz, J. L. (1996), The dual roles of nutrients as antioxidants and prooxidants: their effects on tumor cell growth, *J. Nutr.*, 126, suppl., 1221-1227.
- Podmore, I. D., H. R. Griffiths, K. E. Herbert, N. Mistry, P. Mistry en J. Lunec (1998), *Vitamin C*

exhibits pro-oxidant properties, *Nature*, 392, 559.

Zie ook:

Rietjens, I.M.C.M. en J. H. Koeman (1999),
Gezondheid is niet te koop, Voedingsmiddelen-
technologie (VMT), nr.18/19, 2 september.

Het zijn zeer waarschijnlijk de quercetine-glycosiden,
die verantwoordelijk zijn voor de mutagene eigen-
schappen van produkten als sla, paprika en rabarber:
Hoeven, J. C. van der, W. J. Lagerweij, I. M.
Bruggeman, F. G. Voragen en J. H. Koeman (1983),
Mutagenicity of extracts of some vegetables common-
ly consumed in the Netherlands, *J. Agric. Food*
Chem., 31, 1020-1026.

(31) Voor een overzicht zie:

Iersel, M. L. P. S. van, H. Verhagen en P. J. van
Bladeren (1999) The role of biotransformation in
dietary (anti)carcinogenesis, *Mutation Research*, 443,
259-270.

Paolini, M. Brussels sprouts: An exceptionally rich
source of ambiguity for anticancer strategies (1998),
Toxicol.Appl.Pharmacol., 152, 293-294

Bij de meeste experimenten zoals die genoemd bij de
noten 28 en 29 kan de beschermende c.q. kanker-
bevorderende werking van bepaalde fytochemicaliën
in belangrijke mate worden verklaard uit selectieve
inductie of remming van biotransformatie-enzymen.
Er is een aanzienlijke mate van genetisch polymorfis-
me voor dit soort enzymen. Als gevolg daarvan kun-
nen de interindividuele verschillen in gevoeligheid
voor bijvoorbeeld kankerverwekkende stoffen groot

zijn. De activiteit van deze enzymen hangt ook in sterke mate af van de voedingsgewoonten. Zie bijvoorbeeld de eerstgenoemde publicatie bij deze noot alsook

Rebbeck, T. R. (1997), *Molecular epidemiology of the human Glutathione S-Transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility*, *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention*, 6, 733-743.

”