

Mutageniteit, carcinogeniteit en normstelling

Voordracht gehouden tijdens de 33e vakantiecursus in drinkwatervoorziening 'Toxicologische aspecten', die op 8 en 9 januari 1981 aan de TH Delft werd gehouden.

9. Truhaut, R., Gak, J. C. et Graillot, C. L. *Recherches sur les risques pouvant resulter de la pollution chimique des eaux d'alimentation - I: etude de la toxicité à long term chez le rat et la souris des micropollutants organiques chloroform - extractibles à partir d'eaux livrées à la consommation humaine.* Water Research 13, 689 - 697 (1979).

10. Yamasaki, E. and Ames, B. N. *Concentration of mutagens from urine by adsorption with the nonpolar resin XAD-2: cigarette smokers have mutagenic urine.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 3555 - 3559 (1977).

11. Cheh, A. M., Skochdopole, J., Koski, P. and Cole, L. *Nonvolatile mutagens in drinking water: production by chlorination and destruction by sulfite.* Science 207, 90 - 92 (1980).

12. Kreijl, C. F. van, Kool, H. J., De Vries, M., Van Kranen, H. J. and de Greef, E. *Mutagenic activity in the rivers Rhine and Meuse in the Netherlands.* Sci. Total Environ. 15, 137-147 (1980).

13. *Rapport inzake de toepassing van koperen buizen voor waterleidingdoeleinden.* Uitgebracht door de koperen buizen commissie, 1934.

14. Ten Berg, J. A. S. en Grotepass, W. *Verslag over het onderzoek in de gemeente Helden-Panningen naar verschijnselen van loodvergiftiging als gevolg van loodhoudend drinkwater.* Verricht in opdracht van de Gezondheidsraad. Uitg. Dekker & v. d. Vegt, Utrecht, 1941.

15. Schwartz, D. J., Saxena, J. and Kopfler, F. C. *Water distribution system, a new source of mutagens in drinking water.* Environ. Sci. Technol. 13, 1138 - 1141 (1979).

16. *Nota Milieuhygiënische normen 1976.* Staatsuitgeverij 's-Gravenhage, 1976.

17. *Drinking water and Health.* National Academy of Sciences, Washington D.C. (1977).

18. *National Interim primary drinking water regulations; control of trihalomethanes in drinking water; correction.* Federal Register 45, 15542 - 15547 (1980).

19. Poels, C. L. M. *Ontwikkeling van biologische methoden om de toxicologische kwaliteit van water te bepalen.* H₂O 12, 160 - 164 (1979).

Chemische mutagenen zijn stoffen die beschadigingen kunnen veroorzaken in de cellulaire structuren en mechanismen, die verantwoordelijk zijn voor de conservering en overdracht van erfelijke informatie van levende organismen. Dat sommige chemicaliën een dergelijk ingrijpend (geno-)toxisch effect tweeweg kunnen brengen werd voor het eerst aangetoond in het begin van de jaren veertig voor mosterdolie, de stof waaraan de mosterd zijn karakteristieke scherpe smaak ontleent. Daarna, en vooral tijdens de laatste vijf jaar, is een groot aan-



PROF. DR. J. H. KOEMAN
Afdeling Toxicologie
Landbouwhogeschool
Wageningen

tal chemische mutagenen geïdentificeerd, waaronder niet alleen natuurproducten, maar ook tal van 'man-made' chemicaliën. Behalve door chemische stoffen kunnen mutaties ook worden veroorzaakt door bepaalde typen energierijke straling (UV-, γ -), virussen en spontaan optredende 'missers' tijdens de replicatie van het genetisch materiaal. Als verdediging tegen genetische mutaties beschikt de natuur over mechanismen waarmee de ontstane schade geheel of gedeeltelijk kan worden hersteld. De belangrijkste hiervan zijn de enzymatische DNA-repair mechanismen, het immuunsysteem dat afwijkende cellen kan vernietigen, alsmede selectiemechanismen in populaties via welke organismen met 'ongewenste' eigenschappen worden geëlimineerd. De aanwezigheid van dergelijke herstelmechanismen verklaart, dat het plantaardig en dierlijk leven zich tot dusver, ondanks de continu aanwezige mutatiedruk, heeft kunnen ontwikkelen en handhaven. Dit neemt niet weg, dat veel ongewenste mutaties hun stempel drukken op het leven van de mens en sommige andere organismen, getuige de aanwezigheid van een scala van erfelijke afwijkingen. Zoals hieronder zal worden toegelicht moet ook de ziekte kanker ten dele worden beschouwd als een gevolg van genetische mutaties.

Mechanistische aspecten

De meeste mutagene chemicaliën zijn gekenmerkt door de aanwezigheid in het molecuul van reactieve atomen met electrofiele eigenschappen, d.w.z. atomen waarbinnen een relatief elektronen-tekort optreedt. Als gevolg hiervan kunnen dergelijke moleculen gemakkelijk reageren met zogenaamde nucleofiele groepen, d.w.z. mole-

cuulstructuren met een relatief overschot aan elektronen. Hiertoe behoren enkele groepen die frequent voorkomen in biologisch belangrijke macromoleculen zoals het DNA, RNA en allerlei eiwitten waaronder enzymen (o.a. -NH₂ en -SH-groepen).

Wanneer het reactieve electrofiele atoom een C(+)-atoom is wordt de reactie tussen het betreffende molecuul en de nucleofiele groep een alkyleringsreactie genoemd. Men spreekt in dit verband van alkylerende stoffen. Stoffen van dit type bezitten vrijwel altijd een hoge toxiciteit, daar zij in relatief lage doseringen of concentraties ernstige stoornissen kunnen veroorzaken in belangrijke biochemische en/of biofysische processen. Het merendeel is mutageen. Bekende voorbeelden zijn de zogenaamde mosterdverbindingen, waaronder enkele kankerchemotherapeutica (via remming celdeling), het fosgeen en een aantal vluchtige halogeenkoolwaterstoffen, zoals het thans in ons land in opspraak zijnde pesticide methylbromide.

Belangwekkend is de ontdekking, dat er stoffen zijn, die in het lichaam van mens en dier via biochemische omzetting worden getransformeerd in producten (metabolieten) met alkylerende eigenschappen. Biochemische omzetting van chemicaliën leidt kennelijk niet altijd tot ontgiftiging (detoxificatie) maar ook tot activatie. De metabolieten met alkylerende eigenschappen hebben in de regel geen lange levensduur, daar zij relatief snel langs biochemische weg worden geïnactiveerd en uitgescheiden. Ze kunnen echter lang genoeg aanwezig zijn om orgaanschade en/of mutaties te veroorzaken. Veel van de thans bekende mutagene stoffen behoren tot deze laatste categorie van indirecte mutagenen. Voorbeelden zijn benzpyreen, nitrosaminen, aflatoxine en vinylchloride; deze stoffen zijn behalve mutageen ook carcinogeen.

De carcinogeniteit van chemische stoffen

Kanker is de naam voor een complex van ziekten, waarover in vergelijking tot bijvoorbeeld de microbiële infectieziekten relatief weinig bekend is. Het inzicht in de oorzaken en ontstaanswijze neemt echter snel toe.

Eén van die verworven inzichten is, dat bij de meeste vormen van kanker genetische mutaties een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van de ziekte. De beschikbare aanwijzingen steunen de hypothese dat het in veel gevallen gaat om een proces, waarbij een normale cel via een aantal genetische mutaties stapsgewijs wordt getransformeerd in een kankercel. In het jargon van de onderzoekers spreekt men over een multi-hit proces, waarbij met het woord hit een

mutatie wordt bedoeld. De 'hits' kunnen worden veroorzaakt via de 'achtergrond' zoals virussen, natuurlijke straling, omgevingsmutagenen in de voeding en spontane processen, alsook via extrinsieke treffers als gevolg van extra toegediende carcinogene stoffen. Het totale beeld is echter nog aanzienlijk ingewikkelder daar reeds bekend is, dat er een groot aantal modificerende factoren bestaat, zoals kankerpromotoren, co- en antimutagenen, voedingseffecten en congenitale determinanten, dat eveneens van invloed is op het manifest worden van deze ziekten.

Er is lang getwijfeld aan het belang van het milieu als bepalende factor voor het ontstaan van kanker. Dit werd echter anders toen bleek, dat verandering van omgeving van grote invloed was op de aard en incidentie van kanker bij de mens (migranten-studies), alsook dat de aard van het beroep bepalend kon zijn voor het ontstaan van de ziekte (bv. blaaskanker na expositie aan β -naphthylamine in de rubber-industrie en angiosarcom na blootstelling aan vinylchloride in de PVC industrie). Langs experimentele weg is gevonden, dat bij een dagelijkse toediening van carcinogene stoffen aan ratten de totale dosis nodig om tot tumorvorming te komen, des te kleiner is naarmate deze dosis verdeeld wordt in kleinere porties die toegediend worden gedurende langere perioden. Het verband tussen dosis en tijd kan worden beschreven met de formule $dt^n = \text{constant}$, waarin d = dagelijkse dosis, t = mediane tijdsduur van toediening, terwijl de exponent een numerieke waarde heeft die gelegen is tussen 1 en 5, afhankelijk van de stof en het experiment. Een belangrijke consequentie hiervan is, dat zelfs de kleinste dosis een irreversibel effect blijkt te hebben bij bepaalde carcinogene stoffen. Men spreekt in dit verband wel van een 'memory-effect'. Uit het verband kan ook worden afgeleid, dat het carcinogene effect toeneemt met de tijd (tijd-effect). Eén en ander is in overeenstemming met de hierboven genoemde multi-hit hypothese. Men kan zich dit proces als volgt voorstellen. Wanneer een cel in een bepaald weefsel via een mutatie is getransformeerd in een celtype dat als voorstadium van een tumorcel mag worden beschouwd (precancereuze cel), zal dit getransformeerde celtype zich door deling vermeerderen waardoor de kans in de tijd toeneemt dat deze gemuteerde celpopulatie opnieuw door een volgende mutatie (hit) wordt getroffen en vervolgens transformeert naar een volgend precancereus celtype, enz. Het aantal mutaties dat in successie nodig is voor een volledige transformatie ligt waarschijnlijk in de meeste gevallen in de orde van 3 à 4.

Uit het bovenstaande moet ook worden afgeleid, dat zelfs de kleinste dosis een bijdrage levert aan het uiteindelijk effect, alsmede dat de aanwezige herstelprocessen (o.a. DNA repair) niet afdoende zijn.

Er bestaat dus kennelijk geen grenswaarde waarbeneden de stof geen bijdrage levert aan het proces van de carcinogenese ('no effect level'). Ook dit past bij het beeld van het moleculaire werkingsmechanisme, immers er is in principe slechts één irreversibele mutatie nodig voor de transformatie van een cel. Voor de meeste toxische werkingstypes kan op grond van experimentele gegevens en theoretische gronden wel een 'no effect level' worden gehanteerd, daar dan voor de inductie van een primaire laesie (bv. de remming van een enzym) wel een relatief groot aantal moleculen nodig is.

Wanneer uit experimenteel of epidemiologisch onderzoek blijkt dat onder invloed van blootstelling aan een bepaalde stof kanker optreedt mag niet zonder meer worden aangenomen dat deze stof werkzaam is via een genetisch 'memory-effect'. Het werkingsmechanisme kan ook berusten op een co-carcinogeen of promotor effect waarvoor wel een 'no effect level' principe zou kunnen opgaan. Fundamenteel onderzoek naar het werkingsmechanisme zal dan uitsluitend moeten geven over de aard van de werking.

In het in 1978 uitgebrachte advies van de Gezondheidsraad inzake de carcinogeniteit van chemische stoffen [zie lit. lijst] worden de volgende categorieën van carcinogene stoffen onderscheiden:

I. stoffen die een irreversibel, zichzelf replicerend effect (imprint, 'memory-effect') veroorzaken. Dit zijn de volledige carcinogenen en de initiatoren;

II. stoffen die werkzaam zijn via andersoortige mechanismen dan voor categorie I vermeld. Hiertoe kunnen promotoren en andere co-carcinogene werkende stoffen gerekend worden; voorts stoffen die een verstoring van hormonale evenwichten veroorzaken en stoffen die werken volgens het principe van niet-specifieke prikkeling. Tenslotte kunnen ook stoffen die onderdrukking of overstimulering van het immuunapparaat bewerkstelligen tot deze categorie behoren.

Het rapport onderscheidt bovendien op praktische gronden twee aanvullende categorieën van suspecte stoffen, te weten:

III. stoffen waarop naar aanleiding van de resultaten van adequate chronische dierproeven of andererelevante proefopstellingen verdenking is komen te rusten zodat veelal nader onderzoek noodzakelijk is (doorgangscategorie);

IV. niet te classificeren suspecte stoffen waarvan na uitgebreid onderzoek niet is

aangetoond, dat zij een volledig carcinogeen of een initiator zijn (categorie I) ofwel werkzaam volgens een der onder categorie II genoemde werkingsmechanismen of anderszins.

Volgens het advies dienen stoffen behorende tot de categorieën I en III in het algemeen uit de voeding en het milieu te worden geweerd.

Beoordeling risico's en normen

De beoordeling van de eventuele gezondheidkundige gevolgen voor het nageslacht van genetische mutaties in de geslachtscellen van de mens is niet of nauwelijks mogelijk, daar adequate waarnemingstechnieken ontbreken. Wel kan met behulp van bepaalde toetsen worden nagegaan of stoffen dominant letale mutaties kunnen veroorzaken. Mutaties van subtielere aard, bv. die welke gepaard gaan met het optreden van deficienties in bepaalde enzymatische processen, onttrekken zich echter grotendeels aan de waarneming.

De gezondheidsschade die hierdoor zou kunnen ontstaan, mag evenwel niet worden onderschat.

Gezien het ontbreken van een 'no effect level' voor de mutagene werking moet worden aangenomen dat iedere verhoging van de mutatiedruk zal leiden tot een toename van de incidentie van congenitale defecten. Daar met betrekking tot deze vorm van genetische schade geen dosis-effect relaties kunnen worden opgesteld, mede als gevolg van de thans nog niet gekwantificeerde invloed van tal van modificerende factoren, kan het risico op dit moment niet worden geëvalueerd. Dit leidt onvermijdelijk tot de conclusie dat een verhoging van de mutatiedruk boven de natuurlijke achtergrond door chemische stoffen op grond van toxicologische overwegingen onaanvaardbaar moet worden geacht. Dit geldt uiteraard vooral voor stoffen waarvan mag worden aangenomen dat ze mutageen zijn voor de mens. Het toxicologisch onderzoek naar deze vorm van genetische schade verdient veel meer aandacht dan ze thans krijgt.

De andere vorm van genetische schade, de chemische carcinogenese, laat zich beter beoordelen. Hier is het veelal wel mogelijk op grond van dierexperimentele en soms epidemiologische gegevens een schatting te maken van de relatie tussen dosis en effect. Er zijn voorstellen gedaan voor een extrapolatiemodel, de zogenaamde 1-hit-regel (one hit model), waarmee aan de hand van de resultaten van dierproeven een schatting kan worden gemaakt van de kankerincidentie bij lage blootstellingsniveaus zoals die voorkomen bij de mens. Het 1-hit model veronderstelt een lineair verband tussen de

Verbetering door adsorptie

Voordracht gehouden tijdens de 33e vakantiecursus in drinkwatervoorziening 'Toxicologische aspecten', die op 8 en 9 januari 1981 aan de TH Delft werd gehouden.

logarithme van de dagelijkse dosis en de logarithme van de tumorincidentie [zie rapport Gezondheidsraad]. Dit extrapolatie-model is voorzichtig, daar het berust op de veronderstelling dat de transformatie tot kankercel via een enkelvoudige mutatie (1-hit) tot stand komt. Men houdt op deze wijze ook rekening met de mogelijke bijdrage van de eventuele ('natuurlijke') achtergrondcarcinogenen.

De vraag die overblijft is welk risico, d.w.z. welke kankerincidentie wenst de maatschappij te aanvaarden als 'prijs' voor de verdiensten van een bepaald produkt. Aanvaardt de maatschappij een kankerincidentie van 1 op 10^5 of 1 op 10^6 , daarbij rekening houdend met het feit, dat de 'natuurlijke' kans op kanker thans 1 op 4 à 5 bedraagt?

Een brede maatschappelijke discussie zal hierover uitsluitel moeten geven. De uitkomst daarvan zal tevens bepalend zijn voor de moeite die men zich moet getroosten voor de sanering van ons drinkwater. Voorlopig lijkt het raadzaam mutagene en/of carcinogene componenten zoveel mogelijk uit dit medium te weren.

Literatuur

Advies inzake de beoordeling van carcinogeniteit van chemische stoffen. Gezondheidsraad. No.: 1978/19. Rijswijk, 1978.
Brusick, D. *Principles of Genetic Toxicology.* Plenum Press, New York, London, 1980.
Rapport inzake carcinogene stoffen. Werkgroep van Deskundigen van de Nationale MAC-Commissie. No. 3/80. Voorburg, 1980.

● ● ●

1. Inleiding

Voor een goed begrip van wat onder adsorptie ter onderscheiding van andere fysische scheidingsprocessen dient te worden verstaan, zal eerst aandacht worden besteed aan enige definities van enkele facetten in het algemeen en van adsorptie van stoffen uit de waterfase op vaste stoffen, zoals wordt toegepast in de drinkwaterleiding, in het bijzonder.

Vervolgens zal worden nagegaan hoe de verwijdering door adsorptie van stoffen uit water afhankelijk is van de aard van de te



DR. IR. A. GRAVELAND
Gemeentewaterleidingen
Amsterdam

verwijderen stoffen, het karakter van water, de aard van het adsorbens en de temperatuur. Met het aldus verkregen inzicht in de thermodynamische evenwichten zal worden bezien met welke snelheid m.a.w. met welke kinetiek deze evenwichten worden nagestreefd. Na enkele praktijkvoorbeelden van natuurlijke en kunstmatige processen, waarbij adsorptie optreedt, zal een overzicht worden gegeven van de verschillende soorten adsorbentia zoals die in de praktijk van de drinkwaterleiding (kunnen) worden toegepast.

Tenslotte zal worden besproken wat de mogelijkheden en de beperkingen zijn van het adsorptieproces aan de hand van de groepen van verontreinigingen zoals deze in de Nederlandse ruwwatersoorten voorkomen in vergelijking met alle andere bereidings-technieken.

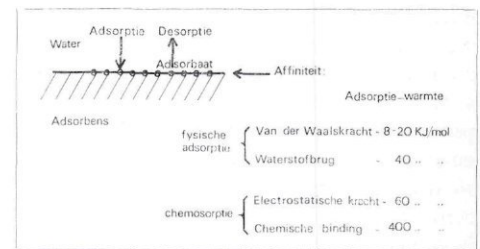
Hierbij zal met name bijzondere aandacht worden besteed aan de kwaliteitsverbetering in toxicologisch opzicht.

2. Adsorptie

2.1. Theorie

2.1.1. Definities

Om een beter begrip van de termen adsorptie en desorptie te verkrijgen ter onderscheiding van andere fysische processen, zoals deze in de proces-technologie worden toegepast, volgt hieronder een overzicht van enkele van deze processen tussen de verschillende aggregatietoestanden [1]:



Afb. 1 - Definities.

Wanneer bepaalde stoffen in een vloeistof oplosbaar zijn en anderzijds een aanzienlijke affiniteit tot een bepaalde vaste stof vertonen, kunnen deze stoffen uit de vloeistof worden verwijderd door de vaste stof in de vloeistof te brengen of de vloeistof in contact te brengen met de vaste stof door de eerste over de laatste te laten stromen, waardoor de te verwijderen stof zich op de vaste stof hecht; dit noemt men adsorptie. De vaste stof waarop de stof wordt gehecht of geadsorbeerd heet adsorbens en de geadsorbeerde stof heet adsorbaat (afb. 1). Omdat een opgeloste stof affiniteit zowel tot de vloeistof als tot het adsorbens kan vertonen, zal in een bepaald systeem een bepaalde verdeling van genoemde stof over de vloeistof en het adsorbens optreden, waarbij een toestand van minimale energie wordt nagestreefd. Adsorptie is derhalve een exotherm proces, dat wil zeggen, een temperatuurafhankelijk proces. Bij toename van temperatuur zal de hoeveelheid geadsorbeerde stof afnemen.

De hoeveelheid warmte, die per gram-molecul adsorbaat vrijkomt tijdens het adsorptieproces wordt adsorptiewarmte genoemd en uitgedrukt in KJ/mol. Deze kan variëren tussen 8 en 400 KJ/mol.

Afhankelijk van de grootte van deze adsorptiewarmte spreekt men wel van fysische adsorptie (8-40 KJ/mol) en van chemische adsorptie, of chemisorptie (40-400 KJ/mol). Chemisorptie zal derhalve sterker van de temperatuur afhankelijk zijn dan fysische adsorptie.

Bij fysische adsorptie is derhalve de affiniteit tussen adsorbens en adsorbaat zwak. Zij berust op Van der Waals krachten of waterstofbruggen. Omdat vrijwel elk grensvlak electrisch is geladen, kunnen ook hier reeds electrostatistische krachten een bijdrage in de bindingskracht leveren.

Fysische adsorptieprocessen zijn volledig omkeerbaar. Hoewel de scheiding tussen fysische adsorptie en chemisorptie vaak moeilijk is aan te geven — het ene type

