



Afb. 3.

reticulum, waar door de ribosomen proteïnevorming gebeurt, worden vastgesteld.

De vermindering van lipoproteïnesecretie zou mogelijk samen gaan met lage ATP (adenosinetriphosfaat) gehalten in de levercellen, hetgeen verlaging van intracellulaire K⁺ concentratie tot gevolg heeft. Dit laatste verschijnsel zou uiteindelijk leiden tot verminderde lipoproteïne secretie [8]. Het geheel van de biochemische fenomenen die leverbeschadiging vergezellen is vrij grondig bestudeerd en een aantal parameters die als subletale indicator voor leverbeschadiging kunnen gelden zijn bekend (o.m. serum glutamine pyrodrivenzuurtransaminase en broomsulfoftaleïne-excretie) [9 - 12].

Levercelnecrose die later optreedt bij blootstelling aan CCl₄ of CHCl₃ zou, in geval van CCl₄, volgens de meest gangbare hypothese, geïnitieerd worden door het vrije radicaal [•]CCl₃ dat lipoperoxydatie zou opgang brengen. Deze zou uiteindelijk leiden tot celwand- en mitochondriamembraanbeschadiging.

Naast leverbeschadiging kan CHCl₃ tevens uitgesproken nierschade teweegbrengen, dit fenomeen schijnt onafhankelijk op te treden van het eerste en is sterk species gebonden. Zo is CHCl₃ sterk nefrotoxisch voor muizen, zelfs in doses die geen hepatotoxiciteit veroorzaken en is CHCl₃ nefrotoxischer dan CCl₄, bij ratten en honden daarentegen is de situatie omgekeerd. Bij deze dieren treden nefrotoxische verschijnselen na CHCl₃ toediening slechts op in doseringen die hepatotoxisch werken. De nefrotoxiciteit van CHCl₃ en CCl₄ uit zich vooral t.h.v. de proximale tubulaire cellen (zwellen van deze cellen en hun mitochondria, proliferatie endoplasmatisch reticulum) [14].

De toxiciteit van chloroform is bovendien sterk verschillend van soort tot soort en houdt vooral verband met de nefrotoxiciteit. De verschillen in LD₅₀ lopen op tot een factor 5; ook is ze sterk geslachtsgebonden: mannelijke dieren blijken duidelijk gevoe-

liger dan vrouwelijke. Dit fenomeen werd experimenteel bevestigd doordat mannelijke, gecastreerde muizen, mannelijke met oestrogenen behandelde dieren minder en vrouwelijke met androgenen behandelde dieren meer gevoelig waren voor chloroform nefrotoxiciteit. Deze geslachtsgebondenheid treedt niet op bij CCl₄ [14].

Van CHCl₃ en CCl₄ wordt aangenomen dat ze hun giftigheid manifesteren door binding van het produkt zelf, of van een metabooliet op organische macromoleculen in de cellen. Bij muizen kon via proeven met C¹⁴ gemerkt CHCl₃ worden aangetoond dat dit zich vooral bond op de mitochondria der renale proximale tubuli. Bovendien trad bij gevoelige muizensoorten op die plaats een veel grotere binding op dan bij minder gevoelige soorten.

Daarentegen bleken geen verschillen in C¹⁴ gehalten op te treden bij de verschillende soorten t.h.v. de lever.

Ook bij mensen die werden blootgesteld aan hoge dosis CCl₄ werd nierbeschadiging vastgesteld [1].

Embryo- en fetotoxiciteit

In studies met ratten en konijnen werd vastgesteld dat CHCl₃ embryo- en fetotoxische eigenschappen heeft zowel na inhalatie als na orale toediening. Dit uit zich o.m. door verhoogde fetale resorptie, fetale gewichtsdaling en verminderd gewicht bij de geboorte.

Uit geen der studies blijkt dat aan CHCl₃ tetragene eigenschappen kunnen toegeschreven worden [15, 16].

Carcinogenese

Het aspect waardoor chloroform het meest in de belangstelling kwam, was de eigenschap dat het carcinomen kon verwekken. Chloroform werd reeds dertig jaar geleden door Eschenbrenner etal. op dit aspect onderzocht [17]. In een experiment met muizen waaraan oraal resp. 0,1, 0,2, 0,4, 0,8 en 1,6 ml/kg werd toegediend om de vier dagen (totaal dertig doses) werd bij alle dieren die 0,4 ml/kg en 0,8 ml/kg toegediend kregen, vorming van hepatoma's vastgesteld.

Bij lagere doseringen en controles traden deze tumoren niet op.

Verder onderzoek op dit vlak gebeurde pas in de zestiger jaren, hoofdzakelijk i.v.m. de mogelijke gevolgen van de aanwezigheid van CHCl₃ in tandpasta. Door de groep van Roe werden verschillende chronische toxiciteitsonderzoekingen gedaan met behulp van muizen, ratten en honden [18 - 20].

Bij ICI/CFPL muizen, ♂, waaraan 60 mg CHCl₃/kg/dag werd toegediend, 6 dagen/week, gedurende 80 weken, gevolgd door een observatieperiode van 16-24 weken

werd bij 23 % der dieren die chloroform toegediend kregen in arachide olie nier-tumoren gevonden. Deze konden niet worden aangetoond bij dezelfde soort dieren die op dezelfde manier 17 mg/kg toegediend kregen en evenmin bij controles. In andere muizensoorten C57BL en CBA kon bij een dosering van 60 mg CHCl₃/kg/dag geen verhoogde frekwentie van tumoren worden aangetoond. In de proef met ICI/CFPL muizen veroorzaakt een dosering van 17 mg CHCl₃/kg/dag toegediend in arachide olie geen tumoren. Wanneer 60 mg CHCl₃/kg/dag werd toegediend in tandpasta werd bij de ICI/CFPL muizen een tumorfrequentie van 10 % vastgesteld.

In een studie met SPF Sprague Dawley ratten waaraan gedurende 80 weken dagelijks 60 mg CHCl₃/kg in tandpasta werd toegediend bleek geen significant verhoogde tumorfrequentie t.o.v. de controles waarneembaar. Wel dient te worden opgemerkt dat in deze proef 35 % der controle-dieren (34/98) tumoren veroonden (tegenover 38/98 in de met CHCl₃ behandelde). In een derde experiment kregen Beagle honden gedurende 7 jaar 30 mg CHCl₃/kg/dag toegediend in gelatinecapsules. Bij histopathologisch onderzoek werd een verhoogde frekwentie van vetkysten vastgesteld. Verhoogde tumorfrequentie kon niet worden aangetoond.

In een door het NCI (USA) georganiseerd onderzoek werd aan ratten en muizen gedurende 78 weken chloroform oraal toegediend in maïs olie [21 - 22]. De ratten werden ingedeeld in twee groepen waaraan resp. 90 - 120 mg/kg en 180 - 200 mg/kg chloroform werd toegediend. 20 % van de ♂ratten en 2 % van de ♀ratten vertoonden bij histopathologisch onderzoek niertumoren, duidelijk het meest frequent in de hogere dosisgroep.

In de experimenten met muizen (C57BL - C3H) werd aan twee groepen ♂ dieren resp. 140 en 280 mg CHCl₃/kg toegediend, aan twee groepen ♀muizen werd resp. 240 mg/kg en 480 mg/kg CHCl₃ gegeven. De blootstellingsperiode bedroeg 78 weken. 63 % der ♂proefdieren en 87% der ♀ proefdieren vertoonden hepatocellulaire carcinomen. De effecten bleken duidelijk dosis gebonden: de hogere dosisgroepen bleken een hogere tumorfrequentie te hebben dan de lagere. Dit fenomeen werd weergevonden in alle experimenten waarin tumoren ten gevolge van chloroformblootstelling konden worden aangetoond.

Samenvattend kan gesteld worden dat uit het geheel aan experimenten duidelijk blijkt dat CHCl₃ moet beschouwd worden als kankerverwekkend voor proefdieren. Er wordt aangenomen dat een verbinding die kanker verwekt in ten minste twee soorten proefdieren ook als cancerogeen

voor de mens mag worden beschouwd. Recent werden resultaten gepubliceerd van enkele epidemiologische studies die o.m. betrekking hadden op de aanwezigheid van chloroform in drinkwater en totale kankersterfte. Deze studie besloeg vijftig steden in de Verenigde Staten. De meest duidelijke associatie werd gevonden tussen gehalten aan trihalomethanen en blaaskankers [34].

In een onderzoek uitgevoerd in zeven New Yorkse districten werd nagegaan of er een verband bestond tussen het voorkomen van gastrointestinale en urinewegenkankers en het verbruiken van gechloreerd drinkwater. In dit opzicht werden positieve correlaties gevonden. Opmerkelijk hierbij is dat de verhoging bij drinken van gechloreerd oppervlaktewater t.o.v. niet gechloreerd grondwater van dezelfde grootteorde is als voor het consumeren van gechloreerd t.o.v. niet gechloreerd grondwater [35]. Andere epidemiologische studies die een verband zochten tussen de aanwezigheid van micropolluënten in drinkwater en kankersterfte kunnen niet direct gerelateerd worden naar de aanwezigheid van haloformen.

Extrapolatie der dierexperimentele gegevens naar de gehalten gevonden in drinkwater

De hoeveelheden chloroform aangetoond in diverse drinkwaters liggen beneden 1 mg/l — ook de som der Trihalogenomethanen. Hoewel grote hiaten bestaan in de kennis van de toxiciteit van chloroform kan uit de gedane experimenten worden afgeleid dat de dagelijkse opname aan deze verbindingen via drinkwater ver beneden het no-effect level voor hepatotoxische en nefrotoxische effecten ligt. Uit een onderzoek, gedaan door het RIV in Nederland blijkt dat het no-effect level na chronische toxiciteitsproeven 15 mg CHCl_3 /kg lichaamsgewicht/dag zou bedragen.

Daar mag worden aangenomen dat er voor toxiciteitsverschijnselen een dosis response relatie evenals een drempel bestaat beneden dewelke zij niet optreden, kan gesteld worden dat via invoeren van een voldoende ruime veiligheidsmarge vanuit dierexperiment een voor de mens veilige grenswaarde kan vastgesteld worden. Past men dit toe op de hoger vermelde studie dan resulteert het invoeren van een veiligheidsfactor 100 voor een persoon van 70 kg in een toelaatbare CHCl_3 belasting van ongeveer 10 mg/dag. Ook in de experimenten waarin de cancerogene werking van CHCl_3 werd aangetoond werden doseringen toegepast die ver boven de blootstelling via drinkwater lagen. Wat de cancerogenese betreft wordt door vele onderzoekers geponeerd dat

het niet mogelijk is een veilige grenswaarde vast te stellen [22, 24].

Ter staving van deze stelling wordt verwezen naar de ongevoeligheid der op dit ogenblik gebruikte dierproeven via dewelke slechts 'sterke' kankerwekkers kunnen aangetoond worden. Verbindingen die in een dierexperiment bij bijv. 1/1000 proefdieren cancerogeen zouden inwerken vergen uitzonderlijk grote proefopzetten om statistisch significante resultaten te bekomen. Nochtans kan een dergelijke verbinding in een menselijke populatie een aanzienlijk aantal tumoren veroorzaken. Op meer theoretische gronden wordt aangehaald dat het werkingsmechanisme van carcinogene stoffen op cellulair niveau verschillend is van dat der niet-cancerogenen. Inwerking op moleculair niveau zou a.h.w. een 'fingerprint' nalaten, en elke cel die in contact geweest is met zulke stof zou meer gevoelig zijn aan verdere blootstelling [25]. Hierbij wordt aangenomen dat cancerogene effecten irreversibel zijn. Tevens houdt in deze optiek elke blootstelling een zeker risico in zodat bij dalende blootstelling de probabiliteit voor cancerogenese daalt maar niet terugloopt tot nul.

Volledigheidshalve dient vermeld te worden dat volgens andere auteurs voor cancerogenen wel degelijk een no-effect level kan vastgesteld worden. Ter staving van deze stelling wordt o.m. verwezen naar epidemiologische en biochemische studies [26, 27, 33], waarbij o.m. zou zijn aangetoond dat voor aflatoxines, vinylchloride en β naftylamine Treshholds kunnen bepaald worden. Tevens wordt gewezen op de mogelijkheid die lichaamseigen stoffen (zoals glutathion) bieden om cancerogenen te neutraliseren. Uit dit alles moge blijken dat de vraag of de in drinkwater aangetoonde hoeveelheden haloformen de vorming van carcinomen kunnen veroorzaken nauw samenhangt met de vraag naar het bestaan van een no-effect level voor chloroform.

Mede aan de hand van deze bedenkingen zijn verschillende methodes uitgewerkt om een 'veilige' of een 'acceptabele risico' CHCl_3 belasting te bepalen. Zij trachten via een extrapolatie vanuit dierexperimenten met hoge doses een inzicht te verwerven in de risico's verbonden aan blootstelling met geringe hoeveelheden.

1. Veiligheidsmarge

In een studie van Weil [28] wordt vooropgesteld dat een grens die 1/5000 van de minimum effectieve tumor dosis bedraagt voldoende beveiliging biedt voor de gehele bevolking. De laagste gepubliceerde cancerogene dosis (studie met muizenlevertumoren) bedroeg 60 mg/kg/dag. Hieruit zou een grenswaarde van 0,01 mg/kg/dag resulteren.

2. Lineaire regressie (one-hit model)

Geeft de meeste conservatieve benadering en de grootste veiligheidsmarge en benadert het probleem alsof één molecule eveneens cancerogeen zou kunnen werken. Bij een belasting van 0,01 mg CHCl_3 /kg/dag wordt het risico 0,42 - 0,84/10⁶/jaar, naargelang de experimentele gegevens waarvan wordt uitgegaan.

3. Probit-log model (Mantel-Bryan procédé) [29, 30]

Deze werkwijze vermijdt het catalogeren van een stof als absoluut veilig of absoluut onveilig en houdt rekening met wat genoemd wordt een 'acceptabel risico'; dit wordt door de auteurs gesteld op 1 kankergeval/10⁸ blootgestelde personen. Hierbij wordt veelal gebruik gemaakt van een curve die per tienvoudige dosisstijging een probit helling van één normaal deviaat vertoont. Dit is een conservatieve benadering daar voor bijna alle cancerogenen een helling > 1 experimenteel bepaald werd. Indien men deze benadering toepast op de NCI studie (ratten, muizen) kan het risico geschat worden tussen 0,016 - 0,683/10⁶/jaar, bij inname van 0,01 mg CHCl_3 /kg/dag. Indien men gebruik maakt van de werkelijke helling is het risico < 1/10⁹/jaar bij dezelfde belasting.

4. Two-Step model

Het risico bedraagt bij toepassing van deze logistische methode 0,267 - 0,287/10⁶/jaar voor eenzelfde chloroform inname als hierboven geciteerd.

Zoals enigszins verwacht leiden de diverse modellen tot erg lage risico's. De meest conservatieve benadering (het one-hit model) geeft als risico voor nierkanker: 0,42/10⁶/jaar en voor leverkanker 0,84/10⁶/jaar. Indien we aannemen dat de Belgische bevolking 10⁷ eenheden groot is, leidt deze redenering tot een mogelijk kankerrisico van 4,2 nierkankers/jaar en 8,4 leverkankers/jaar d.i. resp. 1 % en 7 % van het totaal aantal gevallen in 1973 (399 niercarcinoma's en 120 levercarcinoma's).

Deze gegevens zijn afkomstig van de kankermorbiditeitsstatistieken van de Belgische Liga voor Kankerbestrijding en het Ministerie van Volksgezondheid [31]. Globaliserend zou kunnen gesteld worden dat het aantal kankers veroorzaakt door chloroformbelasting van 0,01 mg/kg/dag gelegen is tussen nul en twaalf per jaar voor de hele Belgische bevolking. Er dient echter te worden geweten dat het hier gaat om extrapolaties en dat aan deze cijfers in geen geval een absolute waarde mag gehecht worden.

Indien men dit risico acceptabel vindt kan

aan de hand van de belasting het maximum toelaatbaar gehalte aan CHCl₃ in drinkwater berekend worden. Neemt men aan dat een volwassen persoon, 70 kg wegende, 2 liter drinkwater per dag consumeert dan bekomt men de grenswaarde van 350 µg haloformen/liter. Stelt men zich, zoals Tardiff [32], scherper op en gaat men ervan uit dat de belasting begint in utero en dat bij jonge kinderen het waterverbruik relatief groter is (1 liter voor een gewicht van 7 - 10 kg) dan kan een norm van 70 µg haloformen/liter gerechtvaardigd worden. Bij dit alles wordt ervan uitgegaan dat de gebromeerde haloformen dezelfde biologische effecten hebben als chloroform.

Literatuur

1. Goodman, L. S., Gilman, A. ed., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 83-84, 1971.
2. Dijke, R. A. van, Chenoweth, M. B. Poznak, A. van, *Biochem. Pharmacol.*, 13, 1239, 1964.
3. Paul, B. B. Rubinstein, D., *J. Pharmacol.*, 141, 1963.
4. Cohen, E. N., Hood, N. *Anesthesiology*, 30, 306, 1969.
5. Fry, B. J., Taylor, T., Hathway, D. E., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 196, III, 1972.
6. Casarett, L. J., Doull, J., ed., *Toxicology - The basic science of poisons*, 170-185, 1975.
7. Hathway, D. E., *Arzneimittelforschung*, 24, 2, 173-176, 1974.
8. Judah, J. D., McLean, A. E. M., Mac Lean, E. K., *The American Journal of Medicine*, 49, 609-616, 1970.
9. Klaasen, C. D., Plaa, G. L., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 9, 139-151, 1966.
10. Klaasen, C. D., Plaa, G. L., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 10, 119-131, 1967.
11. Ghering, P. J., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 13, 287, 298, 1968.
12. Klaasen, C. D. Plaa, G. L., *Biochem. Pharmacol.*, 18, 2019-2027, 1969.
13. Watrous, W. M., Plaa, G. L., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 22, 528-543, 1972.
14. Hill, R. N., Clemens, T. H., Lia, D. K., Vesell, E. S., Johnson, W. D., *Science*, 190, 159-161, 1975.
15. Thompson, D. J., Warner, S. D., Robinson, V. B., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 29, 348-357, 1974.
16. Schwetz, B. A., Leong, B. K. J., Gehring, P. I., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 28, 442-451, 1974.
17. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, 1, 61-64, 1972.
18. Roe, F. J. C., Palmer, A. K., Worden, A. N., Abbé, N. J. van, *First Int. Congress on Toxicology*, Toronto 1977.
19. Palmer, A. K., Street, A. E., Roe, F. J. C., Worden, A. N., Abbé, N. J. van, *ibidem*.
20. Heywood, R. et al., *ibidem*.
21. Powers, M. B., Voelker, R. W., *Society of Toxicology, 15th annual meeting*, paper nr. 210A, Atlanta, 1976.
22. Renne, R. A., Ferrel, J. F., Voelker, R. E., Powers, M. B., *Society of Toxicology, 15th annual meeting*, paper nr. 201B, Atlanta, 1976.
23. Mantel, N., Schneiderman, M. A., *Cancer Research* 35, 1379-1386, 1975.
24. Weeks, J. L., *First Int. Congress on Toxicology*, Toronto, 1977.
25. Hueper, W. C., *Health Physics*, 21, 689-707, 1971.
26. Kotin, P., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 271, 22-28, 1976.
27. Coulston, F., *Chem. and Eng. News*, June 27, 34-37, 1977.
28. Weil, C., *Tox. Appl. Pharmacol.* 21, 454-463, 1972.
29. Mantel, N., Bryan, W. R., *J. Natl. Cancer Inst.*, 27, 455-470, 1961.
30. Mantel, N. et al., *Cancer Research* 35, 865-872, 1975.
31. Min. van Volksgezondheid en van het Gezin, *Belgisch Werk tegen Kanker; Statistische gegevens over kankergevallen in België 1969-1973*.
32. Tardiff, R. G., 96th Annual Conference of the AWWA June 20-25, 1976.
33. Stokinger, H. E., *JAWWA*, 69, 7, 399-403, 1977.
34. McCage, H. E., *Health effects of organics in drinking water*, EPA, 1977.
35. Alavanja, M., Goldstein, I., Susser, M., EPA, 1977.



● *vervolg van pagina 515*

Veranderingen van de bacteriologische en chemische samenstelling van drinkwater tijdens distributie

blijkt, dat het koloniegetal van drinkwater al spoedig na het verlaten van het productiebedrijf een merkbare stijging ondervindt. Na ongeveer 15 uur wordt een plateau van ca. 10⁴/ml bereikt dat gedurende langere tijd gehandhaafd kan worden. Als gevolg van het voorkomen van een plateau heeft het verkorten van de verblijftijd door middel van spuien geen verbetering van de bacteriologische waterkwaliteit tot gevolg tenzij de verblijftijd wordt teruggebracht tot minder dan 15 uur.

De chemische kwaliteitsveranderingen in het water daarentegen voltrekken zich in een tijdschaal van enkele weken. Als gevolg daarvan kan de chemische kwaliteit door spuien vaak wel verbeterd worden. Naar onze mening kan een bacteriepopulatie die aanleiding geeft tot een koloniegetal van 10⁴/ml niet de oorzaak zijn van de gevonden kwaliteitsverandering. Veel belangrijker zijn in dit opzicht de aan de buiswand optredende processen. Het verdient daarom aanbeveling verder onderzoek uit te voeren naar de groeibevorderende eigenschappen van verschillende leidingmaterialen.

Literatuur

- Berg, P. v. d. en Hoek, M. v. d. (1976). *Onderzoek van het drinkwater in het transport- en hoofdleidingnet van de Gemeente Drinkwaterleiding Rotterdam*. Intern rapport.
- Driel, B. v. en Vlot, D. (1978). *Relining zinker Beerkanaal*. H₂O II: 491-493.
- Kooij, D. v. d. (1978). *Biologische kwaliteitsverandering van drinkwater tijdens het verblijf in het distributiesysteem*. Voordracht 30e Vakantiecursus in Drinkwatervoorziening.
- NEM (1972). *Technische handboek*, vijfde druk p. 114.
- Oskam, G. (1978). *Kwaliteitseisen in verband met de stabiliteit van het te distribueren drinkwater*. H₂O II: 19-20.



31e Vakantiecursus in Drinkwatervoorziening 'Drinkwater in breder verband'

Onder auspiciën van de Afdeling der Civiele Techniek aan de Technische Hogeschool Delft en met medewerking van de VEWIN en de VWN zal op 11 en 12 januari 1979 de 31e Vakantiekursus in Drinkwatervoorziening worden gegeven, waarvoor de Commissie van Voorbereiding als onderwerp 'Drinkwaterwinning in breder verband' heeft gekozen.

Programma

11 januari 1979

prof. ir. L. Huisman: Mogelijkheden voor drinkwaterwinning;

ir. H. Haverkate: Kenmerken van grondwaterwinning;

prof. ir. P. L. Knoppert: Kenmerken van oppervlaktewaterwinning;

drs. G. Oskam: Berging in open bekkens;

ir. J. van Puffelen: Berging in de ondergrond.

12 januari 1979

ir. G. A. Oosterbaan: Aspecten van de landbouw;

ir. D. Stiemer: Aspecten van de recreatie;

dr. H. A. Udo de Haes: Aspecten van natuurbehoud;

ir. B. J. H. Geertsema: Aspecten van de industrie;

ir. C. van der Veen: Hoe verder?

De cursus is bedoeld als post-akademiale scholing voor allen, die bij het waterleidingvak betrokken zijn. Hoewel het niveau van de cursussen daarmee aansluit op een academische opleiding, kunnen ook andere belangstellenden de cursus bijwonen. De cursus wordt gegeven in kollegezaal A van het gebouw voor Civiele Techniek, Stevinweg 1, Delft. Telefonisch te bereiken onder nummer 015 - 783347. Het lesgeld bedraagt f 85,—. Hierin zijn begrepen: de deelname aan de cursus; de deelname aan de koffietafels; één exemplaar van de voordrachtenbundel. Voor studenten van Technische Hogeschool is de deelname aan de cursus gratis. Inlichtingen worden verstrekt door het sekretariaat van Vakantiecursussen in Drinkwatervoorziening, kamer 3.75, Stevinweg 1, Delft. Telefoon 015 - 783347.

