

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

Referentienummer 93-259
Dossiernummer 112327-23598
Datum juli 1993
NP

Auteurs

D. de Weger (IMET-TNO, Afdeling Industriële
Veiligheid)

V.J. Feron, A. Zwart, F. de Vrijer (ITV-TNO, Afdeling
Biologische Toxicologie)

Bestemd voor

De Ministeries van Binnenlandse Zaken, Sociale Zaken
en Werkgelegenheid, Verkeer en Waterstaat,
Volkshuisvesting Ruimtelijke Ordening en
Milieubeheer, Welzijn Volksgezondheid en Cultuur

Samenvatting

Doelstelling en aanpak

Door de Afdeling Industriële Veiligheid van IMET-TNO (Instituut voor Milieu- en Energietechnologie, Hoofdgroep Milieu en Energie te Apeldoorn) en de Afdeling Biologische Toxicologie van ITV-TNO (Instituut voor Toxicologie en Voeding, Hoofdgroep Voeding te Zeist) is het project 'GezondheidsSchade door calamiteiten met Gevaarlijke Stoffen' (GSGS) uitgevoerd. De opdracht werd verleend door de Ministeries van Binnenlandse Zaken, Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Verkeer en Waterstaat, Volkshuisvesting Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer en Welzijn Volksgezondheid en Cultuur. De studie is begeleid door een commissie, bestaande uit vertegenwoordigers van de opdrachtgevers aangevuld met leden uit de industrie (AKZO, DSM) en het gezondheidsonderzoek (NVIC).

In dit rapport wordt een aanzet gegeven tot de kwantitatieve beschrijving van niet-letale letselvormen tengevolge van incidentele blootstelling aan inhalatoir toxische stoffen. De onderhavige beschouwing is beperkt tot de acute effecten. Het hier ontwikkelde concept is goed bruikbaar bij het inventariseren en beschrijven van niet-letale letselvormen.

Doel van dit project was tweeledig:

1. het formuleren van het theoretisch kader ten behoeve van de verdere ontwikkeling van de niet-letale toxiciteitsgegevens;
2. het bepalen voor een tweetal stoffen van niet-letale toxiciteitsgegevens.

Hiertoe is de volgende aanpak gehanteerd:

1. definiëren van niet-letale letselvormen, gebruik makend van de momenteel bekende classificaties of categorisering van niet-letaal letsel;
2. inventariseren van toxiciteitsgegevens in de open literatuur, en voor enkele van de belangrijkste stoffen vaststellen van toxiciteitsgegevens voor de gedefinieerde letselcategorieën op basis van de geïnventariseerde informatie.

Kankerverwekkende stoffen

Aangezien het mogelijk ontstaan van kanker als gevolg van een eenmalige blootstelling aan kankerverwekkende stoffen een vraagstuk is dat van groot maatschappelijk belang wordt geacht, is aan dit onderwerp een aparte paragraaf gewijd. De conclusies van deze paragraaf (die voor een groot deel is gebaseerd op een in 1992 op verzoek van de Gezondheidsraad uitgebracht concept-rapport [Verhagen, 1992]) luiden:

- piekblootstelling aan genotoxische carcinogenen verhoogt de kans op kanker; piekblootstelling aan niet-genotoxische carcinogenen kan in sommige gevallen de kans op kanker verhogen;
- als maat voor de extra bijdrage aan het kankerrisico van blootstelling aan genotoxische carcinogenen is de DREF-GC ('dose-rate effectiveness factor for genotoxic carcinogens') ontwikkeld;

- blootstelling aan een eenmalige dosis die een factor 1000 à 10000 groter is dan de PVD (dat is de dosis die correspondeert met het maatschappelijk geaccepteerde kankerrisico bij levenslange blootstelling) betekent ruwweg een verdubbeling van de kans op kanker ten opzichte van het maatschappelijk geaccepteerde risico op kanker;
- blootstelling aan **niet-genotoxische carcinogenen** kan in een aantal gevallen de kans op kanker verhogen; voorbeelden hiervan zijn: een piekblootstelling die leidt tot ernstige littekenvorming en een piekblootstelling aan een persistente promotor.

Letselcategorieën

Het theoretisch kader is ontwikkeld op basis van enerzijds een indeling in stofklassen en anderzijds een indeling in letselcategorieën. De gekozen letselcategorisering is gebaseerd op de door de American Industrial Hygiene Association (AIHA) ontwikkelde indeling in vier categorieën, die ook door ECETOC is overgenomen. Deze categorieën (D1 t/m D4: detectability, discomfort, disability, death) zijn geoperationaliseerd, dat wil zeggen vertaald naar de eisen die er door de praktijk aan worden gesteld. Hierbij is rekening gehouden met de eisen uit zowel de medische hulpverleningspraktijk als uit de experimentele toxicologie.

Stofgegevens

In overleg met de Begeleidingscommissie is in afwijking van de onderzoeksopdracht voor een tweetal stoffen het vaststellen van toxiciteitsgegevens voor elk van de vier letselcategorieën ter hand genomen. Op basis van een inventarisatie zijn hiervoor chloor en waterstofcyanide (HCN) geselecteerd. Dit zijn stoffen die in grote hoeveelheden in de Nederlandse (chemische) industrie worden gebruikt; voorts was de verwachting dat voor deze stoffen voldoende gegevens beschikbaar zouden zijn omtrent de niet-letale effecten.

Voor chloor zijn toxiciteitsgegevens afgeleid voor de categorieën D1, D2, D3 en D4. Op basis van een studie waarbij vrijwilligers aan chloor werden blootgesteld, kon een probitfunctie voor categorie D1 ('detectability') worden bepaald. Voor categorie D2 ('discomfort') werd een grenswaarde vastgesteld. Voor de categorieën D3 ('disability') en D4 ('death') werden probitfuncties op basis van diergegevens bepaald. Tevens werden voor alle vier de categorieën concentratie-ranges aangegeven.

Voor waterstofcyanide kon slechts een probitfunctie voor letaliteit (D4) worden vastgesteld. Voor de overige categorieën bleek onvoldoende informatie beschikbaar om een volledige concentratie-tijd-effectrelatie op te stellen. Wel werden voor de vier categorieën concentratie-ranges gegeven.

De algemene conclusie die uit het onderzoek kan worden getrokken is dat het voor een aantal stoffen mogelijk moet zijn om voor tenminste enkele van de letselvormen een concentratie-tijd-effectrelatie te bepalen (bijvoorbeeld in de vorm van een probitfunctie). Voor andere stoffen, of voor bepaalde letselvormen, zal genoeg genomen moeten worden met grenswaarden. In beide gevallen geldt dat er voldoende relevante gegevens beschikbaar moeten zijn.

Werkingsmechanisme

Een deel van het onderzoek is besteed aan de samenhang tussen het werkingsmechanisme van een stof en de aard van de concentratie-tijd-effect-relatie. Hierover kunnen de volgende conclusies worden getrokken.

Op basis van de verwerking van de gegevens van chloor wordt geconcludeerd dat probitfuncties goed bruikbaar zijn om de niet letale activiteit tengevolge van inhalatoire blootstelling aan toxische stoffen te beschrijven.

Bij het extrapoleren van de concentratie-tijd-relaties ($\ln C$, $\ln T$ -curven) naar lage responswaarden kan de (statistische) significantie van het resultaat worden afgemeten aan de grootte van het betrouwbaarheidsinterval. Dit is tevens een gevoelige techniek om de kwaliteit van de bewerkte (experimentele) gegevens te beoordelen.

Wanneer de kwaliteit van de bewerkte data onvoldoende is om naar lage responsies te extrapoleren kan een 1% responsniveau worden geschat door de LC_{50} te delen door 10.

Aan de hand van de vorm van de concentratie-tijd-effectrelatie van een stof kunnen uitspraken worden gedaan over de werking (direct of indirect) van de betreffende stof. Voor die stoffen waarvoor geldt dat n groter dan of gelijk is aan 1, kan bij een vergelijkbare vorm van de probitfunctie op grond van de oplosbaarheid van de stof alsnog een scheiding gemaakt worden tussen direct en indirect werkende stoffen.

Het gedrag van een probitfunctie kan goed beschreven worden met opname- en distributie modellen waarin rekening wordt gehouden met toxicatie en detoxificatie.

Aanbevelingen

De resultaten van dit onderzoek geven aan dat voor stoffen waarvoor voldoende gegevens beschikbaar zijn op een relatief eenvoudige wijze niet-letale toxiciteitsgegevens kunnen worden afgeleid. Het verdient aanbeveling om voor een aantal van de belangrijkste industriële chemicaliën (bij voorkeur één stof uit elke stofklasse) de beschikbare informatie te inventariseren en volgens de hier beschreven methode niet-letale toxiciteitsgegevens voor de categorieën D1 t/m D3 te bepalen.

Slechts voor een deel van de belangrijkste industriële chemicaliën is er momenteel voldoende informatie beschikbaar om betrouwbare concentratie-tijd-effectrelaties voor niet-letale letselvormen af te leiden. Het verdient dan ook aanbeveling om in de protocollen voor toxicologisch experimenteel onderzoek de verplichting op te nemen om metingen te verrichten aan parameters die inzicht verschaffen in de niet-letale werking van de stof. Deze parameters zijn geïnventariseerd in de tabellen 1 t/m 8 van dit rapport.

Uit de beschouwing over werkingsmechanismen en concentratie-tijd-effectrelaties volgt dat de parameter n in veel gevallen slechts over een beperkt concentratie-tijd-bereik een constante waarde heeft. Wanneer de blootstellingskarakteristieken zich buiten dit bereik begeven, is het beter om probitfuncties te gebruiken die een kruis-term ($\ln C \times \ln T$) bevatten. Dit gaat op voor een groot aantal stoffen. Momenteel

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

worden in de risico-analyse voornamelijk probitfuncties zonder kruisterm gebruikt; ook de methodiek zoals beschreven in het Groene Boek is gebaseerd op de 'klassieke' aanpak. Het verdient aanbeveling om een apart onderzoek te wijden aan (de haalbaarheid van) het aanpassen van de momenteel gebruikte probitfuncties voor letaliteit. Tevens wordt aanbevolen om voor de niet-letale probitfuncties zoveel mogelijk gebruik te maken van de functies inclusief kruisterm.

Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt, dat nader onderzoek naar het werkingsmechanisme van toxische stoffen zeer gewenst is. Het betreft niet alleen theoretisch onderzoek (modelontwikkeling), maar ook experimentele validatie van de beschikbare of ontwikkelde modellen. Een concrete eerste stap is het ontwikkelen van een zogenaamde PBPK- (physiologically based pharmacokinetic) model voor kortdurende inhalatoire blootstelling aan systemisch of indirect werkende stoffen.

Inhoudsopgave

	Samenvatting	2
1	Inleiding	8
2	Letselcategorieën	10
2.1	Inleiding	10
2.2	Kanker tengevolge van eenmalige blootstelling	11
2.2.1	Inleiding	11
2.2.2	Genotoxische en niet-genotoxische carcinogenen	11
2.2.3	Blootstelling aan carcinogenen: methoden voor risicoschatting	12
2.2.4	Eenmalige blootstelling aan carcinogenen: conclusies	16
2.3	Inventarisatie van acute letselcategorieën	16
2.3.1	Criteria	16
2.3.2	Bestaande categorisering	17
2.3.3	Conclusies	22
3	Operationalisering	23
3.1	Uitgangspunten en aanpak	23
3.2	Toedeling van verschijnselen/symptomen aan de diverse categorieën	24
3.3	Indeling in stofklassen	25
3.4	Beschrijving van de letselcategorieën voor de verschillende stofklassen	27
3.4.1	Lokaal werkende stoffen (voornamelijk hogere luchtwegen)	27
3.4.2	Lokaal werkende stoffen (ook diepere luchtwegen)	28
3.4.3	Lokaal werkende stoffen met tevens systemische effecten	28
3.4.4	Stoffen die voornamelijk op het centraal zenuwstelsel werken	28
3.4.5	Stoffen die voornamelijk op één ander orgaan werken	29
3.4.6	Stoffen met een meer algemeen systemische werking	29
4	Afleiding van niet-letale toxiciteitsgegevens	30
4.1	Achtergronden	30
4.1.1	Inleiding	30
4.1.2	Probitfuncties	30
4.1.3	Werkingsmechanisme	31
4.1.4	Conclusies	35
4.1.5	Extrapolatie dier - mens	36
4.2	Chloor	37
4.2.1	Inleiding	37
4.2.2	Gegevens mens	37
4.2.3	Ratten, mortaliteit en longgewicht	39
4.2.4	Muizen, sensorische irritatie	39
4.2.5	Vertaling experimentele gegevens naar 4D-categorieën en kwantificering	40

Inhoudsopgave (vervolg)

4.3	Waterstofcyanide (HCN).....	45
4.3.1	Inleiding	45
4.3.2	Kwantitatieve gegevens	45
4.3.3	Vertaling naar de 4D-categorieën	47
5	Conclusies en aanbevelingen	49
6	Literatuur	52
7	Begrippenlijst	57
8	Verantwoording	58

Tabel 1 tot en met 8

Figuur 1 tot en met 9

1 Inleiding

Industriële calamiteiten en ongevallen staan voortdurend in de belangstelling. Ieder jaar gebeuren er wel enkele grote ongevallen die wellicht de kwalificatie 'ramp' verdienen. De samenleving vraagt om een standpunt inzake de gevolgen van zulke gebeurtenissen, zowel van de overheid als van de industrie. Een oordeel over schadelijke gevolgen van industriële activiteiten dient zoveel mogelijk gebaseerd te zijn op een objectieve afweging van de voor- en nadelen van deze activiteiten.

In het recente verleden zijn diverse methoden en technieken ontwikkeld om de omvang van schade bij ongevallen te kwantificeren. Belangrijke informatie, in zowel de preventieve, de preparatieve als de repressieve sfeer, is het aantal gewonden dat bij een ontsnapping van toxisch gas verwacht mag worden. Tot op heden is hieraan nog slechts beperkt aandacht besteed, mede doordat de kennis op dit terrein nog beperkt is (het voorspellen van het aantal doden is al een hachelijke zaak). Toch is inzicht in het aantal gewonden van groot belang, getuige het feit dat in de wetgeving en regelingen op het gebied van de externe veiligheid (Post-Seveso Richtlijn), arbeidsomstandigheden (Arbo-wet) en rampbestrijding (Rampenwet) dit aspect reeds wordt genoemd.

Doel van dit project was om een bijdrage te leveren aan de verdere ontwikkeling van dit terrein, en de kennis te inventariseren op het gebied van de niet-letale toxiciteitsgegevens. De studie omvat twee delen:

1. het formuleren van het theoretisch kader;
2. het bepalen voor een tweetal stoffen van niet-letale toxiciteitsgegevens.

Hiertoe is de volgende aanpak gehanteerd:

1. definiëren van niet-letale letselvormen, gebruik makend van de momenteel bekende classificaties of categorisering van niet-letaal letsel;
2. inventariseren van toxiciteitsgegevens in de open literatuur, en voor enkele van de belangrijkste stoffen vaststellen van toxiciteitsgegevens voor de gedefinieerde letselcategorieën op basis van de geïnventariseerde informatie.

Bij het onderzoek is tevens aandacht besteed aan de aansluiten van de letsel-categorieën bij de praktijk van de medische hulpverlening in het kader van de rampbestrijding, en aan het beschikbaar de mogelijkheid om parameters voor de betreffende categorieën ook daadwerkelijk te *meten*, vooral in experimentele situaties maar ook onder ongevalsomstandigheden.

De resultaten van dit onderzoek vormen een stap op weg naar een verbeterde inschatting van de schadelijke gevolgen van incidentele blootstelling aan toxische stoffen. In het 'Groene Boek' (Methoden voor het bepalen van mogelijke schade, hoofdstuk 5 – 'Schade door acute intoxicatie') is een methodiek aangereikt die het mogelijk maakt om voor stoffen waarvoor weinig gegevens beschikbaar zijn de mogelijke letale effecten te schatten [TNO, 1990]. In de onderhavige studie wordt een aanzet gegeven tot een uitbreiding van de momenteel beschikbare toxiciteitsgegevens met getallen die betrekking hebben op de niet-letale effecten (alle varianten van 'gewond').

Het accent van het onderzoek heeft gelegen op de acute gezondheidsschade; aangezien er echter aanwijzingen zijn dat eenmalige blootstelling aan carcinogene stoffen in

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

bepaalde gevallen op de langere termijn kanker kan veroorzaken, is ook aan dit aspect aandacht besteed.

Het project is uitgevoerd door TNO, en wel de Afdeling Industriële Veiligheid van het Instituut voor Milieu en Energietechnologie (Hoofdgroep Milieu en Energie) te Apeldoorn en de Afdeling Biologische Toxicologie van het Instituut voor Toxicologie en Voeding (Hoofdgroep Voeding) te Zeist. De opdracht werd verleend door de Ministeries van Binnenlandse Zaken, Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Verkeer en Waterstaat, Volkshuisvesting Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer en Welzijn Volksgezondheid en Cultuur.

De studie is begeleid door een commissie, bestaande uit de volgende personen:

- Ir. J. Jeulink, Ministerie BiZa, Directie Brandweer (voorzitter; tot oktober 1992);
- Drs. P.P. H. Swinkels, Ministerie BiZa, Directie Brandweer (lid vanaf oktober 1992);
- Dr. R.O.M. van Loo, Ministerie VROM, DGM (vanaf oktober 1992 voorzitter);
- Drs. H.O. van der Kooi, Ministerie van SoZaWe, DGA;
- Ing. A.W. Peters, Ministerie V&W;
- Dr. J. de Boer, medisch adviseur Ministerie WVC;
- Dr. W.F. ten Berge, DSM;
- Ir. M. Vis van Heemst, AKZO;
- Drs. J. Meulenbelt, Nationaal Vergiftigingeninformatiecentrum (NVIC), RIVM.

2 Letselcategorieën

2.1 Inleiding

De gevolgen van blootstelling aan toxische stoffen kunnen sterk variëren, niet alleen tussen de soorten (inter-speciesvariatie) maar ook binnen een en dezelfde soort (intra-speciesvariatie). De vorm en de ernst van het letsel is onder meer afhankelijk van de manier waarop de stoffen met het lichaam in aanraking komen (de blootstellingsroute) en de mate van blootstelling. In deze studie wordt gekeken naar inhalatoire blootstelling: de gassen (of dampen) worden opgenomen via de ademhalingsweg. Bij deze expositieroute is de mate van blootstelling afhankelijk van de aangeboden concentratie en van de blootstellingsduur, dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld orale blootstelling waarbij een bepaalde hoeveelheid wordt opgenomen (al dan niet eenmalig).

De variatie in soort en ernst van het letsel leidt tot een scala aan gezondheidseffecten, met als ernstigste letaliteit. In deze studie wordt ingegaan op de zogenaamde niet-letale acute effecten. Hiervoor is de volgende *definitie* geformuleerd:

Niet-letaal letsel omvat alle nadelige effecten die niet naar verwachting binnen 48 uur na blootstelling tot de dood leiden.

De definitie bevat een concrete tijdsbeperking ('binnen 48 uur'); er wordt vanuit gegaan dat het mogelijk is de patiënt binnen de genoemde periode voldoende te behandelen (zie [ECETOC, 1991]). Onder niet-letaal letsel vallen *alle* acute effecten behalve 'dood', variërend van lichte irritatie tot zeer ernstig irreversibel letsel. Kanker wordt niet gezien als een acuut effect. Het optreden van kanker is echter een mogelijk gevolg op de lange termijn van incidentele blootstelling. Dit fenomeen is zo belangrijk, dat er in dit hoofdstuk een aparte paragraaf aan wordt gewijd (2.2).

De hier gebruikte term 'effecten' heeft betrekking op het type letsel, ook wel 'eindpunt' genoemd. Daarnaast wordt in deze studie ook het begrip 'respons' gehanteerd; deze wordt gedefinieerd als de fractie van de blootgestelde populatie die het betreffende effect vertoont, ofwel de 'effect-incidentie'. Op dezelfde manier wordt onderscheid gemaakt tussen dosis-effect-relaties en dosis-respons-relaties: een dosis-effect-relatie geeft het verband weer tussen de dosis en het type letsel dat daarbij verwacht mag worden, terwijl in een dosis-respons-relatie de dosis wordt gerelateerd aan de effect-incidentie.

2.2 Kanker tengevolge van eenmalige blootstelling

2.2.1 Inleiding

Zoals in paragraaf 2.1 reeds is gesteld, wordt het optreden van kanker als gevolg van eenmalige blootstelling aan een toxische stof niet beschouwd als een acuut effect, en wordt kanker derhalve niet meegenomen bij het afleiden van toxiciteitscriteria. Niettemin is in het kader van het onderhavige onderzoek nagegaan in hoeverre eenmalige, kortdurende expositie aan een relatief hoge concentratie van een kankerverwekkende stof de kans op kanker verhoogt. De relevantie van deze vraagstelling volgt onder meer uit de wetenschap dat onomstotelijk vast staat dat eenmalige blootstelling aan een hoge dosis **ioniserende straling** ('radio-activiteit') de kans op kanker verhoogt (denk aan Hiroshima).

In het hiernavolgende zal worden nagegaan in hoeverre hetzelfde geldt voor blootstelling aan kankerverwekkende stoffen. Hiertoe is gebruik gemaakt van de voor deze studie relevante delen van het concept-rapport 'Risk Assessment of Peak Exposure to Carcinogenic Substances', dat in juni 1992 op verzoek van de Gezondheidsraad werd uitgebracht [Verhagen, 1992]. Naar verwachting zal het definitieve rapport in 1993 worden uitgebracht.

2.2.2 Genotoxische en niet-genotoxische carcinogenen

De Gezondheidsraad deelt carcinogenen (= kankerverwekkende stoffen) in, in carcinogenen met een stochastisch en carcinogenen met een niet-stochastisch werkingsmechanisme.

Carcinogenen met een **stochastisch** werkingsmechanisme zijn in staat irreversibele, structurele, zichzelf replicerende veranderingen in DNA te induceren en hebben daardoor geen drempel waarbij en waarbeneden ze hun kankerverwekkende werking niet kunnen uitoefenen. Dit betekent dat elke dosis van deze categorie carcinogenen, hoe gering ook, de kans op kanker verhoogt. Deze categorie carcinogenen wordt ook aangeduid als initiërende carcinogenen, of als complete carcinogenen, of **genotoxische carcinogenen**. Deze laatste aanduiding is de meest populaire.

Carcinogenen met een **niet-stochastisch** werkingsmechanisme zijn in de regel in staat toxische effecten te induceren die als reversibel worden beschouwd en bezitten een drempel waarbij en waarbeneden ze hun carcinogene werking niet kunnen uitoefenen. Deze carcinogenen zijn niet in staat de informatie die in DNA ligt opgeslagen irreversibel te veranderen. Voorbeelden van een niet-stochastisch werkingsmechanisme dat het ontstaan van kanker kan beïnvloeden zijn: promotie van het kankerproces, co-carcinogene activiteit, verstoring van de hormonen-balans, niet-specifieke inductie van microsomale enzymen, en onderdrukking of overstimulering van het immuunsysteem.

Vaak, maar niet altijd, speelt bij deze niet-stochastische werkingsmechanismen aanhoudend verhoogde celproliferatie een sleutelrol. De meest populaire benaming voor

een carcinogeen met een niet-stochastisch werkingsmechanisme is **niet-genotoxisch carcinogeen**.

2.2.3 Blootstelling aan carcinogenen: methoden voor risicoschatting

In Nederland, en in toenemende mate ook in het buitenland, wordt met de hiervoor beschreven verschillen in werkingsmechanisme tussen genotoxische en niet-genotoxische carcinogenen rekening gehouden bij het schatten van het kankerrisico tengevolge van blootstelling aan kankerverwekkende stoffen. In feite wordt voor genotoxische carcinogenen een wezenlijk andere methode van risicoschatting gebruikt dan voor niet-genotoxische carcinogenen. In Nederland wordt voor genotoxische carcinogenen de 'drempelloze lineaire', en voor niet-genotoxische carcinogenen de 'geen-nadelig-effect-niveau/veiligheidsfactor' methode gebruikt.

Beide methoden worden in het algemeen toegepast op de resultaten van carcinogeniteitsstudies bij proefdieren en wanneer mogelijk op gegevens verkregen uit epidemiologisch onderzoek bij de mens. Voor beide methoden wordt uiteindelijk een dosis vastgesteld (berekend) die geldt voor levenslange blootstelling (dagelijks gedurende 70 jaar) en die beschouwd wordt als veilig of praktisch veilig. Bij niet-genotoxische carcinogenen gebruikte men de term 'veilige dosis' om aan te geven dat men ervan uit gaat dat het kankerrisico bij die dosis inderdaad nul is. Bij genotoxische stoffen wordt de term 'praktisch veilige dosis' gehanteerd, waarmee men aangeeft dat het kankerrisico bij die dosis verwaarloosbaar klein wordt geacht. De omvang van het 'verwaarloosbaar klein risico' wordt niet vastgesteld door vakdeskundigen, maar dient te stoelen op maatschappelijke overwegingen; momenteel wordt hiervoor de waarde van 10^{-6} per ca. 70 jaar (levenslang) gebruikt. Bij het vaststellen van dit soort getallen spelen vragen een rol als: 'Welke risico's (kans op kanker) tengevolge van expositie aan kankerverwekkende stoffen wil de maatschappij maximaal accepteren voor de algemene bevolking, op de werkplek, of in een ongevalssituatie?'

In tegenstelling tot het kankerrisico van langdurige blootstelling aan toxische stoffen heeft het mogelijke kankerrisico tengevolge van kortdurende expositie aan gevaarlijke concentraties toxische stoffen, zoals zich die kan voordoen bij een calamiteit, nauwelijks of geen aandacht gekregen van wetenschappers en politici. De vraag die in dit verband gesteld en beantwoord moet worden is:

'Hoe groot is het kankerrisico voor de mens tengevolge van kortdurende expositie aan een hoge concentratie (een éénmalige hoge dosis) van een kankerverwekkende stof in vergelijking met het kankerrisico voor de mens tengevolge van blootstelling aan dezelfde totale dosis maar dan verdeeld over 70 jaar (levenslang)?'

2.2.3.1 'Dose-rate effectiveness factor for genotoxic carcinogens'

Kan de ervaring die er is met de schatting van het risico op kanker tengevolge van blootstelling aan ioniserende straling van pas komen bij het beantwoorden van de hiervoor gestelde sleutelvraag? Bij ioniserende straling wordt de aan het einde van de vorige paragraaf geformuleerde sleutelvraag in omgekeerde volgorde gesteld:

‘Hoe kan het kankerrisico van levenslange expositie worden afgeleid uit het risico van een éénmalige stralingsdosis?’

Voor ioniserende straling heeft de vraag geleid tot het definiëren van een ‘dose-rate effectiveness factor’ (DREF). Deze factor is gedefinieerd als een ‘factor waarmee het effect van een bepaalde totale stralingsdosis verandert bij lage doses gedurende lange tijd in vergelijking met het effect van eenmalige blootstelling aan de totale dosis ineens’. Naar analogie hiervan is een ‘dose-rate effectiveness factor for genotoxic carcinogens’ (DREF-GC) voorgesteld [Verhagen, 1992]. De DREF-GC is gedefinieerd als ‘een factor waarmee de tumorincidentie, veroorzaakt door een bepaalde dosis van een **genotoxisch** carcinogeen, verandert bij eenmalige blootstelling aan deze dosis ineens (kortdurende expositie aan een hoge concentratie) in vergelijking met blootstelling aan lage doses uitgesmeerd over een lange tijd (langdurige expositie aan lage concentraties)’. Zoals de aanduiding DREF-GC aangeeft, geldt deze factor alleen voor genotoxische carcinogenen. Op de niet-genotoxische carcinogenen gaan we later in.

*Voor de goede orde zij erop gewezen dat de definities van de DREF-GC en de DREF elkaars ‘omgekeerde’ zijn: de DREF schat het **effect bij lage doses gedurende lange tijd**, uitgaande van gegevens over kortdurende blootstelling, terwijl de DREF-GC het effect schat **van een eenmalige hoge dosis** op basis van gegevens over langdurige expositie aan lage doses.*

Bij blootstelling aan kankerverwekkende stoffen maakt het verschil of men eenmalig wordt blootgesteld aan een hoge dosis of ‘levenslang’ dagelijks aan een lage dosis, die gesommeerd over de gehele blootstellingsperiode gelijk is aan de eenmalige hoge dosis. In het eerste geval spreken we van ‘piekbelasting’ of incidentele blootstelling. De dose-rate effectiveness factor voor genotoxische stoffen (DREF-GC) is een maat voor de extra bijdrage van een piekbelasting aan de kans op kanker. De DREF-GC wordt groter dan 1 als een piekblootstelling aan straling respectievelijk kankerverwekkende stoffen het kankerrisico relatief verhoogt, kleiner dan 1 als een piekbelasting het kankerrisico relatief verlaagt, en 1 als het kankerrisico niet wordt beïnvloed door de periode waarin de totale dosis wordt aangeboden. Een DREF-GC van 5 betekent bijvoorbeeld dat het kankerrisico tengevolge van een piekbelasting $5 \times$ zo groot is als bij een even grote dosis die wordt ‘uitgesmeerd’ over een (levens)lange periode.

2.2.3.2 Bepaling risico-niveau genotoxische carcinogenen

Bij ioniserende straling blijkt de DREF voor ‘low linear-energy-transfer’ (low LET) straling (bijvoorbeeld beta- en gamma-straling) maximaal 10 te zijn. Voor high LET straling (bijvoorbeeld alfa-straling) is de DREF waarschijnlijk < 1 (hoeveel is moeilijk aan te geven) en maximaal 1. Volgens Van Dulleman en Zuur (1993) wordt in de praktijk de DREF niet toegepast bij de interpretatie van gegevens betreffende high LET straling. In het kader van een ‘worst case’ benadering is een waarde van 10 voor de DREF voor piekblootstelling aan straling dan ook een verantwoorde keuze.

Een gedetailleerde analyse van het beperkte aantal studies dat relevant is voor het vaststellen van een DREF-GC leert dat de DREF-GC zowel groter als kleiner dan 1

kan zijn [Verhagen, 1992]. Zo blijkt uit een studie met het direct werkende methyl-nitroso-ureum (MNU) de DREF te variëren van 0.3 tot 9, afhankelijk van de (totale) dosis. Een DREF-GC groter dan 1 werd gevonden in studies met vinylchloride en 2-acetylaminofluoreen. Voor N-butyl-N(4-hydroxybutyl)nitrosamine werd een DREF-GC kleiner dan 1 vastgesteld. Voor 1,2-dimethylhydrazine (DMH) werden voor de DREF-GC allerlei waarden (zowel groter dan, kleiner dan als gelijk aan 1) gevonden, afhankelijk van het orgaan waarin de tumoren optraden.

De overall conclusie is, dat bij een 'worst case' benadering een DREF-GC van 10 gebruikt kan worden voor de berekening van het kankerrisico bij piekblootstelling. Het spreekt vanzelf dat voor een met name genoemd genotoxisch carcinogeen een andere waarde voor de DREF-GC gebruikt kan worden als beschikbare gegevens over deze specifieke stof deze andere waarde rechtvaardigen.

Bij een 'worst case' benadering kan voor de berekening van het kankerrisico bij piekbelasting (≤ 24 uur) de volgende formule worden opgesteld [Verhagen, 1992].

$$\begin{aligned}\text{extra kankerrisico} &= 1.10^{-6} \times \text{ED} \times \text{PVD}^{-1} \times 25600^{-1} \times 10 \\ &\approx 4 \times 10^{-10} \times \text{ED} \times \text{PVD}^{-1}\end{aligned}$$

- 1.10^{-6} [per leven (= ca. 70 jaar)] is het maatschappelijk geaccepteerde kankerrisico;
 - ED is de Eenmalige (hoge) Dosis of de piekblootstelling (≤ 24 uur);
 - PVD is de 'Praktisch Veilige Dosis' behorende bij een kankerrisico van 10^{-6} per ca. 70 jaar;
 - 25600 is ongeveer het aantal dagen in 70 jaar;
 - 10 is de DREF-GC voor een worst-case-benadering.
- (De in dit verband genoemde getallen hebben betrekking op het individueel risico.)

Ervan uitgaande dat deze formule een realistische benadering van de werkelijkheid geeft, blijkt dat de eenmalige dosis (ED) en de praktisch veilige dosis (PVD) aan elkaar gekoppeld zijn door middel van het extra risico op kanker. Een extra kankerrisico van 10^{-6} correspondeert met een ED die gelijk is aan $\text{PVD} \times 2560$. Een eenmalige dosis die een factor 1000 à 10000 groter is dan de PVD kan een extra bijdrage leveren aan de kans op kanker die vergelijkbaar is met het maatschappelijk geaccepteerde risico. Voor personen die in hun normale werksituatie worden blootgesteld aan de maximaal toegestane hoeveelheid achtergrondstraling of 'achtergrond-belasting' (aan kankerverwekkende stoffen) betekent een eenmalige blootstelling zoals boven geschetst derhalve ruwweg een verdubbeling van het risico op kanker.

In de praktijk is het aanbevelenswaardig na te gaan of bij de ED behorende bij een extra kankerrisico van bijvoorbeeld 1.10^{-6} ook acute effecten te verwachten zijn. Mochten bij de ED andere ernstige effecten, zoals bijvoorbeeld sterfte, voorkomen, dan is het kankerrisico bij de ED te verwaarlozen.

2.2.3.3 Niet-genotoxische carcinogenen

Niet-genotoxische carcinogenen zijn alleen in staat hun kankerverwekkende werking uit te oefenen bij doses die het (toxische) effect induceren dat noodzakelijk

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

wordt geacht voor de tumorvorming, bijvoorbeeld persisterende weefselschade, blijvend verstoorde hormoonbalans, blijvende hypo- of hyperactief immuunsysteem.

Op grond van een aantal voorbeelden uit de praktijk kan de volgende stelling worden geponeerd: 'Het is onwaarschijnlijk, doch niet onmogelijk, dat een eenmalige hoge dosis van een niet-genotoxisch carcinogeen een zodanig effect sorteert, dat dit het ontstaan van kanker bevordert'.

Het eerste deel van deze stelling ('Het is onwaarschijnlijk') wordt door een aantal praktijkgevallen ondersteund. Een van deze gevallen is de kortdurende expositie aan relatief hoge concentraties van het niet-genotoxische carcinogeen 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxine (TCDD). De laatste follow-up studie van een viertal ongevalen waarbij TCDD vrijkwam en waarbij bijna 400 personen gedurende korte tijd aan relatief hoge concentratie TCDD werden blootgesteld, leverde opnieuw geen aanwijzing op voor een verhoogde kankerincidentie bij de geëxponeerden; de observatieperioden liepen uiteen van 14 tot 34 jaar [Zober, 1990]. Ook de 10-jaar follow-up studie van het Seveso ongeluk leverde geen duidelijke aanwijzing op voor een verhoogde kankerincidentie [Bertozzi, 1989]. Indirect wordt bovenstaande hypothese ook ondersteund door de vele dierproeven, die laten zien dat er voor de vorming van tumoren blijvende schade als gevolg van voortdurende of steeds weer herhaalde expositie nodig is.

Het tweede gedeelte van de stelling ('doch niet onmogelijk') kan worden afgeleid uit waarnemingen bij de mens en uit resultaten van enkele dierproeven. Bij de mens is bekend dat in littekenweefsel (brandwonden, littekens in het longparenchym) eerder tumoren ontstaan dan in onbeschadigd weefsel [Grasso, 1991]; eenmalige expositie die tot zulke ernstige beschadiging leidt, zal dus ook de kans op het ontstaan van kanker verhogen. Bij ratten is aangetoond dat ernstige beschadiging van het neusslijmvlies door middel van elektro-coagulatie of bevriezen leidt tot een sterk verhoogde tumorrespons van het beschadigde weefsel na toediening van een genotoxisch carcinogeen [Feron, 1989]. Zeer recent werden wij geconfronteerd met een studie waaruit bleek dat een bekende promotor na eenmalige toediening zijn promoverende werking uitoefende [Rangga, 1992]. Naar alle waarschijnlijkheid heeft deze opvallende waarneming te maken met de persistentie van deze promotor in dierweefsel; met andere woorden: de promotor werd weliswaar slechts eenmaal toegediend, maar blijft gedurende lange tijd in het lichaam aanwezig, waardoor een eenmalige dosis als het ware een continue blootstelling van het target-orgaan tot gevolg heeft. Niettemin, voor persistente promotoren zou ook kunnen gelden dat een piekblootstelling de kans op kanker verhoogt.

Uit het voorgaande kan worden geconcludeerd dat piekblootstelling leidend tot ernstige littekenvorming evenals piekblootstelling aan een persistente promotor de kans op kanker zou kunnen verhogen. Ernstige littekenvorming dient, ook al vanwege de afwijking als zodanig, vermeden te worden. Vindt een zodanige piekexpositie plaats dat littekenvorming optreedt, dan kan het bijbehorende kankerrisico alleen afgeleid worden uit beschikbare, liefst dosis-respons, gegevens over kankerincidenties geïnduceerd door de betrokken stof na kortdurende expositie onder omstandigheden van littekenvorming. Vervolgens kan het kankerrisico voor de mens bij een bepaalde piekblootstelling uit deze gegevens worden afgeleid, op de wijze die ook gehanteerd wordt voor niet-carcinogene stoffen (dus met niet-neoplastische effecten). Hierbij wordt bedoeld op de zogeheten 'no-toxic-effect-leve-veiligheidsfactoren'-aanpak.

Voor persistente promotoren kan dezelfde benadering worden gevolgd. Veelal zal de hoogste dosis worden aangegeven waarbij het kankerrisico nog nul wordt geacht.

2.2.4 Eenmalige blootstelling aan carcinogenen: conclusies

Op grond van het voorgaande kunnen ten aanzien van eenmalige blootstelling aan carcinogenen de volgende conclusies worden getrokken:

- Blootstelling aan ioniserende straling (radio-activiteit) verhoogt per definitie de kans op kanker; dit feit toont het belang aan van voldoende inzicht in de eventuele carcinogene werking van eenmalige blootstelling aan kankerverwekkende stoffen.
- Blootstelling aan **genotoxische carcinogenen** verhoogt per definitie de kans op kanker.
- De kans op kanker tengevolge van eenmalige blootstelling aan genotoxische carcinogenen is gerelateerd aan de kans tengevolge van blootstelling aan dezelfde dosis, uitgesmeerd over een langere periode; de extra bijdrage van een piekbelasting wordt uitgedrukt met behulp van de DREF-GC.
- In het ergste geval is de DREF-GC gelijk aan 10; dat wil zeggen dat het kankerrisico tengevolge van een piekbelasting $10 \times$ zo groot is als bij een even grote dosis die wordt 'uitgesmeerd' over een (levens)lange periode.
- Voor werknemers die normaal gesproken worden blootgesteld aan de maximaal toegestane hoeveelheid achtergrondstraling of -belasting betekent blootstelling aan een eenmalige dosis die een factor 1000 à 10000 groter is dan de PVD ruwweg een verdubbeling van het (door de maatschappij voor een dergelijke situatie geaccepteerde) kankerrisico.
- Blootstelling aan **niet-genotoxische carcinogenen** kan in een aantal gevallen de kans op kanker verhogen; voorbeelden hiervan zijn: een piekblootstelling die leidt tot ernstige littekenvorming en een piekblootstelling aan een persistente promotor.
- Een schatting van het risico op kanker tengevolge van eenmalige blootstelling aan een niet-genotoxisch carcinogeen kan worden uitgevoerd op de wijze die ook wordt toegepast bij niet-carcinogene stoffen voor het voorspellen van niet-neoplastische effecten; veelal betekent dit dat men de hoogste dosis aangeeft waarbij het kankerrisico nog nul wordt geacht.

2.3 Inventarisatie van acute letselcategorieën

2.3.1 Criteria

In het project is in eerste instantie gezocht naar een indeling van letsels in categorieën die geschikt is om de acute gevolgen van blootstelling aan toxische stoffen te beschrijven. Zo'n indeling moet aan de volgende criteria voldoen:

- de indeling moet betrekking hebben op acute effecten;
- de categorieën moeten gradueel zijn;
- het onderscheidend vermogen van de indeling moet groot genoeg zijn, maar de indeling mag tegelijkertijd niet te gedetailleerd zijn;

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

- de categorieën moeten in voldoende mate aansluiten bij de praktijk van de medische hulpverlening; dit houdt in dat de omschrijvingen zodanig moeten zijn, dat daaruit triagecriteria kunnen worden afgeleid;
- voor de categorieën moeten grenswaarden (en idealiter dosis-responsrelaties) voor mensen kunnen worden bepaald.

Wat wordt verstaan onder ‘acute effecten’ volgt uit de definitie die in paragraaf 2.1 is gegeven. Met ‘gradueel’ wordt bedoeld, dat de opeenvolgende letselcategorieën steeds een ernstiger vorm van gezondheidsschade beschrijven. (Hierbij wordt er vanuit gegaan dat de eerste letselcategorie de minst ernstige is; dit is een willekeurige keuze.)

Welk aantal categorieën het meest praktisch is, zal de praktijk moeten uitwijzen. Het lijkt echter redelijk te veronderstellen, dat er tenminste drie, maar niet meer dan vijf niet-letale letselcategorieën moeten worden gedefinieerd.

De aansluiting van de letselcategorieën bij de medische hulpverleningspraktijk is een belangrijk onderdeel van dit project. De hulpverlening op het rampterrein maar vooral in het ziekenhuis is gebaat bij een zo concreet mogelijke omschrijving van de aard en de ernst van het letsel. Dit komt neer op het formuleren van triagecriteria.

De letselcategorieën zullen niet alleen voor triage worden gebruikt, maar ook voor de voorspelling van te verwachten aantallen slachtoffers. In diverse systemen die door rampbestrijders worden gebruikt of die nog in ontwikkeling zijn, wordt niet alleen gerekend aan het vrijkomen en de verspreiding van stoffen, maar ook aan het ontstaan van aantallen slachtoffers. De uitkomsten hiervan worden gebruikt bij de inschatting van de benodigde medische hulpverleningscapaciteit. Aantallen slachtoffers kunnen slechts worden berekend wanneer er een kwantitatieve relatie bestaat tussen de mate van blootstelling (dosis, of concentratie en blootstellingsduur) en het letsel. Overigens is het ook hiervoor belangrijk dat de categorieën zoveel mogelijk aansluiten bij de hulpverleningspraktijk.

De nauwkeurigheid van het voorspellen van het aantal slachtoffers van een bepaald ongeval is mede afhankelijk van de kwaliteit van de inputgegevens. Naast het concentratieverloop in de omgeving (wat het resultaat is van de uitstroom- en dispersieberekeningen) is ook het ‘community profile’ van groot belang. Het betreft hier de aanwezigheid in de omgeving van de betreffende installatie. Hierbij spelen onder andere bevolkingsdichtheid, afwezigheid op verschillende tijdstippen (‘als functie van de tijd’) en verdeling binnen/buiten een rol.

De kwaliteit van de aan de medische hulpverlening (i.c. de ziekenhuizen) aan te leveren gegevens is voorts zeer gediend bij een goed inzicht in de verdeling van de slachtoffers over de verschillende letselcategorieën. In de volgende paragraaf zal een aantal bestaande categorisering worden besproken die aan de genoemde criteria zullen worden getoetst.

2.3.2 Bestaande categorisering

In tal van publikaties worden beschrijvingen gegeven van de effecten die na blootstelling aan toxische stoffen kunnen optreden alvorens tot de dood te leiden. Het

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

betreft in het merendeel van de gevallen echter symptomen (uiterlijke kenmerken) of veranderingen op orgaan- of celniveau. In veel publikaties over ammoniak worden de effecten ingedeeld in 'mild', 'moderate' en 'severe' (overigens in nagenoeg alle gevallen ontleend aan een artikel van Caplan uit 1941!), zie tabel 2.1. Deze indeling is illustratief voor de zojuist genoemde aanpak.

Tabel 2.1 *Categorisering van de effecten van ammoniak [Caplan, 1941]*

Categorie	Omschrijving
Mild	– reddening of the conjunctivae, lips, mouth and tongue with swelling of the eyelids and oedema of the throat
Moderate	– distress, increase in pulse and respiration rate – marked swelling of the eyelids with spasm and lacrimation – moderate oedema of the oropharynx with burning of the mucous membranes and resulting in stripping of the epithelium to reveal dark red patches – examination of the chest reveals diminished air entry/moist sounds
Severe	– shock, restlessness and obvious distress – rapid pulse of poor volume – cyanosis and great difficulty in breathing – generalized moist sounds in the chest

Het blijkt echter dat de omschrijvingen van niet-letale effecten voor verschillende soorten stoffen op het eerste gezicht weinig overeenkomst vertonen. De mate van detail loopt uiteen, en de genoemde verschijnselen kunnen per stof sterk verschillen. Dit is voor de ontwikkeling van een begrippenkader of concept, zoals die ons in dit project voor ogen staat, geen bevredigend uitgangspunt.

Daarom is gezocht naar een algemenere categorisering, die in principe toepasbaar is op alle stoffen. In de literatuur zijn een aantal grove indelingen gevonden:

[Bridges (jaar onbekend)]:

- irritatie;
- narcotische effecten;
- vertraagd optredende effecten (sensitizatie, teratogene en carcinogene effecten);

[Notten, 1983]:

- irreversibele veranderingen of aandoeningen;
- zeer langzaam verdwijnende veranderingen of aandoeningen;

[Gezondheidsraad, 1985]:

- fysiologisch: reflexen door prikkeling van chemosensoren;
- pathologisch: functionele storingen en/of morfologische afwijkingen;
- immunologisch: storingen van het immuunsysteem;
- carcinogene en mutagene effecten.

Door TNO is in het verleden een indeling in vijf categorieën opgesteld, te weten:

- letaal;
- irreversibel letsel;
- reversibel letsel;
- zware irritatie;
- lichte irritatie.

Al deze indelingen zijn in principe bruikbaar, maar voldoen niet aan de in hoofdstuk 2.3.1 geformuleerde criteria. Carcinogeniteit, teratogeniteit en mutageniteit zijn voorbeelden van effecten van chronische blootstelling of van lange termijn-effecten van incidentele blootstelling. Dit type effecten zal in het kader van deze studie niet kwantitatief worden beschouwd. Hetzelfde geldt voor immunologische effecten. 'Narcotic effects' en 'delayed adverse effects' zijn op zichzelf relevante omschrijvingen, maar geven niet een bepaalde gradatie van letsel weer. Ook 'fysiologisch' en 'pathologisch' zijn niet gerelateerd aan de ernst van het letsel. Het onderscheid tussen 'irreversibele' en 'zeer langzaam verdwijnende' veranderingen of aandoeningen zegt op zichzelf iets over de ernst van het letsel, maar geeft niet voldoende onderscheidend vermogen.

Een andere indeling wordt gegeven door ECETOC, de Europese organisatie van chemische bedrijven (European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre, Brussel). Een Task Force van het Scientific Committee van ECETOC geeft, in navolging van anderen [AIHA, 1988; Illing, 1989; Baxter et al., 1989], drie grenswaarden, resulterend in een indeling in vier categorieën: detectability, discomfort, disability, death. Deze indeling zal hierna worden aangeduid als de '4D-categorisering'; hiermee wordt steeds verwezen naar zowel de AIHA-indeling, de ECETOC-indeling als die van de andere genoemde auteurs. De omschrijving van de categorieën volgens ECETOC wordt gegeven in tabel 2.2.

*Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen*Tabel 2.2 *Categorisering volgens ECETOC*

Categorie	Omschrijving (characteristics)
Death/permanent incapacity (D4)	Death/permanent incapacity occurring either immediately or soon after exposure or a permanent loss of a necessary faculty (e.g. blindness) resulting in a serious restriction of normal social or economic activity. The possibility of surgical correction (e.g. corneal grafting) does not affect 'permanence'.
Disability (D3)	External assistance needed because: – persons are disabled by exposure and cannot take action necessary to protect themselves or escape and/or – exposed persons acquire an illness OR a condition of which the outcome or duration can be significantly modified by treatment or nursing care OR a condition with long lasting residual effects including effects on the outcome of an existing or subsequent pregnancy.
Discomfort (D2)	Exposed persons may request assistance but their condition, though unpleasant and possibly amenable to symptomatic relief – does not produce disablement, – does not result in permanent or long-lasting effects, – is not modified as regards outcome and duration by treatment or nursing care.
Detectability (D1)	Exposed persons may make complaints or enquiries or may express anxiety, but exposure (if perceived at all) will be perceived only by smell, taste, sight or by sensations (mild sensory irritation) which does not persist after exposure ceases. There are no direct effects of exposure on health.

Ook de 4D-categorisering voldoet niet aan alle eerder geformuleerde criteria. De omschrijvingen hebben inderdaad betrekking op acute effecten, hoewel ook naar lange termijn-effecten wordt verwezen ('outcome of pregnancy'). Voorts zijn de categorieën graadueel. Een indeling in vier categorieën zou op grond van de hiervoor genoemde criteria voldoende onderscheidend vermogen bieden. Of dit ook werkelijk zo is, zal de praktijk moeten uitwijzen. Bij de vaststelling door ECETOC wordt er echter op gewezen dat er in principe oneindig veel mogelijkheden bestaan om de ernst van toxische effecten te beschrijven, en dat de keuze voor een viertal categorieën derhalve een willekeurige is, maar een die ondersteund wordt door de literatuur (zie de hierboven genoemde publikaties).

Tevens wijst ECETOC op de relatie met de triage-praktijk. ECETOC is bij het vaststellen van de omschrijvingen er vanuit gegaan dat elke grenswaarde correspondeert met een toxisch effect dat een bepaald type 'practical response' vraagt, een benadering die 'conceptually related' is aan de triage van ongevalsslachtoffers. Het is echter de vraag of de gegeven indeling hiervoor toereikend is. Kan een triage-arts vlak na het ongeval al zien of iemand permanente gezondheidsschade heeft opgelopen? Wanneer kan iemand zichzelf niet meer in veiligheid brengen? Betekent dit dat hij niet meer kan lopen, of dat hij niet meer in staat is de 100 meter binnen 15 seconden af te leggen? Kan bij de triage al worden vastgesteld wat het effect van een bepaalde behandeling

zal zijn op het verloop van de aandoening? De antwoorden op deze vragen leiden tot de conclusie dat de 4D-categorisering goede omschrijvingen geeft, maar zich op een niveau bevindt dat te abstract is voor operationele omstandigheden.

Het vaststellen van grenswaarden voor de verschillende categorieën gebeurt door ECETOC op basis van een inventarisatie van de beschikbare gegevens voor een bepaald effect. Hierbij wordt uitsluitend het al dan niet optreden van het betreffende effect beschouwd. De daarbij gebruikte 'indicatoren' zijn niet kwantitatief, maar geven omschrijvingen in termen van 'severe changes', 'major pathological changes', 'significant decrease', etc. Daarmee zijn de grenswaarden in sterke mate afhankelijk van het (subjectieve) oordeel van de onderzoeker.

Op deze plaats is het goed even stil te staan bij een andere categorisering die eveneens vier categorieën aanhoudt, namelijk de triagecriteria zoals vastgesteld door de Commissie Medische Maatregelen van de Geneeskundige Verdedigingsraad [De Boer et al., 1990]. Deze criteria zijn bedoeld voor triage van mechanische letsels, en de omschrijving van de categorieën ligt in de buurt van de 4D-categorisering (zie tabel 2.3). Door de genoemde commissie wordt gewerkt aan een vergelijkbare indeling van toxiciteitsletsels.

Door Van der Torn worden bovengenoemde categorisering met elkaar vergeleken [Van der Torn, 1991]. In zijn beoordeling gaat Van der Torn er vanuit dat een categorisering die bruikbaar is onder operationele omstandigheden gebaseerd moet zijn op een inschatting van de stabiliteit van de patiënt. Dan volgt een indeling waarbij ook de eventuele bedreiging van de vitale functies een rol speelt. Hierbij gaat Van der Torn uit van de categorisering volgens tabel 2.3, waarbij echter de categorie tII wordt gesplitst in tIIa en tIIb. Dit levert de volgende categorieën op:

- tI – ABC-instabiele slachtoffers of slachtoffers die waarschijnlijk instabiel zullen worden na een bepaalde periode; onmiddellijke stabilisatie en behandeling ter vermindering van de toxische belasting noodzakelijk;
- tIIa – ABC-stabiele slachtoffers waarvan de vitale functies mogelijk na een bepaalde periode bedreigd zullen worden; behandeling ter vermindering van de toxische belasting noodzakelijk;
- tIIb – ABC-stabiele slachtoffers van wie de vitale functies waarschijnlijk niet zullen worden bedreigd, maar waarbij niet of nauwelijks te herstellen orgaanschade kan optreden; observatie noodzakelijk en behandeling te overwegen in afwachting van opname in het ziekenhuis;
- tIII – ABC-stabiele slachtoffers bij wie vermoedelijk geen irreversibele orgaanschade zal optreden; registratie noodzakelijk in verband met follow-up; eventueel symptoombehandeling ter plaatse en/of verwijzing naar de reguliere zorg.

Ook deze indeling voldoet echter niet aan alle bovengenoemde criteria: er wordt niet aangegeven op welke manier toxiciteitscriteria voor elk van de categorieën kunnen worden bepaald. Wel wordt in de dissertatie een gedetailleerde beschrijving gegeven van de opeenvolgende verschijnselen bij een acrylonitril-vergiftiging, maar ook daarbij ontbreken kwantitatieve gegevens of een indicatie van de manier waarop deze bepaald kunnen worden.

2.3.3 Conclusies

Op grond van het voorgaande wordt geconstateerd, dat van de bovengenoemde categorisering er geen enkele volledig voldoet aan de eerder genoemde criteria. Wel kan worden vastgesteld dat de 4D-categorieën een geschikt uitgangspunt vormen. Deze indeling in vier categorieën sluit aan bij de in Nederland gehanteerde categorisering voor triage van mechanische letsels, hetgeen de eenvormigheid binnen de rampbestrijding ten goede komt. De omschrijvingen zoals gegeven door ECETOC (en in andere publikaties) zijn echter te globaal, en moeten worden geoperationaliiseerd voor een aantal nader vast te stellen stofcategorieën. Dit houdt in dat voor elke stofcategorie, op basis van beschikbare informatie, wordt nagegaan welke verschijnselen bij toenemende mate van blootstelling voorkomen/typerend zijn.

Tabel 2.3 Urgentieklassen mechanische letsels, zoals vastgesteld door de Commissie Medische Maatregelen van de Geneeskundige Verdedigingsraad [De Boer et al., 1990]

Klasse	Omschrijving
t I	(ABC-instabiele slachtoffers): gewonden wier leven onmiddellijk wordt bedreigd door een obstructie van de ademwegen (A) en/of door stoornissen van de ademhaling (B) en/of circulatie (C);
t II	(ABC-stabiele slachtoffers, te behandelen binnen 6 uur): gewonden wier leven na enkele uren wordt bedreigd door een obstructie van de ademwegen, stoornissen van de ademhaling en/of circulatie, of die gevaar lopen op ernstige infecties of invaliditeit wanneer zij niet binnen 6 uur na het oplopen van het letsel worden behandeld;
t III	(ABC-stabiele slachtoffers): gewonden die niet worden bedreigd door een obstructie van de ademwegen, stoornissen van de ademhaling en/of circulatie;
t IV	(ABC-niet te stabiliseren slachtoffers): gewonden waarbij onder de gegeven omstandigheden de ademweg niet kan worden vrijgemaakt en vrijgehouden, de ademhaling niet kan worden veiliggesteld, bloedingen niet tot staan kunnen worden gebracht en shock niet kan worden bestreden. Deze categorie wordt alleen onder bijzondere of buitengewone omstandigheden gehanteerd, waarbij de beoordeling slechts aan professionelen is voorbehouden.

3 Operationalisering

3.1 Uitgangspunten en aanpak

In dit hoofdstuk wordt een relatie gelegd tussen de globale categorisering zoals omschreven door ECETOC (4D-categorieën) en de praktische voorwaarden die aan een operationele categorisering kunnen worden gesteld. Deze voorwaarden komen voort uit de medische hulpverlening, uit de experimentele toxicologie en uit de praktijk van de incidentenbestrijding.

De **medische hulpverlening** verlangt dat de categorieën aanknopingspunten bieden met betrekking tot de aard van het letsel en de te verlenen behandeling. De categorieën moeten dus van nut zijn bij de triage (het in de medische hulpverleningsketen stellen van de diagnose en toekennen van een behandelingsprioriteit aan het slachtoffer). Hieruit volgt dat de symptomen en uiterlijke kenmerken (verschijnselen) bij de categorisering een belangrijke rol zullen spelen.

Vanuit de **toxicologie** wordt aan de categorisering de voorwaarde gesteld dat wordt aangegeven welke parameters kenmerkend zijn voor een bepaalde categorie. Alleen op deze manier is het mogelijk om de haalbaarheid te bepalen van een (experimenteel-)toxicologische onderbouwing van de categorieën.

Door de **calamiteitenbestrijding** tenslotte wordt de randvoorwaarde gesteld dat er een relatie bestaat tussen de blootstelling (concentratie, tijd en/of dosis), de bovengenoemde toxicologische parameters en de categorieën. Een dergelijke relatie is essentieel bij het voorspellen van de aard en de ernst van de gezondheidseffecten van een bepaald incident.

Bij het operationaliseren van de categorieën is gebruik gemaakt van beschrijvingen van niet-letale effecten in de open literatuur, en is de volgende werkwijze toegepast.

Om te beginnen is een aantal stofklassen vastgesteld, te weten:

1. lokaal werkende stoffen (voornamelijk hogere luchtwegen);
2. lokaal werkende stoffen (ook diepere luchtwegen);
3. lokaal werkende stoffen met tevens systemische effecten;
4. stoffen die voornamelijk op het centraal zenuwstelsel werken;
5. stoffen die voornamelijk op één ander orgaan werken (dat wil zeggen niet de ademhalingsweg of het zenuwstelsel, maar bijvoorbeeld de lever of de nier);
6. stoffen met een meer algemeen systemische werking.

De eerste drie klassen zijn stoffen die direct op de luchtwegen aangrijpen; de laatste drie klassen zijn systemisch werkende stoffen, en klasse 3 is zowel lokaal als systemisch werkend. Deze indeling is ontwikkeld voor inhalatoir acuut toxische stoffen; de toepasbaarheid voor andere blootstellingsroutes of voor niet-acute effecten is niet onderzocht. Waar dit van toepassing is wordt irritatie van de ogen vermeld; dit is weliswaar geen inhalatoire toxiciteit, maar het effect is vooral bij lokale irritantia onlosmakelijk verbonden aan blootstelling aan de gasvormige stof.

Vervolgens is voor elk van de bovengenoemde stofklassen in globale termen aangegeven welke vitale functies van het organisme corresponderen met de categorieën D1 t/m D4 en welke symptomen hierbij horen. De vitale functies kunnen worden gezien als de 'aangrijpingspunten' of 'oorzaken', de symptomen representeren de verschijnselen of uiterlijke kenmerken. Tevens zijn per categorie de parameters aangegeven die als maatgevend mogen worden gezien voor de betreffende effecten; hierbij is onderscheid gemaakt tussen parameters voor de mens en voor dieren.

3.2 Toedeling van verschijnselen/symptomen aan de diverse categorieën

Globaal gesproken wordt onder detectability verstaan de geur en/of kleur van de vrijkomende stof, eventuele verkleuring van huid en/of organen, en sensorische irritatie. Geurwaarneming en verkleuring worden gerekend tot de zogenaamde 'kwantale' effecten, dat wil zeggen het effect treedt al dan niet op ('ja/nee').

Bij sensorische irritatie bestaat er een verband tussen concentratie en intensiteit van het effect, gemeten als het percentage vermindering van de ademhalingssnelheid (decreased respiratory rate, uitgedrukt in aantal ademhalingen per seconde). Een criterium hiervoor is de RD₅₀, de concentratie waarbij de ademhalingssnelheid met 50% is afgenomen. De RD₅₀ kan niet zonder meer als categorie-indelingscriterium worden gebruikt omdat er voor sommige stoffen bij de RD₅₀ geen, en voor andere stoffen wel orgaanschade kan optreden [Bos, 1992]. Treedt er geen orgaanschade op, dan volgt indeling in D1; treedt er wel orgaanschade op, dan volgt indeling in D2 of D3.

Onder discomfort en disability zijn de effecten ondergebracht die tenminste hinder veroorzaken, oplopend tot ernstige vormen van letsel. Er is een duidelijk onderscheid tussen lokale en systemische werking. Lokaal werkende inhalatoir toxische stoffen grijpen aan op de luchtwegen en slijmvliezen (en vaak ook op de ogen). Toenemende ernst van het letsel komt bij deze stoffen neer op steeds ernstiger wordende irritatie van de luchtwegen [Sangster, 1988]. Dit gaat gepaard met een vermindering van de longfunctie ('vital capacity' en dergelijke), en bij ernstiger blootstelling met het geheel of gedeeltelijk afsluiten van de luchtwegen door zwelling van de weefsels (blokkade door oedeem van strottenhoofd, luchtwegen en/of longen).

Bij systemisch werkende stoffen worden de luchtwegen in de regel niet aangetast (behalve bij stoffen uit klasse 3), maar concentreert de werking zich op een of meerdere organen in de rest van het lichaam. De mogelijke nadelige effecten op deze organen worden in dit rapport alleen in globale termen aangegeven (vermindering nierfunctie, beschadiging centraal zenuwstelsel, etc.).

Door E.L. Anderson (1985) is een classificatie van letsels aan organen opgesteld. Deze classificatie is hieronder – naar toenemende ernst gerangschikt – weergegeven en voorzien van de corresponderende 4D-categorieën (zie tabel 3.1). Tabel 3.1 vormt een hulpmiddel bij het omschrijven van de D-categorieën voor individuele, systemisch werkende stoffen.

*Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen***Tabel 3.1** *Classificatie van verschijnselen volgens E.L. Anderson [Anderson, 1985]*

4D-Cat.	Nr.	Omschrijving
D1	1	enzyminductie of een andere vorm van biochemische verandering; geen pathologische veranderingen; geen verandering in orgaangewicht
	2	enzyminductie en subcellulaire proliferatie of andere veranderingen in organellen; geen andere duidelijk waarneembare effecten
D2	3	hyperplasie, hypertrofie of atrofie; geen veranderingen in orgaangewicht
	4	hyperplasie, hypertrofie of atrofie met veranderingen in orgaangewicht
	5	omkeerbare cellulaire veranderingen, bijvoorbeeld zwellingen
	6	necrose of metaplasie; geen duidelijk waarneembare afname van orgaanfunctie; neuropathie, zonder duidelijk waarneembare gedrags-, sensorische of fysiologische veranderingen
D3	7	necrose, atrofie, hypertrofie of metaplasie met merkbare afname van orgaanfunctie; neuropathie met meetbare gedrags-, sensorische of fysiologische afwijkingen
	8	necrose, atrofie, hypertrofie of metaplasie met duidelijke afname van orgaanfunctie; neuropathie met sterke gedrags-, sensorische of fysiologische afwijkingen; afname van reproductiecapaciteit; foetotoxiciteit
D4	9	duidelijke pathologische veranderingen met ernstig verlies van orgaanfunctie; neuropathie met verlies van controle over het gedrag, motoriek of sensorische capaciteiten; reproductieverstoringen; teratogene effecten (geen toxische verschijnselen bij de moeder)
	10	dood of aanzienlijke levensverkorting; teratogene effecten met toxische verschijnselen bij de moeder

Betekenis van enkele termen:

- hyperplasie - abnormaal snelle celgroei;
- hypertrofie - orgaan- of celvergroting;
- atrofie - verschrompelen van organen;
- necrose - afsterven van weefsel;
- metaplasie - vervanging door een ander type weefsel;
- neuropathie - schade aan het zenuwstelsel.

3.3 Indeling in stofklassen

Op basis van de literatuur en de bij TNO aanwezige toxicologische expertise is een aantal stofklassen vastgesteld. Hierbij is enerzijds uitgegaan van het onderscheid tussen lokaal en systemisch werkende stoffen, en anderzijds van de mogelijke 'aangrijpingspunten' in het lichaam. Dit heeft geresulteerd in de stofklassen zoals genoemd in tabel 3.2 en de daarbij genoemde voorbeeldstoffen (naar: [Gosselin, 1991]).

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

Tabel 3.2 Stofklasse-indeling

Klasse	Voorbeelden
1. lokaal werkende stoffen (voornamelijk hogere luchtwegen)	– ammoniak – aldehydes: acroleïne, formaldehyde, aceetaldehyde, methenamine, furfural, glutaraldehyde, metaldehyde, paraformaldehyde
2. lokaal werkende stoffen (ook diepere luchtwegen)	– halogenen (chloor, broom, fluor, jodium) – waterstofsulfide – fosgeen, thiofosgeen, fosfine – stikstofoxiden – ozon – ethyleenoxide, propyleenoxide – andere zuurvormende stoffen (bijvoorbeeld chloordioxide, chloorpicrine, α-Chloroacetophenone, 1-chloor-1-nitropropaan, 1,1-dichloro-1-nitroethaan)
3. lokaal werkende stoffen met tevens systemische effecten	– Dichloropropene, 1,3-Dichloropropene, 1-Chloro-3-bromopropene-1 (CBP), 3-Chloro-2-methyl-1-propene, 1,2-Dibromo-3-chloropropene – Allyl Alcohol, Allyl Bromide – Bromobenzene, Epichlorohydrin, Hexachlorocyclopentadiene – Propargyl Bromide, Propylene Dichloride – Kooldisulfide
4. stoffen die voornamelijk op het centraal zenuwstelsel werken	– gehalogeneerde methanen (dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride, chloorbroommethaan, dibroommethaan, diijoodmethaan) – gechloreerde ethanen (chloorethaan, 1,1,1-trichloorethaan, 1,1,2-trichloorethaan, tetrachloorethaan, pentachloroethaan, hexachloroethaan) – gechloreerde onverzadigde C₂-verbindingen (vinylchloride, dichlooretheen, trichlooretheen, tetrachlooretheen, acetyleendichloride, 1-broom-2-chloorethaan, 1,1,2,2-tetrabroommethaan) – overige (bijvoorbeeld n-butylchloride)
5. stoffen die voornamelijk op één ander orgaan werken (dat wil zeggen niet de ademhalingsweg of het zenuwstelsel, maar bijvoorbeeld de lever of de nier)	vinylchloride (niet acuut toxisch)
6. stoffen met een meer algemeen systemische werking	– aniline e.a. nitro-aromaten: - 1-chloor-2,4-dinitrobenzeen, dinitrobenzeen, dinitrotolueen, nitrochlorobenzene, trinitrobenzeen, 2,4,6-trinitrotolueen – cyanides: - acrylonitril, acetone cyaanhydrine, acetonitril, n-butyronitril, malonitril, phthalonitril, propionitrile, succinonitrile, waterstofcyanide – aromatische oplosmiddelen: - benzene, cumene, styrene, terphenyl, toluene, xylene

3.4 Beschrijving van de letselcategorieën voor de verschillende stofklassen

In deze paragraaf wordt de relatie beschreven tussen de stofklassen uit tabel 3.2 en de 4D-letselcategorieën die in hoofdstuk 2 zijn beschreven. Voor elk van de stofklassen is een aparte tabel opgenomen in de sectie tabellen aan het eind van het rapport. Deze tabellen bevatten een beschrijving voor elke 4D-categorie van de aangrijpingspunten en/of oorzaken, de symptomen bij de mens, en de meetbare grootheden ('parameters') bij de mens en bij de proefdieren. De parameters bij de mens leveren aanknopingspunten voor de (medische) inschatting van letsels in geval van een calamiteit; de proefdierparameters kunnen worden gebruikt bij de opzet van experimenten die nodig zijn voor het bepalen van toxiciteitsgegevens voor de betreffende letselcategorie.

3.4.1 Lokaal werkende stoffen (voornamelijk hogere luchtwegen)

Zie tabel 1.

Een voorbeeld van lokaal werkende stoffen die voornamelijk de hogere luchtwegen aantasten is ammoniak, een verbinding die ook van nature in het lichaam voorkomt en door zijn chemische eigenschappen goed in water oplosbaar is. Ammoniak wordt dan ook gemakkelijk opgenomen in de hogere luchtwegen, met als gevolg dat de stof slechts bij hoge concentraties in de diepere luchtwegen doordringt. Andere stoffen in deze klasse zijn formaldehyde, acroleïne en furfural.

De stoffen uit deze categorie worden gedetecteerd middels de geur. Voor een aantal stoffen zijn concentratie-respons-relaties beschreven voor sensorische irritatie van muizen [Kane et al, 1979, ref. in Steinhagen, 1982]. In de geraadpleegde literatuur wordt geen sensorische irritatie bij mensen beschreven. Voor sommige stoffen (bijvoorbeeld formaldehyde, reeds gedetecteerd bij 0.1 ppm) leiden concentraties waarbij sensorische irritatie optreedt ook tot slijmvliesirritatie [WHO, 1989].

Onder discomfort (D2) wordt verstaan:

- irritatie van de bovenste luchtwegen en van de slijmvliesen van de ogen;
- hoesten;
- benauwdheid, pijn op de borst.

Bij hogere concentraties kan ernstig letsel aan de ogen ontstaan met permanente beschadiging (vermindering van het gezichtsvermogen).

Bij disability (D3) treden de bovenstaande effecten in verhevigde mate op. Laryngospasme kan (tijdelijk) ademhalingsproblemen veroorzaken (verstopping van de luchtwegen). Beginnend en toenemend strottenhoofd- en longoedeem vallen ook in deze categorie.

De dood (D4) treedt in het algemeen in als gevolg van respiratoire arrest, veroorzaakt door obstinerend oedeem van strottenhoofd, luchtwegen en longen.

3.4.2 Lokaal werkende stoffen (ook diepere luchtwegen)

Zie tabel 2.

De verschijnselen bij blootstelling aan lokaal werkende stoffen waarvan de werking zich uitstrekt tot de diepere luchtwegen zijn voor een belangrijk deel gelijk aan die van de vorige stofklasse. Het verschil is dat er bij deze stoffen eerder oedeem van de diepere luchtwegen en longen kan optreden.

In deze stofklasse horen thuis de halogenen (chloor, broom, fluor, jodium), waterstofhalogeniden, stikstofoxiden (NO_x) en andere zuurvormende stoffen. Chloor wordt nader besproken in hoofdstuk 4.

De detecteerbaarheid via de geur varieert nogal.

Voor bepaalde stoffen worden vertraagd optredende effecten waargenomen ('symptom-free period of 5-72 hours', [Gosselin, 1991]), en zelfs een tweede acute fase na enkele weken.

Een voorbeeld van een lange termijn-effect van eenmalige blootstelling aan relatief lage concentraties is de verstoring van de pulmonaire afweermechanismen (macrofagen, cilia), waarbij longinfecties als complicatie kunnen optreden. Bij hogere concentraties kan op de langere termijn nierbeschadiging ontstaan, vermoedelijk als gevolg van ernstige shock of intravasculaire hemolyse.

3.4.3 Lokaal werkende stoffen met tevens systemische effecten

Zie tabel 3.

Voorbeelden van de stoffen uit deze klasse zijn kooldisulfide (zwavelkoolstof), dichloorpopeen en verwante stoffen, waterstofsulfide (zwavelwaterstof) [Gosselin, 1991] en acrylonitril [Van der Torn, 1991].

3.4.4 Stoffen die voornamelijk op het centraal zenuwstelsel werken

Zie tabel 4.

Voorbeelden:

- koolstoftetrachloride etc.; dergelijke stoffen geven ook lever- en nierschade;
- organische oplosmiddelen;
- gechloreerde koolwaterstoffen.

Op het niveau van detecteerbaarheid van deze stoffen kan al lichte neuropathie optreden. Bij proefdieren kunnen effecten op het zenuwstelsel worden gemeten door motorische testen zoals valproeven.

3.4.5 Stoffen die voornamelijk op één ander orgaan werken

Zie tabel 5.

In deze categorie horen naar verwachting slechts enkele stoffen thuis. Nog geen voorbeelden beschikbaar.

3.4.6 Stoffen met een meer algemeen systemische werking

Zie tabellen 6, 7 en 8.

Voorbeelden uit deze stofklasse zijn anilines, stoffen die aangrijpen op het hemoglobine (CO, NO) en cyanides.

Aniline en verwante stoffen (zie tabel 6) beïnvloeden de algehele conditie en geven daarbij effecten op zowel het zenuwstelsel, het hart als het maag-darmkanaal. Aniline beschadigt de rode bloedcellen door omzetting van hemoglobine in methemoglobine en de vorming van 'Heinz bodies'.

Koolmonoxide, stikstofmonoxide en andere stoffen die aangrijpen op het hemoglobine in het bloed verstoren zo de gasuitwisseling in de longen. De effecten van CO-blootstelling zijn nagenoeg onmiddellijk reversibel, bij blootstelling aan NO is dat niet het geval. In tabel 7 wordt als parameter het percentage carboxyhemoglobine (COHb) genoemd, dat wil zeggen het deel van de hemoglobine dat niet meer voor zuurstoftransport beschikbaar is.

Cyanides, acetonitril, acrylonitril en andere cyanide-vormende stoffen (zie tabel 8) verstoren de opname in de cel van zuurstof via de citroenzuurcyclus door blokkade van een van de enzymen (cytochroom P450) [MAK, 1992b]. De cellen zijn niet in staat zuurstof te gebruiken (cytotoxische hypoxie); de zuurstofspanning in perifere weefsels neemt toe waardoor het bloed zijn zuurstof niet kwijt kan en het oxyhemoglobinegehalte van het bloed hoog kan oplopen. Dit leidt tot een rode huidskleur en rode slijmvliezen, waardoor verwarring met CO-vergiftiging mogelijk is. Cyanides hebben een karakteristieke geur of smaak van bittere amandelen (die overigens slechts door een deel van de bevolking kan worden geroken).

Tenslotte zij opgemerkt dat cyanide-intoxicatie niet gepaard gaat met methemoglobinevorming. Wanneer de behandeling van een cyanidevergiftiging wordt begonnen met het intraveneus toedienen van natriumnitriet, ontstaat methemoglobine dat er via een aantal tussenstappen voor verantwoordelijk is dat het oxidatieve metabolisme in de cel weer op gang komt [Klaassen, 1986].

4 Afleiding van niet-letale toxiciteitsgegevens

4.1 Achtergronden

4.1.1 Inleiding

In de voorgaande twee hoofdstukken is een categorisering gegeven van niet-letale letsels en een indeling in stofklassen. In dit hoofdstuk zal worden ingegaan op de mogelijkheden om de (niet-letale) gevolgen op een kwantitatieve manier te bepalen.

Inhalatoire toxiciteit wordt gemeten aan de hand van concentratie-tijd-responsrelaties (ook wel genoemd: dosis-responsrelaties). In deze relaties worden de variabelen blootstellingsconcentratie, blootstellingsduur (in het spraakgebruik: concentratie en tijd) en responspercentage met elkaar gecombineerd. Ook het type letsel is impliciet in de toxiciteitsgegevens verwerkt: een concentratie-tijd-responsrelatie geldt altijd voor een bepaalde letselvorm, bijvoorbeeld letaliteit.

Lang niet altijd zijn alle variabelen bekend; er wordt dan volstaan met 'uitgeklede' toxiciteitsgegevens, bijvoorbeeld een concentratie voor een bepaald responspercentage (zonder blootstellingsduur), of een grenswaarde waarvoor het responspercentage of zelfs het letseltype niet (precies) bekend is. Een voorbeeld van dit laatste is de TC_{10} (Toxic Concentration lowest observed), de laagst bekende concentratie waarbij nog toxische effecten zijn waargenomen. Welke effecten dat precies zijn, wordt niet gespecificeerd, en ook het percentage blootgesteld en dat die effecten vertoonde wordt niet vermeld.

4.1.2 Probitfuncties

Wanneer er wel een volledige concentratie-tijd-responsrelatie beschikbaar is, wordt deze veelal beschreven in de vorm van een probitfunctie:

$$Pr = b_0 + b_1 \ln C + b_2 \ln T \quad (1)$$

Hierin is Pr de probit, een grootte die via een wiskundige transformatie is gerelateerd aan de (spreiding in de) respons; C en T staan voor blootstellingsconcentratie en blootstellingsduur. Eventueel kunnen additionele variabelen (bijvoorbeeld sexe) of kruistermen ($\ln C * \ln T$) worden toegevoegd.

De parameter b_0 is onder meer afhankelijk van de gebruikte eenheden waarin de concentratie en de tijd worden uitgedrukt. De parameters b_1 en b_2 zijn gekoppeld aan de werkingsbreedte van concentratie en tijd.

Wanneer $\ln C$ wordt uitgezet tegen $\ln T$ ontstaat een grafiek waarvan de helling wordt gegeven door:

$$n = -d \ln T / d \ln C \quad (2)$$

Wanneer de grafiek een rechte lijn is, is n constant. Dan geldt (in de beschrijving volgens vgl. (1)) $n = b_1/b_2$. In dat geval kan (1) ook worden geschreven als

$$Pr = b_0 + b_2 \ln C^n T \quad (3)$$

Wanneer n niet constant is, zal de grafiek een gekromde vorm aannemen; voor een goede beschrijving van een dergelijke concentratie-tijd-responsrelatie zal de probitfunctie één of meer kruistermen dienen te bevatten (zie vgl. (4)).

$$Pr = b_0 + b_1 \ln C + b_2 \ln T + b_3 \ln C \ln T \quad (4)$$

Wanneer $b_1 = 0$ kan met behulp van de probitfunctie het (theoretische) no-effect-level van de stof worden bepaald. Door de probitvergelijking te herschrijven als $Pr = b_0 + b_2 \ln T(1 + b_3 \ln C/b_2)$, wordt duidelijk dat voor $T \rightarrow \infty$ de probit Pr alleen reële waarden kan aannemen als de term $1 + b_3 \ln C/b_2 = 0$. De hierbij behorende concentratie komt overeen met het no-effect niveau.

Vice versa kan met dezelfde probitfunctie een 'no-effect-blootstellingstijd' worden berekend; dan is $1 + b_3 \ln T/b_1 = 0$. De praktische betekenis hiervan is echter beperkt.

4.1.3 Werkingsmechanisme

Essentieel voor de vorm van de probitfunctie is het werkingsmechanisme van de stof. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen:

- a. lokaal werkende stoffen en systemisch werkende stoffen;
- b. direct werkende stoffen en indirect werkende stoffen;
- c. slecht wateroplosbare stoffen en goed wateroplosbare stoffen.

De periode gedurende welke de schadelijke componenten actief zijn (of blijven) wordt mede bepaald door eventueel optredende afbraak- of detoxificatieprocessen; deze spelen zowel voor direct werkende stoffen als voor toxische metaboliëten (de producten van *toxificatie*processen) een rol.

Lokaal werkende stoffen oefenen hun werking uit op de plek waar ze het lichaam binnenkomen (bij inhalatoire blootstelling: de luchtwegen); **systemisch werkende stoffen** zijn werkzaam op een zogenaamde target-orgaan elders in het lichaam of op het gehele organisme. Systemisch werkende stoffen worden via de longen en de bloedbaan naar het targetorgaan vervoerd. Hierbij dient te worden opgemerkt dat het alveolaire weefsel vrijwel in evenwicht is met de arteriële concentratie. Hoewel de concentratie in het targetorgaan in principe een vergelijkbare dynamiek vertoont als beschreven voor de lokaal werkende stoffen is de differentiatie in de tijd als functie van het targetorgaan groter.

In figuur 1 is een opname-distributie model gegeven voor systemisch werkende stoffen. Voor direct werkende stoffen wordt het rechter deel van het model niet gebruikt. Bij toxicatie zoals in het model aangegeven in de lever treedt een tweede distributieronde op, weergegeven in de rechter helft van het model.

Direct werkende stoffen, oefenen hun schadelijke werking uit zonder verdere omzetting; **indirect werkende stoffen** moeten eerst worden omgezet in een metabool die uiteindelijk de schade veroorzaakt;

Al deze aspecten hebben op de een of andere manier invloed op de opname en distributie van de stof in het lichaam.

a. Direct werkende stoffen

De concentratie-tijd-effect relatie wordt voor deze stoffen bepaald door opname-distributiedynamiek en door de eventuele detoxificatieprocessen.

Detoxificatieprocessen hebben tot gevolg dat de weefselconcentratie beneden het evenwichtsniveau blijft. In dit geval nadert n tot oneindig bij langdurige blootstelling aan lage concentraties.

a.1 Lokaal werkende stoffen (luchtwegen)

a.1.1 Bij gassen met **geringe oplosbaarheid** in bloed of weefsel zal snel evenwicht optreden tussen de concentratie in de ingeademde lucht en het bekledend weefsel van de luchtwegen. Doordat de respons in dit geval nauwelijks afhankelijk is van de tijd wordt n snel zeer groot ($n = b_1/b_2$, $b_2 = 0$, dus $n = \infty$). Een typisch voorbeeld hiervan is sensorische irritatie, waarbij voor vele stoffen binnen enkele minuten een stabiel responsniveau wordt bereikt.

a.1.2 Voor **zeer goed oplosbare gassen en aerosolen** zal de concentratie in het weefsel bij aanvang van de blootstelling lineair met de tijd oplopen en zal pas na langdurige blootstelling een evenwicht ontstaan. Bij een korte blootstelduur, zolang er nog geen evenwicht is, is de concentratie in het weefsel recht evenredig met de aangeboden concentratie (C inademingslucht), en is n gelijk aan 1. Bij lange blootstelling aan lage concentraties zal n toenemen en naderen tot oneindig.

Ongeacht de oplosbaarheid geldt dat wanneer de detoxificatiecapaciteit groot genoeg is, de concentratie van de stof in de weefsels beneden het evenwichtsniveau zal blijven. In dit geval nadert n tot oneindig bij langdurige blootstelling aan lage concentraties.

a.2 Systemisch werkende stoffen

a.2.1 Bij *slecht oplosbare gassen* zal de evenwichtsconcentratie in het alveolaire (long-)weefsel en het arteriële bloed zich vrijwel onmiddellijk instellen. Doordat, ongeacht de blootstellingsduur, een kleine verhoging in de concentratie in de ingeademde lucht al direct de maximale concentratie in het weefsel tot gevolg zal hebben, is in dit geval $n \gg 1$.

De concentratie in de targetorganen die via het arteriële bloed de stof aangeboden krijgen, zal afhangen van de tijdsconstante van het targetorgaan. Bij korte blootstelling zal de concentratie vrijwel lineair met de tijd toenemen, $n = 1$, maar na een blootstellingstijd die significant groter is dan de tijdsconstante van het targetorgaan zal evenwicht gaan optreden, $n \gg 1$.

De belangrijkste targetorganen (hersenen, lever) hebben tijdsconstanten in de orde-grootte van enkele minuten, zodat reeds bij relatief korte blootstellingstijden de n duidelijk gaat afwijken van 1. Het spiercompartiment in rust heeft echter een lange tijdsconstante (~ 20-30 min) zodat over langere tijd een $n = 1$ kan worden gevonden.

a.2.2 Voor *goed oplosbare stoffen* zal de initiële stapvormige verandering in arteriële concentratie klein zijn. Ook de arteriële concentratie zal dan lange tijd lineair met de tijd oplopen. Hierbij zal n voor alle systemische targetorganen tot lange blootstellingstijden weinig van 1 afwijken.

Detoxificatie geeft geen principiële verandering in het gedrag zoals ook beschreven voor lokaal werkende stoffen.

In het algemeen geldt voor direct werkende stoffen dat bij zeer lange blootstellingstijden n (zeer) groot wordt en zelfs tot oneindig kan naderen.

b. Indirect werkende stoffen

Bij indirect werkende stoffen treedt alvorens de toxische werking kan worden uitgeoefend een reactie op van de aangeboden stof met in het lichaam aanwezige verbindingen (zuren, basen, enzymen). Het zijn het de reactieproducten die de eigenlijke toxische stoffen zijn. Bij dit type stoffen is dus de reactiekinetiek mede bepalend voor het werkingsmechanisme en de toxiciteit. Bij indirecte werking gelden voor lokaal werkende stoffen en voor systemisch werkende stoffen dezelfde principes.

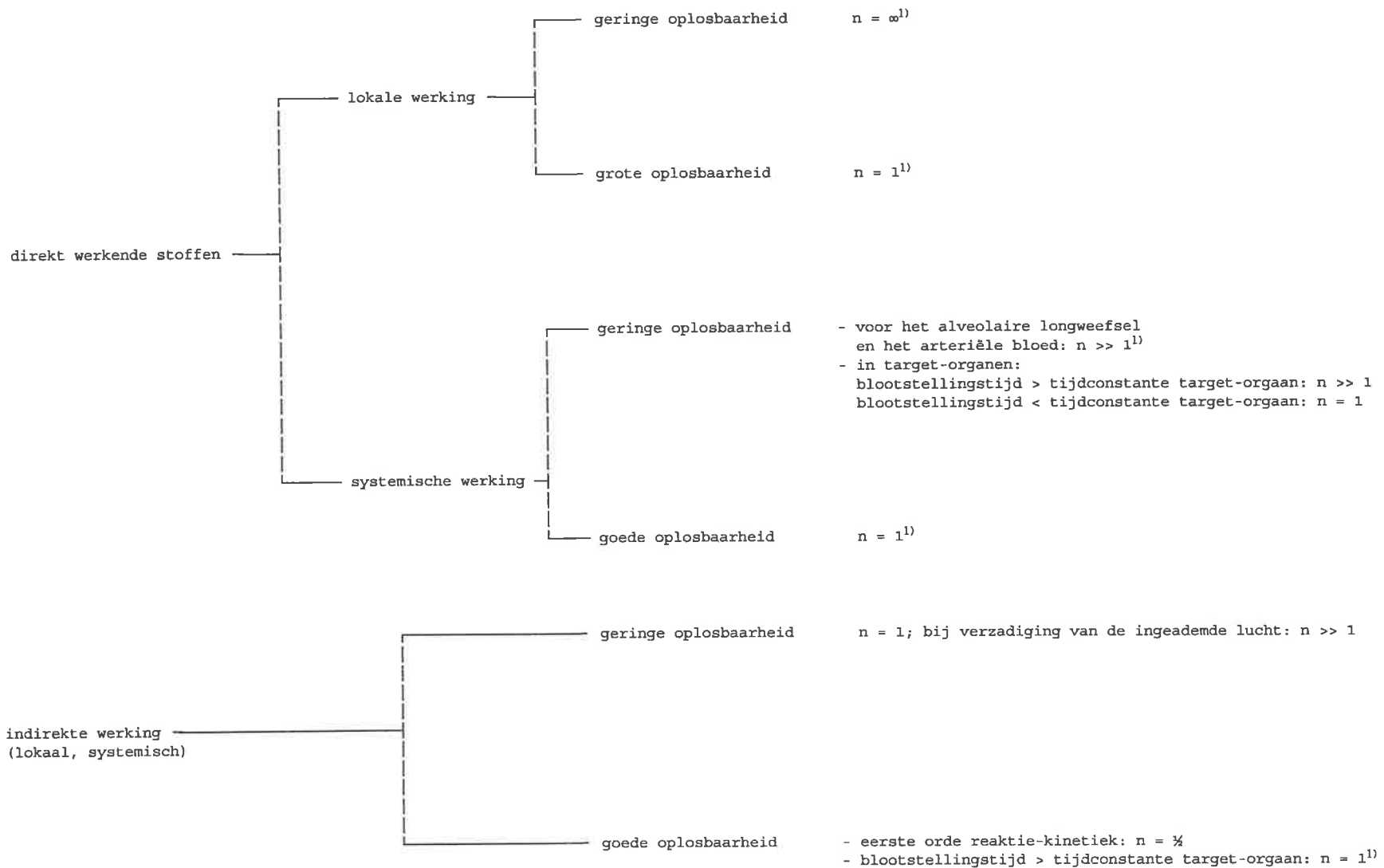
Bij *indirect, werkende stoffen* spelen twee processen een rol:

1. de opname van de stof in het lichaam en de distributie naar het target-orgaan;
2. de vorming van de toxische reactieproducten.

De opname- en distributieprocessen zijn niet wezenlijk verschillend van die voor direct werkende stoffen.

Wat betreft de reactiekinetiek wordt weer onderscheid gemaakt tussen stoffen met geringe (water)oplosbaarheid, en goed oplosbare stoffen.

Gezondheidschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen



¹⁾ bij voldoende grote detoxificatiecapaciteit: $n = \infty$

Figuur 4.1 Relatie tussen stofeigenschappen (werking, oplosbaarheid) en waarde van n

b.1 Bij **slecht oplosbare stoffen** zal de concentratie van de reactieprodukten in het bloed of in het target-orgaan vrijwel lineair in de tijd toenemen; hierbij zal n weinig van 1 afwijken. Wanneer de concentratie in de ingeademde lucht zo hoog wordt dat de reactie verzadigd raakt, zal n afnemen tot 0.

b.2 De concentratie van **goed oplosbare stoffen** in het bloed neemt lineair toe met de tijd; uitgaande van een eerste orde relatie tussen de reactieprodukten en de concentratie in het bloed, neemt de concentratie van de reactieprodukten dan quadratisch toe met de tijd. Dit betekent dat n gelijk is aan $1/2$. Wanneer de blootstellingstijd duidelijk langer wordt dan de tijdsconstante van het target-orgaan waar toxicatie plaatsvindt, treedt evenwicht in en zal n toenemen tot 1. Wanneer er sprake is van een significant **detoxificatieproces** neemt n zelfs toe tot waarden $>> 1$.

4.1.4 Conclusies

Op grond van de in de voorgaande paragraaf geschetste theoretische overwegingen kan aan de hand van de eigenschappen van een bepaalde stof voorspeld worden welke gedaante de probitfunctie van die stof zal hebben. Het blijkt dat de aanname dat n constant is, slechts onder zeer bepaalde omstandigheden geldt.

In de volgende gevallen kan worden aangenomen dat n een waarde van 1 heeft:

- lokaal (en direct) werkende stoffen die goed oplosbaar zijn, bij korte blootstellingstijden;
- direct werkende stoffen met geringe oplosbaarheid die aangrijpen op een target-orgaan (systemische werking, uitgezonderd het bloed), bij blootstellingstijden in de orde van de tijdsconstante van het orgaan;
- indirect werkende, slecht oplosbare stoffen;
- indirect werkende, goed oplosbare stoffen bij blootstellingstijden die groter zijn dan de tijdsconstanten van het target-orgaan.

De waarde van n wordt (veel) groter dan 1 voor:

- lokaal (direct) werkende stoffen met geringe oplosbaarheid;
- direct werkende, goed oplosbare stoffen bij langere blootstellingstijden, zowel voor lokaal als voor systemisch werkende stoffen;
- indirect werkende stoffen die in lage concentraties worden toegediend, en waarbij detoxificatie een belangrijke rol speelt.

De waarde van n kan kleiner worden dan 1 onder de volgende omstandigheden:

- indirect werkende, slecht oplosbare stoffen die in hoge concentraties worden toegediend ($n \rightarrow 0$);
- indirect werkende, goed oplosbare stoffen, bij korte blootstelling aan hoge concentraties ($n = 1/2$).

Het blijkt dat de variabele n in de meeste gevallen slechts in een beperkte concentratie-tijd-range constant is. Aangezien de omstandigheden van blootstelling tijdens een calamiteit sterk zullen variëren, zal voor een adequate beschrijving van de respons n als een variabele beschouwd moeten worden.

In het 'Groene Boek' [TNO, 1990] wordt in het hoofdstuk 'Schade door acute intoxicatie' een methodiek geschetst waarmee probitfuncties kunnen worden bepaald voor stoffen waarvoor relatief weinig gegevens voorhanden zijn. Het betreft probitfuncties voor letaal letsel. Deze methodiek gaat uit van de 'klassieke' vorm van de probitfunctie (zie vgl. (3)). Deze vorm wordt momenteel in de risico-analyse het meeste toegepast. Het bepalen van de parameters van de probitvergelijking (de probit-constanten) vindt plaats met behulp van regressie-analyse; een vast onderdeel van de procedure is het berekenen van statistische toetsgrootheden. Indien de resultaten daartoe aanleiding geven, kunnen een of meer termen uit de probitfunctie worden weggelaten.

Het gebruik maken van een probitfunctie met een kruisterm (vgl. (4)) betekent niet dat er fundamenteel iets verandert aan de probit-aanpak; er wordt slechts een extra term in de vergelijking geïntroduceerd, waardoor een betere beschrijving van de effecten dan met de 'klassieke' probitfunctie mogelijk wordt. Een en ander is alleen verantwoord wanneer er voldoende verbetering optreedt van de statistische parameters. Het is goed mogelijk dat over een beperkte concentratie-tijd-range de probitfunctie voldoende betrouwbaar beschreven kan worden zonder gebruik te maken van de kruisterm.

Op grond van het bovenstaande, en met inachtneming van de geplaatste kanttekeningen, wordt in het kader van deze studie in beginsel gekozen voor het beschrijven van niet-letale effecten met behulp van probitfuncties met een kruisterm.

4.1.5 Extrapolatie dier - mens

Het bepalen van de probitfuncties voor de verschillende letselvormen zal in veel gevallen gebeuren op basis van diergegevens, waaruit getallen moeten worden geëxtrapoleerd die op de mens van toepassing zijn. Hierbij gelden een aantal uitgangspunten.

Er moet rekening worden gehouden met de fysieke verschillen tussen de mens en het dier. Te denken valt aan lichaamsgewicht, metabole (energie-)behoefte en oppervlak van de ademhalingsorganen. Daarnaast is ook hier het werkingsmechanisme van de toxische stof belangrijk: indien bij de (de)toxicificatieprocessen enzymen betrokken zijn, kunnen er grote inter-speciesverschillen optreden. Wanneer enzymen geen rol spelen bij de toxische werking, zullen de verschillen tussen mens en dier in het algemeen veel kleiner zijn.

4.2 Chloor

4.2.1 Inleiding

Chloor behoort tot de lokaal werkende stoffen die tevens effecten hebben op de diepere luchtwegen [TLV, 1991; MAK, 1992a]. De toxiciteit van chloor is uitgebreid bestudeerd, vooral bij proefdieren maar ook bij de mens; bovendien zijn er relatief veel casuïstische gegevens [Anglen, 1981; Withers, 1985a, 1985b; Zwart, 1988].

Carcinogeniteitsstudies bij proefdieren hebben geen aanwijzing opgeleverd voor eventuele kankerverwekkende eigenschappen van chloor [Schmidt, 1992; Morgan, 1992].

In het kader van deze studie is voor het afleiden van concentratie-tijd-effect relaties voor chloor gebruik gemaakt van gegevens voor mensen [Anglen, 1981], ratten [Zwart, 1988], muizen [Barrow, 1977] en humane gegevens van de Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits [SEG, 1992].

4.2.2 Gegevens mens

Door D.A. Anglen wordt in zijn dissertatie verslag gedaan van blootstelling van een aantal vrijwilligers aan lage concentraties chloor [Anglen, 1981] proefpersonen werden gedurende 4 uur blootgesteld aan 0,5, 1 en 2 ppm chloor. Er werden op regelmatige tijden scores opgenomen van een veertiental variabelen, te weten:

- geur;
- smaak;
- jeuk of branderig gevoel ogen;
- jeuk of branderig gevoel neus;
- jeuk of branderig gevoel keel;
- traanproductie;
- neiging tot hoesten;
- loopneus;
- misselijkheid;
- hoofdpijn;
- algeheel onwelbevinden;
- duizeligheid;
- bewustzijnsverlies;
- ademtekort.

Deze variabelen werden gescoord op een schaal van 0 tot 5; een analoge benadering is gevolgd door de commissie van de Gezondheidsraad die in 1982 een advies over EPEL-waarden uitgebracht (no. 1982/19). De door Anglen respectievelijk de Gezondheidsraad gebruikte termen zijn:

- 0 = no sensation, niet merkbaar,
- 1 = just perceptible, juist merkbaar,
- 2 = distinctly perceptible, duidelijk merkbaar,
- 3 = nuisance, hinderlijk,
- 4 = offensive, zeer hinderlijk,
- 5 = unbearable, onverdraaglijk.

Na beoordeling van de gegevens van Anglen werden de berekeningen voor deze studie beperkt tot de variabele 'jeuk of branderig gevoel in de keel'. Op basis van de resultaten voor de betreffende variabele werden probitfuncties bepaald volgens vgl. (5) (= vgl. (4) met $b_1 = 0$ (geen term 'ln C')); deze vergelijking gaf de beste beschrijving van de data.

$$Pr = b_0 + b_2 \ln T + b_3 \ln C \ln T \quad (5)$$

Een en ander resulteerde in probitfuncties voor de scores '1 of meer', '2 of meer' en '3 of meer'. Hoewel voor de score ≥ 1 een goede χ^2 in de concentratie-tijd-effect relatie werd verkregen, ligt de respons bij 0,5 ppm slechts weinig boven de ook met de tijd toenemende respons van de placebogroep. Resultaten van de scores ≥ 2 en ≥ 3 (zie figuur 3 en 4) geven dit gedrag niet. De verkregen curven geven een goed vergelijkbaar verloop te zien. Bij korte blootstellingstijden blijkt de helling van de 50%-responslijn overeen te stemmen met $n = 1$ (45°). Bij langere blootstellingstijden ontstaat een kromming in de curve, hetgeen overeenstemt met een toename van n . De probitconstanten zijn weergegeven in tabel 4.1.

In de figuren 2, 3 en 4 zijn voor de drie scores de geschatte 1, 5, 10, 50 en 90% respons uitgezet in een concentratie-tijd-respons diagram. Het afwijkende gedrag voor de responspercentages 1, 5 en 10% in figuur 2 waarbij een afname van de concentratie bij afnemende tijd wordt berekend, geeft aan dat de data extrapolatie naar lage responsies niet toelaten. Bij data van voldoende kwaliteit zijn voornoemde curves ongeveer parallel aan de curven berekend voor hoge responswaarden (bijvoorbeeld figuur 5 en figuur 9).

Tabel 4.1 Probitconstanten voor de vergelijking $Pr = b_0 + b_2 \ln T + b_3 \ln C \ln T$ (C in mg/m^3 , T in min) voor blootstelling van vrijwilligers aan chloor. **Variabele: 'jeuk of branden van de keel'**

Score (vgl.)	b_0	b_2	b_3	χ^2	df
≥ 1 (6)	4,50	0,11	0,19	8,7	17
≥ 2 (7)	2,49	0,22	0,30	8,1	17
≥ 3 (8)	0,80	0,45	0,32	19,6	17

Van de probitvergelijkingen uit tabel 4.1 valt de eerste (score ≥ 1) af vanwege de beperkte statistische significantie. Voor een probitfunctie voor de variabele 'jeuk of branden van de keel' moet derhalve een keuze worden gemaakt uit de twee andere vergelijkingen. Gekozen is voor de vergelijking voor de score ≥ 2 ; dit is een conservatieve benadering. De probitfunctie wordt dan

$$Pr = 2,49 + 0,22 * \ln T + 0,19 * \ln C * \ln T \quad (9)$$

(C in mg/m^3 , T in min)

Gezien de aard van de probitvergelijking voor chloor (zie ook 4.1.2), is het mogelijk met behulp van de probitfunctie een no-effect-level te berekenen. Voor de scores ≥ 2 en ≥ 3 is het no-effect level respectievelijk 0,48 en 0,24 mg/m^3 . Het no-effect level voor 'jeuk of branden van de keel' kan dan ook op 0,3 mg/m^3 gesteld worden.

Wat betreft het werkingsmechanisme kan, mede gezien het feit dat chloor slecht oplosbaar is in water, uit het aangegeven gedrag worden afgeleid dat het hier beschouwde letseltype veroorzaakt wordt door een reactieproduct dat zelf gedetoxificeerd wordt.

4.2.3 Ratten, mortaliteit en longgewicht

Concentratie-tijd-effect relaties werden bepaald bij ratten waarbij in eerste instantie werd gekeken naar mortaliteit, maar ook naar relatieve longgewichten in overlevende dieren na 14 dagen observatie [Zwart, 1988]. Voor de huidige studie is ook de concentratie-tijd-effect relatie bepaald voor het bereiken van een longgewicht van 8 g/kg lichaamsgewicht (control is ongeveer 5 g/kg lichaamsgewicht). De beste fit-resultaten werden verkregen in een probitfunctie met combinatie term. De resultaten staan in tabel 4.2.

Tabel 4.2 Probitconstanten voor de vergelijking $Pr = b_0 + b_1 \ln C + b_2 \ln T + b_3 \ln C \ln T$ (C in mg/m^3 , T in min) voor blootstelling van ratten aan chloor

Effect		b_0	b_1	b_2	b_3	χ^2	df
letaliteit	(10)	-16,67	1,33	-4,31	1,01	15,6	18
letaliteit	(11)	-5,77	--	-8,42	1,53	18,7	19
toename longgewicht	(12)	-113,17	8,03	-10,74	3,77	38,3	37

De concentratie-tijd-effect relaties voor 90, 50 en 1% mortaliteit (vergelijkingen (10) en (11)) zijn weergegeven in figuur 5. De curven zijn gelijkvormig met een helling bij korte blootstellingstijden die overeenkomt met $n = 1$, terwijl voor langere blootstellingstijden de n sterk toeneemt. Ook hier kunnen we stellen dat een reactieproduct van chloor de toxische werking veroorzaakt en detoxificatie optreedt die er voor zorgt dat een 'no-lethal-effect-level' optreedt.

Uit observatie van de overlevende dieren na 14 dagen bleek, dat bij ongeveer de helft van deze dieren het longgewicht was toegenomen met ca. 60%.

Zoals eerder beschreven kan ook een no-effect niveau op grond van de vergelijkingen uit tabel 4.2 worden geschat. De verkregen waarden zijn respectievelijk 71, 245, en $17,3 \text{ mg/m}^3$.

4.2.4 Muizen, sensorische irritatie

Door Barrow *et al.* werd sensorische irritatie bij muizen gemeten, resulterend in een RD_{50} [Barrow, 1977]. De respons bereikt een stabiel niveau tussen 6 en 10 minuten na blootstelling, onafhankelijk van de aangeboden concentratie. Dit wijst er op dat de sensorische respons (prikkeling van de nervus trigeminus) in tegenstelling

tot de hierboven behandelde variabelen direct geïnduceerd wordt door chloor; anders dan in de beide hiervoor beschreven gevallen is er dus geen omzetting in een toxisch reactieproduct nodig voor het optreden van de sensorische respons.

Tevens dient te worden opgemerkt dat het concentratieniveau waar de sensorische irritatie bij een muis juist aantoonbaar wordt, aansluit bij de hoogste door Anglen gebruikte blootstellingsconcentratie (6 mg/m^3). De RD_{50} voor de muis ligt bij 29 mg/m^3 . De sensorische respons zal dus vallen onder de scores offensive (4) of unbearable (5).

Dit komt goed overeen met de uit de literatuur bekende waarden van 'onverdraaglijke irritatie of geurperceptie' worden gegeven van $2,9\text{--}11,6 \text{ mg/m}^3$ [SEG, 1992]. In hetzelfde rapport wordt aangegeven dat in een waterige omgeving chloor kan worden omgezet tot HClO , hetgeen dissocieert tot HCl en O_2 . Hypochloriet (HClO) reageert met sulfide(SH-)groepen in cysteine. In dit geval zouden toxicificatie en detoxificatie onafhankelijk zijn van de enzymsystemen. In dergelijke gevallen hoeft bij extrapolatie van diergegevens naar de mens slechts rekening te worden gehouden met verschillen in ademhaling en doorbloeding op grond van verschillen in metabole behoeften.

4.2.5 Vertaling experimentele gegevens naar 4D-categorieën en kwantificering

Op grond van de beschikbare informatie kunnen de kenmerken van chloor per 4D-categorie worden samengevat zoals weergegeven in tabel 4.3. In tegenstelling tot de voorgaande paragrafen, waarin vooral werd gekeken naar het werkingsmechanisme en naar concentratie-tijd-responsrelaties, gaat het in tabel 4.3 om de (kwalitatieve) beschrijving van de waarnemingen aan de hand van symptomen en (meetbare) parameters.

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

Tabel 4.3 Kenmerken per 4D-categorie van chloor

Cat.	Aangrijpingspunten; oorzaak	Symptomen mens	Parameters	
			mens	proefdier
D1	Prikkeling reukzin	Verminderd reukvermogen;	Reukvermogen; algemeen welbevinden	Ademhalingssnelheid; reukvermogen
D2	5 ppm < CI ≤ 40 ppm Prikkeling van bovenste luchtwegen en slijmvliesen van de ogen	Loopneus; 'rode ogen'; tranen; licht hoesten; misselijkheid enigszins verminderde longfunctie	Longfunctie (FVC, FEV, PEF, FEF, R) uiterlijk slijmvliesen	Uiterlijk slijmvliesen; enzymconcentraties in longspoelvloeistof
D3	40 ppm < CI ≤ 200 ppm Beginnend en toenemend oedeem van strottenhoofd en longen	Kortademigheid; zwaar hoesten; hoofdpijn; duizeligheid; algemene zwakte; speekselvloed; braken; oorschade; duidelijk verminderde longfunctie; sterfte zonder ingrijpen mogelijk	Longfunctie; bloedgassen	Longfunctie; bloedgassen; pathologie ademhalingssysteem
D4	CI < 200 ppm Obstinerend oedeem strottenhoofd, luchtwegen en longen	Cyanosis; angst; syncope; hersenbloedingen; pijn op de borst; sterk verminderde longfunctie; ademstilstand; sterfte als niet direct wordt ingegrepen	Long- en hartfunctie; bloedgassen	Long- en hartfunctie; pathologie ademhalingssysteem

In de tabel zijn voor elke categorie (D1 t/m D4) concentratie-ranges aangegeven. Blootstelling aan een concentratie uit de range zal in de regel verschijnselen veroorzaken die overeenkomen met effecten die onder de betreffende categorie gerangschikt zijn. In de tabel is geen relatie gelegd met blootstellingstijden. Zie hiervoor de probit-functies in de volgende paragraaf.

Voor categorie D3 zal (tijdig) ingrijpen vaak levenreddend zijn. Voor D4 zal alleen ingrijpen binnen 10 à 20 minuten sterfte kunnen voorkomen. Voor beide categorieën geldt, dat lichamelijke inspanning van de slachtoffers tot een minimum moet worden beperkt.

Blootstelling aan chloor kan leiden tot de volgende nadelige effecten:

- verminderde ademfrequentie, verminderde longfunctie;
- longoedeem, rhinitis, slijmbekercelmetaplasie, hyperplasie van neus- en trachea-epitheel;
- beschadiging van de cornea (het hoornvlies);
- verminderd lichaamsgewicht;
- verhoogd longgewicht;
- toename van het aantal neutrofiële leucocyten, serum enzym-activiteiten en ureumstikstof (alleen bij hoge, letale concentraties).

In de kolom 'symptomen mens' van de tabel zijn deze verschijnselen vertaald naar symptomen die voor een arts bij het vaststellen van het ziektebeeld herkenbaar moe-

ten zijn. In de kolommen 'parameters' is aangegeven welke grootheden deel zouden kunnen uitmaken van een meetprogramma om de benodigde informatie te verkrijgen.

Voor andere stoffen uit dezelfde stofklasse (lokaal werkende stoffen die tevens effecten hebben op de diepere luchtwegen) zal de tabel er in grote lijnen hetzelfde uit zien.

4.2.5.1 Letselcategorie D1 - detectability

Omschrijving

Van een effect uit de eerste categorie (D1, detectability) is sprake als de stof **waarneembaar** is. In de literatuur wordt 15 mg/m³ als bovengrens voor prikkeling van de reukzin genoemd. Door Anglen is geconstateerd dat zijn vrijwilligers reeds bij 5,8 mg/m³ 'duidelijk waarneembare jeuk of branden van de keel' (itching or burning of the throat, score ≥2) voelden; een andere omschrijving voor deze respons is 'prikkeling van de bovenste luchtwegen'. Op basis hiervan wordt prikkeling van de reukzin dan wel (lichte) prikkeling van de bovenste luchtwegen genomen als respons die representatief is voor waarneembaarheid (D1).

Kwantificering

Op basis van de resultaten van Anglen is een probitfunctie afgeleid voor de letselcategorie D1. De probitfunctie luidt:

$$\text{Pr} = 2,49 + 0,22 * \ln T + 0,19 * \ln C * \ln T \quad (9)$$

(C in mg/m³, T in min)

Het no-effect level voor 'jeuk of branden van de keel' wordt op basis van deze probitfunctie op 0,3 mg/m³ gesteld. Deze getallen zijn bepaald met vrijwilligers, en dus direct toepasbaar op de mens in het algemeen. Hierbij is geen rekening gehouden met kwetsbare bevolkingsgroepen.

4.2.5.2 Letselcategorie D2 - discomfort

Omschrijving

De verschijnselen die thuishoren in categorie D2 vallen enerzijds onder 'duidelijke tot ernstige prikkeling van de bovenste luchtwegen' hetgeen leidt tot een loopneus, rode ogen en tranen, en anderzijds onder 'sensorische prikkeling', met andere woorden prikkeling van de nervus trigeminus in de neus hetgeen leidt tot verlaging van de ademfrequentie.

Kwantificering

In 4.2.3 is een RD_{50} voor de muis genoemd van 10 ppm [Barrow, 1977]. Deze waarde blijkt overeen te komen met de door een aantal onafhankelijke deskundigen genoemde range voor 'onverdraaglijke irritatie of geurperceptie' van 2,9-11,6 mg/m^3 [SEG, 1992].

Op grond van het werkingsmechanisme (zie hoofdstuk 4.2.3) kunnen, voor zover het sensorische irritatie betreft, de getallen die voor dieren worden gevonden zonder verdere omrekening voor de mens worden gebruikt.

Op grond van de bovengenoemde omschrijving kan worden beargumenteerd dat de sensorische respons thuishoort onder de scores offensive (4) of unbearable (5) van Anglen. Voor deze scores kan vanwege het ontbreken van meetresultaten echter geen probitfunctie worden afgeleid.

De vergelijking waarmee sensorische irritatie kan worden beschreven luidt [Bos, 1992]:

$$\ln C = \ln R / (1-R) + \ln RD_{50}$$

met C = blootstellingsconcentratie
 R = responsfractie
 RD_{50} = concentratie waarbij 50% van de blootgestelden sensorische irritatie vertoont

4.2.5.3 Letselcategorie D3 - disability

Omschrijving

De concentraties waaraan Anglen zijn proefpersonen blootstelde, waren niet zodanig dat daarbij effecten optraden die onder categorie D3 thuishoren. Voor het bepalen van toxiciteitsgegevens voor deze categorie moeten we ons derhalve beperken tot de beschikbare diergegevens.

Bij de experimenten van Zwart *et al.* met ratten is de toename van het longgewicht bij overlevenden van een LC_{50} -bepaling bestudeerd. Gezien de grootte van het effect (toename van 60% bij de helft van de overlevenden) mag zeker gesproken worden van een langdurig niet-letaal effect. Voorts blijkt uit waarnemingen bij de mens dat bij ernstige intoxicatie gepaard gaande met longoedeem (i.e. toename van het longgewicht) na een periode van 3-7 jaar weinig of geen longschade meer resteert [Weill, 1969]. Op basis hiervan wordt geconcludeerd dat het effect 'toename longgewicht' representatief is voor de letselcategorie D3 (disability).

Kwantificering

De probitfunctie die uit de experimenten van Zwart *et al.* is afgeleid, luidt:

$$\text{Pr} = -113,17 + 8,03 \ln C - 10,74 \ln T + 3,77 \ln C \ln T$$

(C in mg/m³, T in min)

Deze vergelijking geldt voor ratten. Aangezien er bij toename van longgewicht geen enzymen betrokken zijn, is het aannemelijk dat de reactiesnelheden voor dieren en mensen vergelijkbaar zullen zijn. Zie verder hoofdstuk 4.1.

Op basis van deze probitfunctie kan een getal worden berekend dat als no-effect-level zou kunnen worden gebruikt; dit getal is 17,3 mg/m³.

4.2.5.4 Letselcategorie D4 - death

Omschrijving

Door ECETOC worden onder categorie D4 zowel de verschijnselen 'dood' als 'permanent (irreversibel) letsel' geschaard. Hier beperken we ons tot dood. Voor permanent, irreversibel letsel als gevolg van blootstelling aan chloor is geen informatie gevonden op grond waarvan kwantificering mogelijk zou zijn.

Kwantificering

Door Zwart *et al.* worden twee probitfuncties voor letaliteit gegeven, een met termen voor $\ln C$, $\ln T$ en $\ln C \times \ln T$ (kruisterm), en een zonder de term $\ln C$. De keuze voor de ene of de andere curve wordt voornamelijk bepaald op statistische gronden. De kruisterm wordt geïntroduceerd wanneer de LC50-punten voor combinaties van $\ln C$ en $\ln T$ in het concentratie-tijd-effect-diagram duidelijk een kromme vormen in plaats van een rechte lijn. Of $\ln C$ als aparte term wordt opgenomen wordt bepaald op statistische gronden dus de mate waarin χ^2 bij toevoegen of weglaten van de term $\ln C$ verandert. De gebruikte vergelijkingsvorm berust slechts op curve-fitting en geeft geen direct inzicht in de werkzame mechanismen zoals beschreven in 4.1.

$$\text{Pr} = -16,67 + 1,33 \ln C - 4,31 \ln T + 1,01 \ln C \ln T \quad (10)$$

$$\text{Pr} = -5,77 - 8,42 \ln T + 1,53 \ln C \ln T \quad (11)$$

4.3 Waterstofcyanide (HCN)

4.3.1 Inleiding

Blauwzuurgas (waterstofcyanide, HCN) werkt systemisch en reageert met het driewaardige ijzer in cytochroomoxidase waardoor de cellen onvoldoende of niet in staat zijn om de door het bloed aangevoerde zuurstof te gebruiken. Fatale blauwzuurvergiftiging is dan ook het gevolg van algehele cellulaire anoxie (zuurstoftekort). De verschijnselen bij de mens die optreden bij een acute HCN-vergiftiging zijn blozend gelaat (tengevolge van het zeer zuurstofrijke bloed), hyperventilatie, hoofdpijn, misselijkheid, braken, algehele zwakte, bewusteloosheid. Uiteindelijk kan de dood intreden tengevolge van adem- en hartstilstand [MAK, 1992b].

De toxiciteit van HCN is bestudeerd bij een reeks van proefdieren en bij de mens [Barcroft, 1931; Bonsal, 1984]. Voorts is er een beperkte hoeveelheid relevante ongevalsgegevens. Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat vogels (met name de kanarie), hond en rat tot de gevoelige diersoorten behoren, terwijl de cavia en ook de mens relatief weinig gevoelig zijn [McNamara, 1976].

Het grootste deel van de beschikbare informatie heeft betrekking op de acute letaliteit van HCN. Wat betreft de chronische toxiciteit zijn beperkte gegevens beschikbaar. Blijvende aandoeningen betreffen onder meer beschadigingen van het zenuwstelsel. Er zijn aanwijzingen dat acute intoxicaties bij de mens kunnen leiden tot blijvende veranderingen van de gemoedstoestand [Bonsal, 1984].

Uit langdurend onderzoek bij proefdieren is geen aanwijzing verkregen omtrent eventuele kankerverwekkende eigenschappen van waterstofcyanide [MAK, 1992b].

4.3.2 Kwantitatieve gegevens

Gegevens voor waterstofcyanide werden gevonden bij Barcroft (1931), die letaliteitsproeven heeft uitgevoerd met een scala aan diersoorten (muis, rat, cavia, kat, konijn, geit, aap en diverse vogelsoorten), en Bonsal (1984) die een analyse geeft van een ongeval met HCN. Tevens werd een vergelijking gemaakt met acetoncyaanhydride (Zwart et al., 1992).

Barcroft (1931)

De resultaten van Barcroft (1931) zijn weergegeven in figuur 7. De curves voor rat, konijn, kat en cavia hebben bij de korte blootstellingstijden een helling die overeenstemt met $n = 1/2$. Bij de meeste diersoorten, uitgezonderd aap en muis, is een overgang naar $n = \infty$ te zien. Voor de cavia wordt een zeer hoge waarde van n reeds na een blootstellingstijd van 10 min waargenomen.

Het gedrag is typisch als beschreven in paragraaf 4.1 voor een indirect systemisch werkende stof met detoxificatie. Er blijkt een groot verschil in gevoeligheid te bestaan

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

tussen de meest en de minst gevoelige dieren: de no-effect-levels blijken tot ca. een factor 10 uiteen te lopen.

Detoxificatie lijkt voor cavia het meest effectief met een 'no effect-level' van 650 mg/m³ terwijl voor de rat dit niveau gevonden wordt bij 64 mg/m³. Hieruit volgt dat voor extrapolatie naar de mens kennis van reactieconstanten van essentieel belang is.

Uit de resultaten van Barcroft voor ratten is de volgende probitfunctie afgeleid:

$$\text{Pr HCN} = 4,26 - 1,29 \ln T + 0,31 \ln T \ln C \quad (C \text{ in mg/m}^3, T \text{ in min})$$

De spreiding in de data is te groot om extrapolatie naar de 1, 5 en 10% respons betrouwbaar uit te voeren.

Bonsal (1984)

Door Bonsal is een ongeval beschreven waarbij een werknemer in een tank met HCN is gevallen. Het betrof hier een kortdurende blootstelling aan een zeer hoge concentratie; de werknemer overleefde dit voorval.

Bonsal vond dat blootstelling van een mens aan 500 mg/m³ gedurende 3 minuten niet letaal was. Deze waarde is iets lager dan de waarden die werden gevonden bij de dierexperimenten van Barcroft. De no-effect-levels op basis van de gegevens van Barcroft zijn echter berekend voor een 'oneindige' blootsteldingsduur.

Vergelijking met acetoncyanhydrine

Acetoncyanhydrine (structuurformule: CH₃COH(CH₃)CN) is een stof die chemisch verwant is aan HCN. Door Zwart *et al.* (1992) werd een probitfunctie voor letaliteit van aceton cyanohydrine bij de rat bepaald.

$$\text{Pr aceton cyanohydrine} = -3,8 + 2,6 \ln T + 1,4 \ln T \ln C \\ (C \text{ in g/m}^3, T \text{ in min})$$

Met behulp van deze probitfunctie werd het 'no-lethal-effect-level' berekend op 156 mg/m³.

Het hieruit berekende 'no-lethal-effect-level' levert voor HCN een niveau van 64 mg/m³ en voor aceton cyanohydrine 156 mg/m³; deze beide waarden verschillen dus een factor 2^{1/2}. Daar het molecuulgewicht van aceton cyanohydrine 3 × zo groot is als dat van HCN, lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat de detoxificatie op hetzelfde produkt werkt en bepaald wordt door de oorspronkelijke molecuuldichtheid. Dit wijst er op dat indien het mechanisme bekend is, schatting van concentratie-tijd-effect relaties voor analoge stoffen in een aantal gevallen zeer goed mogelijk is.

Wanneer sprake is van korte blootstellingstijden is vooral het toxificatieproces van belang; dan zijn alle dieren min of meer even gevoelig. Bij langere blootstellingstijden wordt met name het detoxificatieproces belangrijk. Door de afbraak van de schadelij-

ke metaboliet wordt bij sommige dieren snel de no-effect-concentratie bereikt; dit geldt onder andere voor de cavia, en wellicht ook voor de mens.

De figuren 8 en 9 geven de geschatte curven voor de 1, 5, 10, 50 en 90% respons weer voor respectievelijk HCN en aceton cyanohydrine.

4.3.3 Vertaling naar de 4D-categorieën

Omschrijving

Op grond van de beschikbare informatie kunnen de kenmerken van HCN per 4D-categorie worden samengevat zoals weergegeven in tabel 4.4. In deze tabel wordt de nadruk gelegd op de (kwalitatieve) beschrijving van de waarnemingen aan de hand van symptomen en (meetbare) parameters.

In tabel 4.4 zijn voor elke categorie (D1 t/m D4) concentratie-ranges aangegeven. Blootstelling aan een concentratie uit de range zal in de regel verschijnselen veroorzaken die overeenkomen met effecten die onder de betreffende categorie gerangschikt zijn. Middels de opmerkingen in de voetnoten bij de tabel is een summier relatie gelegd met blootstellingstijden.

Blootstelling aan HCN kan leiden tot de volgende nadelige effecten:

- verminderde ademfrequentie;
- hyperventilatie;
- lagere hartslag;
- verminderde cytochroomoxidase-aktiviteit;
- gedragsveranderingen.

In de kolom 'symptomen mens' van de tabel zijn deze verschijnselen vertaald naar symptomen die voor een arts bij het vaststellen van het ziektebeeld herkenbaar moeten zijn. In de kolommen 'parameters' is aangegeven welke grootheden deel zouden kunnen uitmaken van een meetprogramma om de benodigde informatie te verkrijgen.

Voor andere stoffen uit dezelfde stofklasse en met een zelfde werkingsmechanisme (systemisch werkende stoffen die de zuurstofopname van de cel verstoren door beïnvloeding van de cytochroomoxidase-aktiviteit) zal de tabel er in grote lijnen hetzelfde uit zien.

Kwantificering

Voor waterstofcyanide zijn slechts voor letaliteit voldoende gegevens gevonden om een concentratie-tijd-responsrelatie af te leiden. Voor de andere letselcategorieën kunnen slechts concentratie-ranges worden aangegeven.

Op basis van de gegevens van Barcroft is de volgende probitfunctie voor HCN bepaald:

$$\text{Pr} = 4,26 - 1,29 \ln T + 0,31 \ln T \ln C$$

(C in mg/m³, T in min)

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

Deze vergelijking is afgeleid uit de gegevens voor ratten. Zoals reeds eerder is aangegeven, wordt in de literatuur gemeld dat de rat tot de gevoeliger diersoorten behoort, terwijl de mens minder gevoelig zou zijn. Het gebruiken van deze probitfunctie zou dan ook een conservatieve, en derhalve bij gebrek aan meer informatie verantwoorde, schatting zijn. Op basis van de momenteel beschikbare informatie kan echter geen definitieve uitspraak worden gedaan over de werkelijke verhouding van de toxiciteitsgegevens voor HCN voor ratten en voor mensen.

Tabel 4.4 Kenmerken per 4D-categorie van waterstofcyanide

Cat.	Aangrijpingspunten; oorzaak	Symptomen mens	Parameters	
			mens	proefdier
D1	HCN < 40 ppm Licht verminderde cellulaire zuurstofvoorziening	Verminderd reukvermogen; geur (amandelen; geurdrempel 0,2-5 ppm)	Cytochroomoxidase- activiteit; zuurstofgebruik van cellen; (amandel)geur van de uitademingslucht	Cytochroomoxidase- activiteit; zuurstofgebruik van cellen
D2	40 ppm < HCN < 80 ppm Matig verminderde cellulaire zuurstofvoorziening	Rode huidskleur	Cytochroomoxidase- activiteit; zuurstofgebruik van cellen; (amandel)geur van de uitademingslucht	Cytochroomoxidase- activiteit; zuurstofgebruik van cellen
D3	80 ppm < HCN < 150 ppm ¹⁾ Sterk verminderde cellulaire zuurstofvoorziening	Verwijde pupillen; misselijkheid; braken; hyperventilatie; hoofdpijn; algehele zwakte; verminderde longfunctie; zonder interventie treedt sterfte op	Longfunctie; (amandel)geur en kleur van het bloed; (amandel)geur van de uitademingslucht	Longfunctie; hersenspathologie
D4	HCN > 150 ppm ²⁾ Nagenoeg geen cellulaire zuurstofvoorziening	Stuip trekkingen; bewusteloosheid; ademstilstand; defecatie; sterk verminderde ademfrequentie; dood	Long- en hartfunctie	Long- en hartfunctie; hersenspathologie

¹⁾ Expositie aan 120 ppm gedurende 60 min of langer leidt vrijwel zeker tot de dood

²⁾ Expositie aan 500 ppm gedurende 5 à 10 min leidt tot de dood; expositie aan 500 ppm gedurende 1 à 2 min leidt niet tot de dood en algeheel herstel lijkt mogelijk

Expositie aan 200 ppm gedurende 20 min leidt tot de dood

Expositie aan 150 ppm gedurende 30 min leidt vrijwel zeker tot de dood

5 Conclusies en aanbevelingen

In dit rapport is een aanzet gegeven tot de kwantitatieve beschrijving van niet-letale letselvormen tengevolge van incidentele blootstelling aan inhalatoir toxische stoffen. De onderhavige beschouwing is beperkt tot de acute effecten. Het hier ontwikkelde concept is goed bruikbaar bij het inventariseren en beschrijven van niet-letale letselvormen.

Kanker tengevolge van eenmalige blootstelling

Aangezien het mogelijk ontstaan van kanker als gevolg van een eenmalige blootstelling aan kankerverwekkende stoffen een vraagstuk is dat van groot maatschappelijk belang wordt geacht, is aan dit onderwerp een aparte paragraaf gewijd. De conclusies van deze paragraaf (die voor een groot deel is gebaseerd op een in 1992 op verzoek van de Gezondheidsraad uitgebracht concept-rapport [Verhagen, 1992]) luiden:

- piekblootstelling aan genotoxische carcinogenen verhoogt de kans op kanker; piekblootstelling aan niet-genotoxische carcinogenen kan in sommige gevallen de kans op kanker verhogen;
- als maat voor de extra bijdrage aan het kankerrisico van blootstelling aan genotoxische carcinogenen is de DREF-GC ('dose-rate effectiveness factor for genotoxic carcinogens') ontwikkeld;
- blootstelling aan een eenmalige dosis die een factor 1000 à 10000 groter is dan de PVD (dat is de dosis die correspondeert met het maatschappelijk geaccepteerde kankerrisico bij levenslange blootstelling) betekent ruwweg een verdubbeling van de kans op kanker ten opzichte van het maatschappelijk geaccepteerde risico op kanker;
- blootstelling aan **niet-genotoxische carcinogenen** kan in een aantal gevallen de kans op kanker verhogen; voorbeelden hiervan zijn: een piekblootstelling die leidt tot ernstige littekenvorming en een piekblootstelling aan een persistente promotor.

Categorisering

Omdat de toxiciteit van een stof sterk afhankelijk is van het werkingsmechanisme, wat niet alleen geldt voor letaliteit maar ook voor niet-letale letselvormen, is er een aantal stofklassen vastgesteld. De stoffen uit één klasse hebben een vergelijkbaar werkingsmechanisme.

Voor de acute effecten is een letselcategorisering vastgesteld, gebaseerd op de door de American Industrial Hygiene Association (AIHA) ontwikkelde indeling in vier categorieën, die ook door ECETOC is overgenomen. Deze categorieën (D1 t/m D4: detectability, discomfort, disability, death) zijn geoperationaliseerd, dat wil zeggen vertaald naar de eisen die er door de praktijk aan worden gesteld. Hierbij is rekening gehouden met de eisen uit zowel de medische hulpverleningspraktijk als uit de experimentele toxicologie. De medische hulpverleningspraktijk verlangt dat de categorieën aanknopingspunten bieden met betrekking tot de aard van het letsel en de te verlenen behandeling. Een belangrijke randvoorwaarde vanuit de toxicologie is dat het mogelijk moet zijn om parameters aan te geven die maatgevend zijn voor de betreffende categorie, en die tijdens experimenten te meten zijn.

Stofgegevens

In overleg met de Begeleidingscommissie is in afwijking van de onderzoeksopdracht voor een tweetal stoffen het vaststellen van toxiciteitsgegevens voor elk van de vier letselcategorieën ter hand genomen. Op basis van een inventarisatie zijn hiervoor chloor en waterstofcyanide (HCN) geselecteerd. Dit zijn stoffen die in grote hoeveelheden in de Nederlandse (chemische) industrie worden gebruikt; voorts was de verwachting dat voor deze stoffen voldoende gegevens beschikbaar zouden zijn omtrent de niet-letale effecten.

Voor chloor zijn toxiciteitsgegevens afgeleid voor de categorieën D1, D2, D3 en D4. Op basis van een studie waarbij vrijwilligers aan chloor werden blootgesteld, kon een probitfunctie voor categorie D1 ('detectability') worden bepaald. Voor categorie D2 ('discomfort') werd een grenswaarde vastgesteld. Voor de categorieën D3 ('disability') en 4 ('death') werden probitfuncties op basis van diergegevens bepaald. Tevens werden voor alle vier de categorieën concentratie-ranges aangegeven.

Voor waterstofcyanide kon slechts een probitfunctie voor letaliteit (D4) worden vastgesteld. Voor de overige categorieën bleek onvoldoende informatie beschikbaar om een volledige concentratie-tijd-effectrelatie op te stellen. Wel werden voor de vier categorieën concentratie-ranges gegeven.

De algemene conclusie die uit het onderzoek kan worden getrokken is dat het voor een aantal stoffen mogelijk moet zijn om voor tenminste enkele van de letselvormen een concentratie-tijd-effectrelatie te bepalen (bijvoorbeeld in de vorm van een probitfunctie). Voor andere stoffen, of voor bepaalde letselvormen, zal genoeg genomen moeten worden met grenswaarden. In beide gevallen geldt dat er voldoende relevante gegevens beschikbaar moeten zijn.

Werkingsmechanisme

Een deel van het onderzoek is besteed aan de samenhang tussen het werkingsmechanisme van een stof en de aard van de concentratie-tijd-effect-relatie. Hierover kunnen de volgende conclusies worden getrokken.

Op basis van de verwerking van de gegevens van chloor wordt geconcludeerd dat probitfuncties goed bruikbaar zijn om de niet letale activiteit tengevolge van inhalatoire blootstelling aan toxische stoffen te beschrijven.

Bij het extrapoleren van de concentratie-tijd-relaties (ln C, ln T-curven) naar lage responswaarden kan de (statistische) significantie van het resultaat worden afgemeten aan de grootte van het betrouwbaarheidsinterval. Dit is tevens een gevoelige techniek om de kwaliteit van de bewerkte (experimentele) gegevens te beoordelen.

Wanneer de kwaliteit van de bewerkte data onvoldoende is om naar lage responsies te extrapoleren kan een 1% responsniveau worden geschat door de LC_{50} te delen door 10.

Aan de hand van de vorm van de concentratie-tijd-effectrelatie van een stof kunnen uitspraken worden gedaan over de werking (direct of indirect) van de betreffende stof.

Voor die stoffen waarvoor geldt dat n groter dan of gelijk is aan 1, kan bij een vergelijkbare vorm van de probitfunctie op grond van de oplosbaarheid van de stof alsnog een scheiding gemaakt worden tussen direct en indirect werkende stoffen.

Het gedrag van een probitfunctie kan goed beschreven worden met opname- en distributie modellen waarin rekening wordt gehouden met toxicatie en detoxificatie.

Aanbevelingen

De resultaten van dit onderzoek geven aan dat voor stoffen waarvoor voldoende gegevens beschikbaar zijn op een relatief eenvoudige wijze niet-letale toxiciteitsgegevens kunnen worden afgeleid. Het verdient aanbeveling om voor een aantal van de belangrijkste industriële chemicaliën (bij voorkeur één stof uit elke stofklasse) de beschikbare informatie te inventariseren en volgens de hier beschreven methode niet-letale toxiciteitsgegevens voor de categorieën D1 t/m D3 te bepalen.

Slechts voor een deel van de belangrijkste industriële chemicaliën is er momenteel voldoende informatie beschikbaar om betrouwbare concentratie-tijd-effectrelaties voor niet-letale letselvormen af te leiden. Het verdient dan ook aanbeveling om in de protocollen voor toxicologisch experimenteel onderzoek de verplichting op te nemen om metingen te verrichten aan parameters die inzicht verschaffen in de niet-letale werking van de stof. Deze parameters zijn geïnventariseerd in de tabellen 1 t/m 8 van dit rapport.

Uit de beschouwing over werkingsmechanismen en concentratie-tijd-effectrelaties volgt dat de parameter n in veel gevallen slechts over een beperkt concentratie-tijd-bereik een constante waarde heeft. Wanneer de blootstellingskarakteristieken zich buiten dit bereik begeven, is het beter om probitfuncties te gebruiken die een kruis-term ($\ln C \times \ln T$) bevatten. Dit gaat op voor een groot aantal stoffen. Momenteel worden in de risico-analyse voornamelijk probitfuncties zonder kruis-term gebruikt; ook de methodiek zoals beschreven in het Groene Boek is gebaseerd op de 'klassieke' aanpak. Het verdient aanbeveling om een apart onderzoek te wijden aan (de haalbaarheid van) het aanpassen van de momenteel gebruikte probitfuncties voor letaliteit. Tevens wordt aanbevolen om voor de niet-letale probitfuncties zoveel mogelijk gebruik te maken van de functies inclusief kruis-term.

Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt, dat nader onderzoek naar het werkingsmechanisme van toxische stoffen zeer gewenst is. Het betreft niet alleen theoretisch onderzoek (modelontwikkeling), maar ook experimentele validatie van de beschikbare of ontwikkelde modellen. Een concrete eerste stap is het ontwikkelen van een zogenaamde PBPK- (physiologically based pharmacokinetic) model voor kortdurende inhalatoire blootstelling aan systemisch of indirect werkende stoffen.

6 Literatuur

- [1] [AIHA, 1987]
AIHA ERPG Committee.
Emergency Response Planning Guidelines (ERPGs): Recommended Procedures and Documentation Format.
American Industrial Hygien Association, Akron, Ohio, USA, 1987.
- [2] [Alexeeff, 1989]
Alexeeff, G.V., M.J. Lipsett, K.W. Kizer.
Problems associated with the use of Immediately Dangerous to Life and Health (IDLH) values for estimating the hazard of chemical releases.
American Industrial Hygiene Association Journal 50, (1989) 598
- [3] [Anderson, 1985]
Anderson, E.L., M. Chu, M. Dourson.
Methodology for ranking the degree of hazard associated with exposure to carcinogens and other toxic chemicals.
US EPA, Washington, 1985.
- [4] [Anglen, 1981]
Anglen, D.M.
Sensory response of human subjects to chlorine in air.
Dissertation, University of Michigan, 1981.
- [5] [Barcroft, 1931]
Barcroft, J.
The toxicity of atmospheres containing hydrocyanic acid gas.
Journal Hygiene 31 (1931) 1-34.
- [6] [Barrow, 1977]
Barrow, C.S., Y. Alarie, J.C. Warrick and M.F. Stock.
Comparison of the sensory irritation response in mice to chlorine and hydrogen chloride.
Arch. of Environmental Health 32 (1977) 68-76.
- [7] [Baxter et al., 1989]
Baxter, P.J., P.C. Davies, V. Murray.
Medical planning for toxic releases into the community: the example of chlorine gas.
British Journal of Industrial Medicine, 46 (1989) 277.
- [8] [Bertozzi, 1989]
Bertozzi, P.A.
Industrial disasters and epidemiology.
Scandinavian Journal of Work and Environmental Health, 15 (1989) 85-100.

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

- [9] [De Boer et al., 1990]
J. de Boer, R.J.A. Goris, J.H. Bal (eds.).
Rampengeneeskunde - Medische en medisch-organisatorische aspecten bij rampen in Nederland.
Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Antwerpen, 1990.
- [10] [Bonsal, 1984]
Bonsal, J.L.
Survival without sequelae following exposure to 500 mg/m³ of hydrogen cyanide.
Human Toxicology 3 (1984) 57-60.
- [11] [Bos, 1992]
Bos, P.M.J., A. Zwart, P.G.J. Reuzel and P.C. Bragt.
Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk.
Critical Reviews in Toxicology, 21 (1992) 423-450.
- [12] [Van Dullemen, 1993]
Dullemen, S. van, en C. Zuur.
Inwendige besmetting en ICRP-60.
Nederlandse Vereniging voor stralingshygiëne, Maastricht, 1993, p. 225.
- [13] [ECETOC, 1991]
Emergency Exposure Indices for Industrial Chemicals.
ECETOC Technical Report No.43, Brussels, 1991.
- [14] [EnviroTips, 1984]
EnviroTIPS - Chlorine, 1984
Environmental Protection Service Canada Ottawa.
- [15] [Feron, 1989]
Feron, V.J. and R.A. Woutersen.
Role of tissue damage in nasal carcinogenesis.
In: Feron, V.J. and M.C. Bosland (eds.). *Nasal Carcinogenesis in Rodents: Relevance to human health risk*, Pudoc, Wageningen, 1989, 76-84.
- [16] [Gosselin, 1991]
Gosselin, R.E., R.P. Smith, H.C. Hodge.
Clinical Toxicology of Commercial Products.
Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1991 (5th edition).
- [17] [Grasso, 1991]
Grasso, P., Sharratt, M. and A.J. Cohen.
Role of persistent non-genotoxic tissue damage in rodent cancer and relevance to humans.
Annal. Rev. Pharmacology and Toxicology, 31 (1991) 253-287.
- [18] [Holness, 1989]
Holness, DL, Purdham, JT, Nethercott, JR
Acute and chronic respiratory effects of occupational exposure to ammonia.
American Industrial Hygiene Association Journal, 50 (1989) 646.

- [19] [Illing, 1989]
(bron/referentie onbekend)
- [20] [Kapeghian, 1982]
Kapeghian, JC, Mincer, HH, Jones, AB et al.
Acute inhalation toxicity of ammonia in mice.
Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 29 (1982) 371.
- [21] [Klaassen, 1986]
Klaassen, C.D., M.O. Amdur and J. Doull (eds.).
Casarett and Doull's Toxicology.
MacMillan Publishing Company, New York, 1986 (3rd ed.), p. 974.
- [22] [MAK, 1992a]
Chlor: Toxicologische-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werte.
Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1992.
- [23] [MAK, 1992b]
Cyanwasserstoff: Toxicologische-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werte.
Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1992.
- [24] [McNamara, 1976]
McNamara, B.P.
Estimates of the toxicity of hydrocyanic acid vapors in man.
Edgewood Arsenal Technical Report EB-TR-76023, Department of the Army, Edgewood Arsenal, Technical Support Directorate, Aberdeen, Proving Ground, Maryland, USA, 1976.
- [25] [Morgan, 1992]
Morgan, K.T., pers. comm.
- [26] [Notten, 1983]
Notten, WF.
Nieuwe opvattingen en uitgangspunten in verband met de begripsomschrijving en het vaststellen van MAC-waarden.
Actuele gezondheidkundige aspecten van de arbeid (Veiligheidssymposium), 10e I.A. Veiligheidssymposium, Houthalen/Helchteren, 1983
- [27] [Pedersen, 1989]
Pedersen, F, Selig, RS.
Predicting the consequences of short-term exposure to high concentrations of gaseous ammonia.
Journal of Hazardous Materials, 21 (1989) 143
- [28] [Plugge, 1979]
Plugge, H, Jaeger, RJ.
Acute inhalation toxicity of 2-chloro-1,3-butadiene (chloroprene): effects on liver and lung.
Toxicology and Applied Pharmacology, 50 (1979) 565

- [29] [Rangga, 1992]
Rangga-Tabbu, C, and S.D. Sleight.
Development of preneoplastic lesions in the liver but not in the nasal epithelium of rats initiated with N-nitrosodimethylamine or N-nitroso-pyrrolidine and promoted with polybrominated biphenyls.
Food and Cemical Toxicology, 30 (1992) 921-926.
- [30] [Sangster, 1988]
Sangster, B, and J. Meulenbelt.
Acute pumonary intoxication. Overview and practical guidelines.
Netherlands Journal of Medicine, 33 (1988) 91-100.
- [31] [Schmidt, 1992]
Schmidt, A.
Chlorine.
CEC Criteria Documents for Occupational Exposure Limit Values,
Commission for the European Communities, Health and Safety Directorate,
Luxemburg (in press).
- [32] [SEG, 1992]
Scientific expert group on occupational exposure limits, Report SEG/CDO/32
(1992)
- [33] [Steinhagen, 1982]
Steinhagen, WH, Swenberg, JA, Barrow, CS.
Acute inhalation toxicity and sensory irritation of dimethylamine.
American Industry Hygiene Association Journal, 43 (1982) 411.
- [34] [TLV, 1991]
Chlorine: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices.
American Conference of Industrial Hygienists, Cincinnati, 1991, 6th ed.
- [35] [TNO, 1990]
Methoden voor het bepalen van mogelijke schade aan mensen en goederen door het vrijkomen van gevaarlijke stoffen (CPR-16, 'Groene Boek').
DGA, Voorburg, 1990.
- [36] [Van der Torn, 1991]
P. van der Torn,
Health risk assessment of major accidents with toxic chemicals for disaster preparedness and response.
Dissertation, University of California, Los Angeles, 1991.
- [37] [Verhagen, 1992]
Verhagen, H., V.J. Feron, P.W. van Vliet, B.A.M. Staatsen en A.E.M. den Hollander.
Risk assessment of peak exposure to carcinogenic substances (concept-report).
TNO report V92.224; TNO Nutrition and Food Research, Zeist, June 1992.

- [38] [Weill, 1969]
Weill, H, R. George, M. Schwarz and M. Ziskind.
Late evaluation of pulmonary function after acute exposure to chlorine gas.
American Review of Respiratory Diseases, 99 (1969) 374.
- [39] [WHO, 1989]
Formaldehyde.
Environmental Health Criteria 89, World Health Organisation, Geneva, 1989.
- [40] [Withers, 1985a]
Withers, R.M.J. and F.P. Lees.
The assessment of major hazards: the lethal toxicity of chlorine. Part 1, Review of information on toxicity.
Journal of Hazardous Materials, 12 (1985) 231.
- [41] [Withers, 1985b]
Withers, R.M.J. and F.P. Lees.
The assessment of major hazards: the lethal toxicity of chlorine. Part 2, Model of toxicity to man.
Journal of Hazardous Materials, 12 (1985) 283
- [42] [Withers, 1987]
Withers, R.M.J. and F.P. Lees.
The assessment of major hazards: the lethal toxicity of chlorine. Part 3, Crosschecks from gas warfare.
Journal of Hazardous Materials, 15 (1987) 301.
- [43] [Zober, 1990]
Zober, A., P. Messener, P. Huber.
Thirty-four years mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident.
International Archives of Occupational and Environmental Health, 62 (1990) 139-157.
- [44] [Zwart, 1988]
Zwart, A. and R.A. Woutersen.
Acute inhalation toxicity of chlorine in rats and mice: time-concentration-mortality relationships and effects on respiration.
Journal of Hazardous Materials 9: 195-208 (1988)
- [45] [Zwart, 1992]
Zwart, A., J.H.E. Arts, W.F. ten Berge and L.M. Appelman.
Alternative acute inhalation toxicity testing by determination of the concentration-time-mortality relationship: Experimental comparison with standard LC₅₀ testing.
Regulatory Toxicology and Pharmacology 15 (1992) 278-290.

7 Begrippenlijst

acuut letsel	letsel dat optreedt binnen korte tijd na blootstelling (bijvoorbeeld 48 uur)
carcinogeen	kankerverwekkend
genotoxisch	aangrijpend op het DNA
inhalatoir	via de luchtwegen
inter-speciesvariatie	variatie in eigenschappen van de ene (dier)soort ten opzicht van de andere (dier)soort
intra-speciesvariatie	variatie in eigenschappen tussen individuen van dezelfde (dier)soort
irreversibel	onomkeerbaar
letaal	dodelijk
niet-neoplastisch	pathologische verandering waarvan vaststaat dat deze niet leidt tot kanker
oraal	via de mond
piekbelasting	eenmalige blootstelling die significant hoger is dan het 'normale' blootstellingsniveau
reversibel	omkeerbaar
stochastisch	door het toeval bepaald
triage	het indelen van ongevalsslachtoffers in letselcategorieën op grond van de ter plaatse gestelde diagnose

8 Verantwoording

Naam en adres van de opdrachtgever

Ministerie van Binnenlandse Zaken, Postbus 20011, 2500 EA 's-Gravenhage

Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Postbus 90804, 2509 LV
's-Gravenhage

Ministerie van Verkeer en Waterstaat, Postbus 20901, 2500 EX 's-Gravenhage

Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, Postbus
30945, 2500 GX 's-Gravenhage

Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, Postbus 5406, 2280 HK
Rijswijk

Namen en functies van de medewerkers

Drs. D. de Weger, wetenschappelijk medewerker (projectleider)

Namen van instellingen waaraan een deel van het onderzoek is uitbesteed

ITV - TNO, Afdeling Biologische Toxicologie, Zeist

Datum waarop, of tijdsbestek waarin, het onderzoek heeft plaatsgehad
januari 1992 - juni 1993

Ondertekening



D. de Weger
onderzoekleider

Goedgekeurd door



C.M. Pietersen
werkgroep­leider

Tabellen

In dit deel van het rapport worden de tabellen gegeven waarnaar wordt verwezen in hoofdstuk 3.

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

Tabel 1 Kenmerken per 4D-categorie van lokaal werkende, irriterende stoffen (voornamelijk hogere luchtwegen)

Cat.	Aangrijpingspunten; oorzaak	Symptomen mens	Parameters	
			mens	proefdier
D1	Prikkeling reukzin	Mogelijk verminderd reukvermogen	Reukvermogen	Ademhalingssnelheid; reukvermogen
D2	Prikkeling van bovenste luchtwegen en slijmvliezen van de ogen	Verminderd reukvermogen; licht hoesten; loopneus; 'rode ogen'; tranen	Uiterlijk slijmvliezen	Uiterlijk slijmvliezen; enzymconcentraties in longspoelvloeistof
D3	Beginnend en toenemend oedeem van strottenhoofd en longen	Zwaar hoesten; dyspnoe en speekselvloed	Longfunctie; bloedgassen	Longfunctie; bloedgassen; longpathologie
D4	Obstinerend oedeem strottenhoofd, luchtwegen en longen	Ernstige dyspnoe; stikken; cyanose; dood als niet snel wordt ingegrepen	Long- en hartfunctie	Long- en hartfunctie; longpathologie; pathologie van ademhalingssysteem

Tabel 2 Kenmerken per 4D-categorie van lokaal werkende, irriterende stoffen (ook diepere luchtwegen)

Cat.	Aangrijpingspunten; oorzaak	Symptomen mens	Parameters	
			mens	proefdier
D1	Prikkeling reukzin	Mogelijk verminderd reukvermogen	Reukvermogen; algemeen welbevinden	Reukvermogen; ademhalingssnelheid
D2	Prikkeling van bovenste luchtwegen en slijmvliezen van de ogen	Verlaagde ademfrequentie; licht hoesten; loopneus; 'rode ogen'; tranen; misselijkheid	Longfunctie; uiterlijk slijmvliezen	Longfunctie; uiterlijk slijmvliezen; enzymconcentraties in longspoelvloeistof
D3	Beginnend en toenemend oedeem van strottenhoofd en longen	Dyspnoe; speekselvloed; braken; zwaar hoesten; hoofdpijn; duizeligheid; algemene zwakte	Longfunctie; bloedgassen	Longfunctie; bloedgassen; pathologie ademhalings-systeem
D4	Obstinerend oedeem strottenhoofd, luchtwegen en longen	Stikken; pijn op de borst; angst; syncope; defecatie; ademstilstand; cyanosis; hersenbloeding; dood als niet snel wordt ingegrepen	Long- en hartfunctie; bloedgassen	Long- en hartfunctie; bloedgassen; pathologie ademhalingssysteem

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

Tabel 3 Kenmerken per 4D-categorie van lokaal werkende, irriterende stoffen met tevens een systemische werking

Cat.	Aangrijpingspunten; oorzaak	Symptomen mens	Parameters	
			mens	proefdier
D1	Geen	Mogelijk verminderd reukvermogen	Reukvermogen; algemeen welbevinden	Reukvermogen; ademhalingssnelheid
D2	Prikkeling van bovenste luchtwegen en slijmvliezen van de ogen	Licht hoesten; loopneus; 'rode ogen'; misselijkheid; draaiërig	Longfunctie	Longfunctie; enzymconcentraties in longspoelvoelstof; orgaanfunctie
D3	Beginnend en toenemend oedeem van strottenhoofd en longen	Dyspnoe; speekselvloed; sterk hoesten; braken; hoofdpijn; duizeligheid	Long- en hartfunctie	Longfunctie; bloedgassen; orgaanpathologie; orgaanfunctie
D4	Obstinerend oedeem strottenhoofd, luchtwegen en longen	Ernstige ademnood; cyanosis; pijn op de borst; stuip trekkingen; defecatie	Long- en hartfunctie	Long- en hartfunctie; orgaanpathologie

Tabel 4 Kenmerken per 4D-categorie van stoffen die voornamelijk op het centraal zenuwstelsel werken

Cat.	Aangrijpingspunten; oorzaak	Symptomen mens	Parameters	
			mens	proefdier
D1	Irritatie centraal zenuwstelsel	Lichte duizeligheid; misselijkheid; verward	Algemeen welbevinden	Functie zenuwstelsel (valproef)
D2	Beschadiging centraal zenuwstelsel	Ernstige duizeligheid; hoofdpijn; moeilijk zien; niet meer vast ter been	Functie zenuwstelsel (motorisch, gedrag, waarneming)	Functie zenuwstelsel (valproef, motoriek, gedrag)
D3	Toenemende beschadiging centraal zenuwstelsel	In de war; evenwichtstoornissen; duidelijke incoördinatie; snelle ademhaling; krampen; flauw vallen; gevoelloosheid in armen, handen, benen en voeten	Functie zenuwstelsel; longfunctie	Functie zenuwstelsel (motoriek, gedrag); longfunctie; pathologie van zenuwstelsel
D4	Ernstige beschadiging centraal zenuwstelsel	Hevig bibberen; spierslapte, bewusteloosheid; braken; buikpijn; defecatie; stuip trekkingen; ademstilstand, hartstilstand	Functie zenuwstelsel; long- en hartfunctie	Functie zenuwstelsel (motoriek, gedrag); long- en hartfunctie; pathologie van zenuwstelsel

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

Tabel 5 Kenmerken per 4D-categorie van stoffen die voornamelijk op één orgaan¹⁾ (uitgezonderd longen en hersenen) werken (Anderson, 1985)

Cat.	Aangrijpingspunten; oorzaak	Symptomen mens	Parameters	
			mens	proefdier
D1	Geen	Geen	Relevante biochemie (enzyminductie)	Relevante biochemie (enzyminductie)
D2	Reversibele focale schade aan het betreffende orgaan (hypertrofie; atrophy)	Veranderingen in orgaan-grootte; nog geen verminderde orgaanfunctie	Orgaanfunctie	Orgaanfunctie; orgaangewicht; orgaanpathologie
D3	Ernstige orgaanschade die veelal irreversibel is	Verminderde orgaanfunctie; algehele dysfunctie wanneer het een niet-vitaal orgaan betreft; symptomen passend bij dysfunctie betrokken orgaan	Orgaanfunctie	Orgaanfunctie; orgaanpathologie
D4	Verregaande destructie van betreffend orgaan	Algehele dysfunctie van orgaan; dood wanneer het een vitaal orgaan betreft (hart, lever, nier); symptomen passend bij volledig dysfunctie betrokken orgaan	Orgaanfunctie	Orgaanfunctie; orgaanpathologie

1) Bijvoorbeeld hart, lever, nier, pancreas, bloed

Tabel 6 Kenmerken per 4D-categorie van stoffen met een meer algemene werking: aniline

Cat.	Aangrijpingspunten; oorzaak	Symptomen mens	Parameters	
			mens	proefdier
D1	Licht algemeen dysfunctioneren	Blauw tot zwart worden van lippen; grijze huid	Uiterlijk (kleur) methemoglobine en Heinz bodies	Uiterlijk (slijmvliezen); functie zenuwstelsel; methemoglobine en Heinz bodies
D2	Algemeen dysfunctioneren	Misselijkheid; duizeligheid; hoofdpijn	Algemene inspectie; hartfunctie; methemoglobine en Heinz bodies	Hersen- en hartfunctie; methemoglobine en Heinz bodies
D3	Sterke vermindering van vitale functies (hart, hersenen, maagdarmkanaal)	Braken; incoördinatie; angst; verward; duizeligheid; hartritmestoringen	Algemene inspectie; hart- en hersenfunctie; methemoglobine en Heinz bodies	Hersen- en hartfunctie; hersen- en hartpathologie; methemoglobine en Heinz bodies
D4	Volledige dysfunctie van hart en hersenen	Shock, hartstilstand; collaps, dood	Hart- en hersenfunctie; methemoglobine en Heinz bodies	Hart- en hersenfunctie; hart- en hersenpathologie methemoglobine en Heinz bodies

Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen

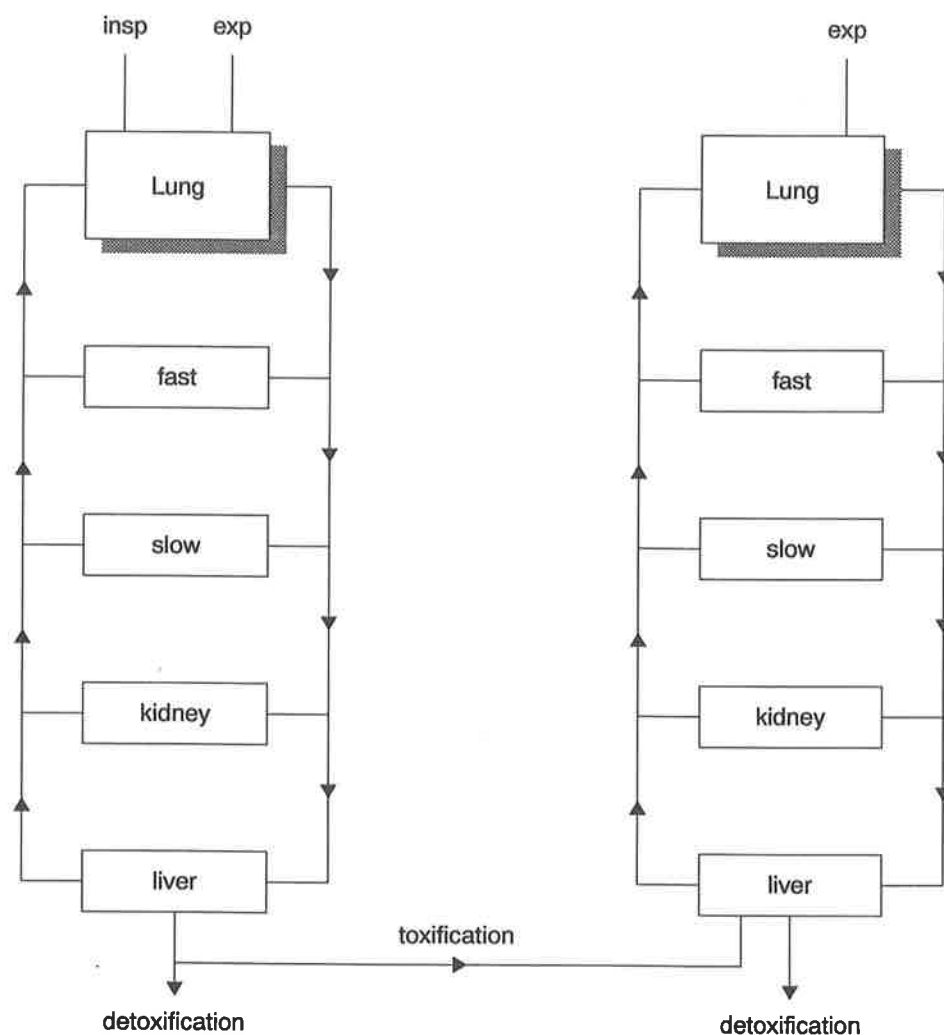
Tabel 7 Kenmerken per 4D-categorie van stoffen met een meer algemeen systemische werking: koolmonoxide; stikstofoxide

Cat.	Aangrijpingspunten; oorzaak	Symptomen mens	Parameters	
			mens	proefdier
D1	Zuurstofvoorziening weefsels licht verminderd	Geen	CO/NO-haemoglobine (0-10%)	CO/NO-haemoglobine (0-10%)
D2	Ernstige verstoring van de zuurstofvoorziening van de weefsels; licht verstoorde hersenfunctie	Ademnood bij matige inspanning; lichte tot matige hoofdpijn; misselijkheid; moeheid; verminderd gezichtvermogen	CO/NO-haemoglobine (10-40%)	CO/NO-haemoglobine (10-40%); longfunctie; ademhalingssnelheid
D3	Ernstige aantasting hersenfunctie; zeer slechte zuurstofvoorziening van de weefsels	Versnelde ademhaling; verward; hallucinaties; rode huidskleur; afwezigheid van reflexen; incontinentie; convulsies; bij niet ingrijpen volgt de dood	CO/NO-haemoglobine (40-80%)	CO/NO-haemoglobine (40-80%); longfunctie; ademhalingssnelheid; hersenfunctie (gedrag); hersenpathologie
D4	Algeheel zuurstoftekort met beschadiging van hersenen en dysfunctie van alle organen	Coma; vlakke ademhaling; ademstilstand; hartstilstand; dood	CO/NO-haemoglobine (> 80%)	CO/NO-haemoglobine (> 80%); hartfunctie; hersenpathologie

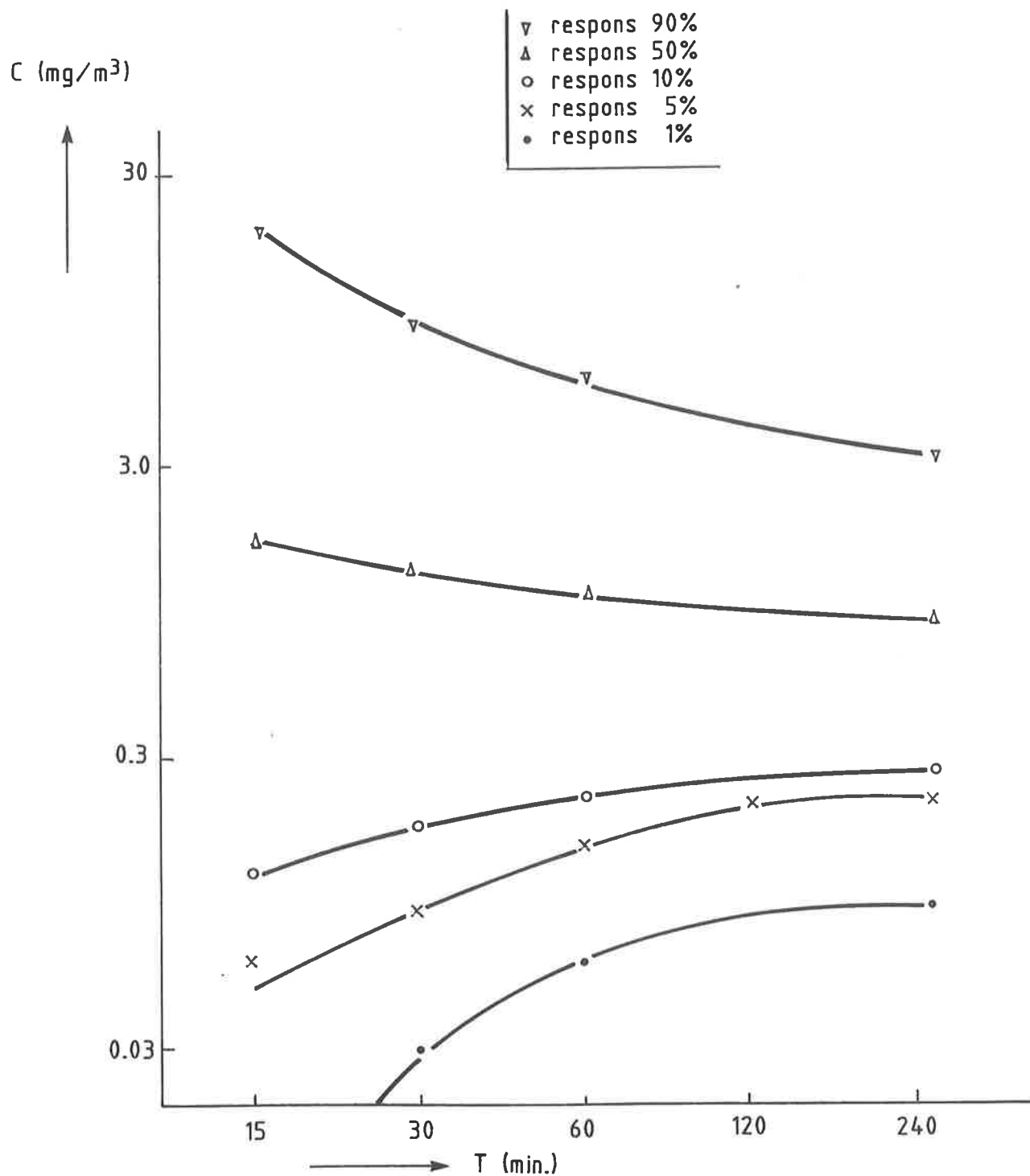
Tabel 8 Kenmerken per 4D-categorie van stoffen met een meer algemeen systemische werking: cyanides

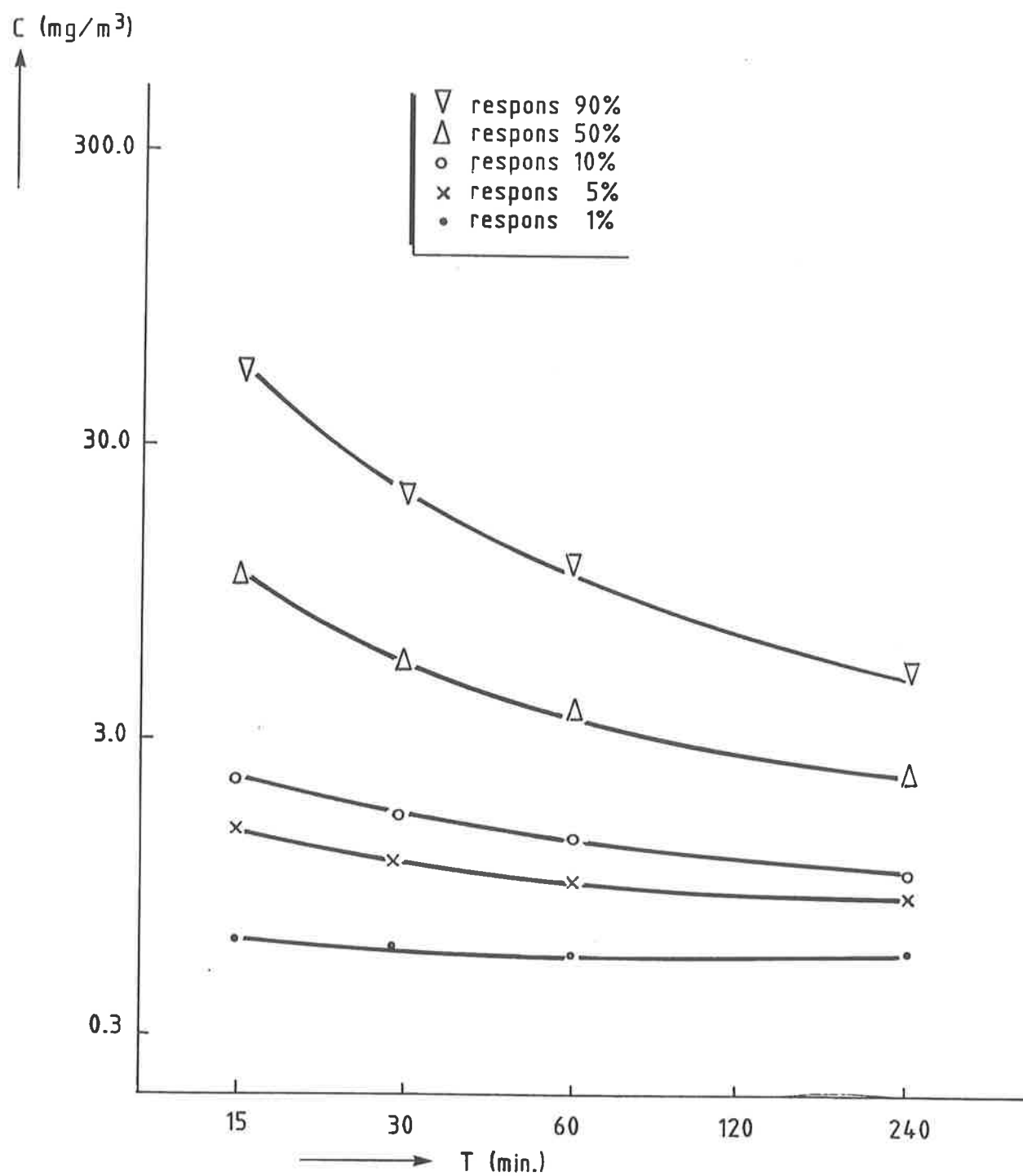
Cat.	Aangrijpingspunten; oorzaak	Symptomen mens	Parameters	
			mens	proefdier
D1	Licht verminderd cellulair zuurstofgebruik	Verminderd reukvermogen	Cytochroom oxydase activiteit; zuurstofgebruik van cellen	Cytochroom oxydase activiteit; zuurstofgebruik van cellen
D2	Matig verminderd cellulair zuurstofgebruik	Rode huidskleur; misselijkheid; verhoogde bloeddruk; lagere pols; afwijkende ademfrequentie	Hart- en longfunctie; oxyhemoglobinegehalte in veneus bloed	Ademhalingssnelheid; hart- en longfunctie; oxyhemoglobinegehalte in veneus bloed
D3	Sterk verminderd cellulair zuurstofgebruik	Verminderde ademfrequentie; hoofdpijn; speekselvloed; cyanose; zweten; verlammingen	Hart- en longfunctie; oxyhemoglobinegehalte in veneus bloed	Hart- en longfunctie; hart- en longpathologie; oxyhemoglobinegehalte in veneus bloed
D4	Nagenoeg geen cellulair zuurstofgebruik (volledige blokkade van het oxidatieve metabolisme in de cel)	Sterk verminderde ademfrequentie; bewusteloosheid; ademstilstand door algemene spierverslapping; hartstilstand; dood	Hart- en longfunctie oxyhemoglobinegehalte in veneus bloed	Hart- en longfunctie; hart- en longpathologie; oxyhemoglobinegehalte in veneus bloed

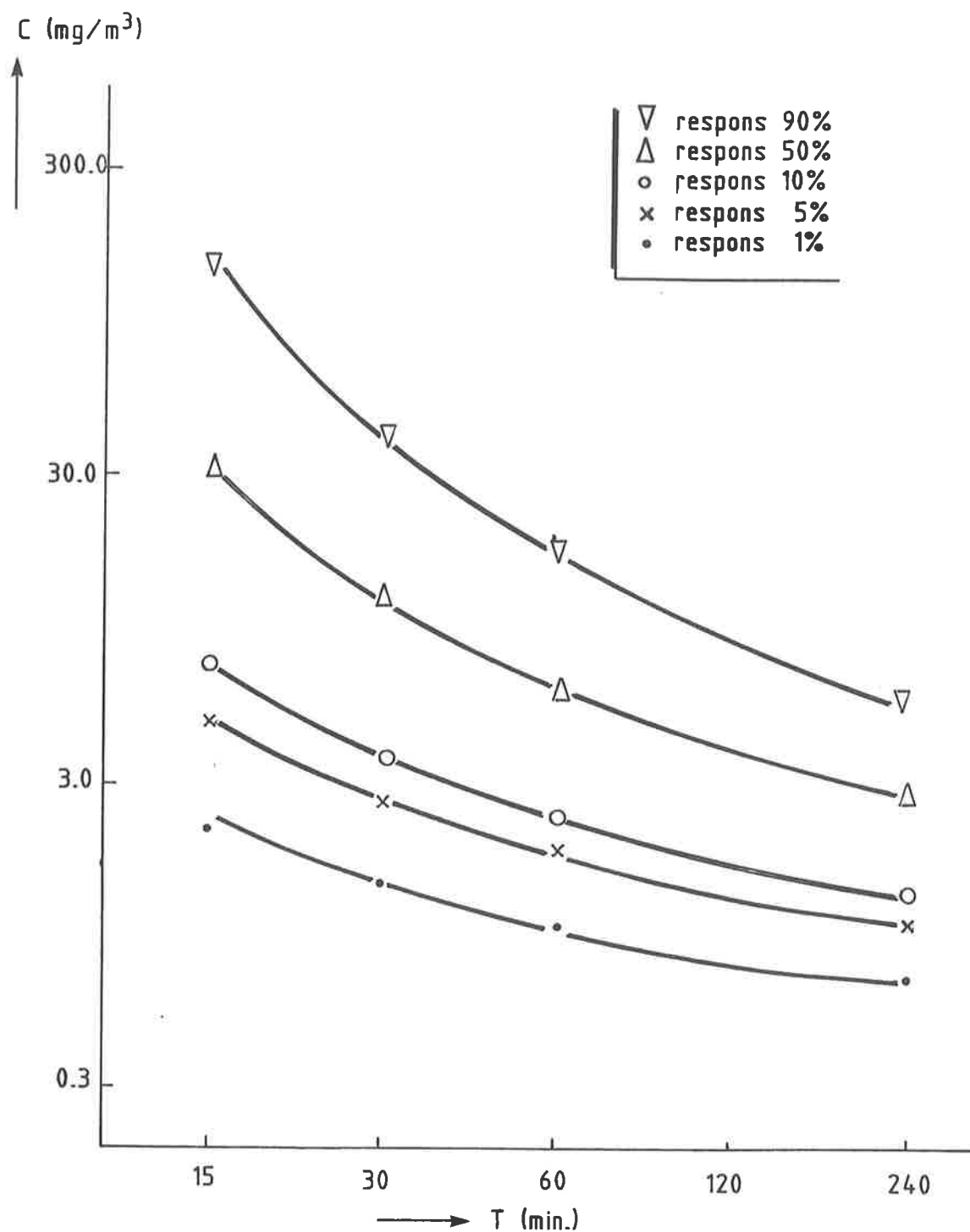
Figuren



Multiple loop PBPK-model. Linker loop beschrijft opname en distributie van de ingeademde stof. Rechter loop beschrijft de verdeling van de produkten van omzetting in de lever.







C (mg/m³)

10.000

5.000

2.000

1.000

500

5

10

30

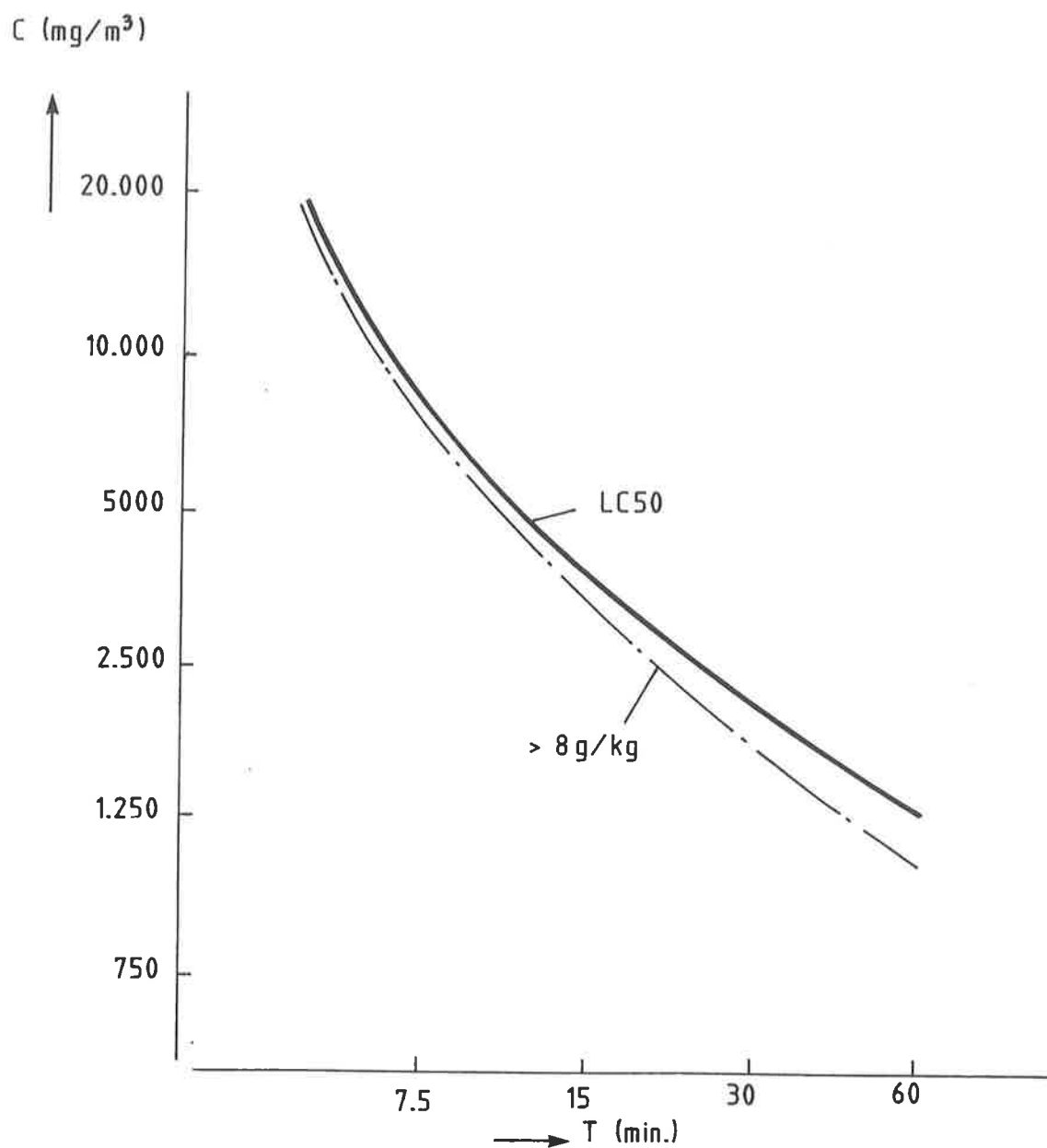
60

T (min.)

$$P = -16.7 + 1.33 \ln C - 4.31 \ln T + 1.01 \ln C \ln T$$

$$P = -5.7 - 8.42 \ln T + 1.53 \ln C \ln T$$

▽ LC 90
△ LC 50
• LC 1



Chloor - waarnemingen bij ratten [Zwart, 1988].

— = 50% mortaliteit; --- = relatief longgewicht 8 g/kg
(normaal ca. 5 g/kg) bij 50% van de overlevenden na 14 dagen
doservatie.

IMET - TNO

93 - 259

Fig. 6

