

Publicatiereeks Gevaarlijke Stoffen 1

**Deel 4:  
Schade door acute (inhalatoire)  
intoxicatie**

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties



Ministerie van Verkeer en Waterstaat

## VOORWOORD

Het doel van dit project was het opstellen van een herziene versie van het Hoofdstuk 'Schade door acute intoxicatie' in het Groene Boek (CPR, 1990). De wijzigingen dienen ook als basis voor herziening van het Paarse boek (CPR, 1999).

De opdracht die aan TNO is verstrekt betrof het opstellen van een herziene versie van genoemd hoofdstuk op basis van een memo 'Voorstel voor aanpassing Hfd. 5'

(16-11-96) en de notitie 'Achtergronden van probitrelaties voor acute toxiciteit' (RE

98-5). Door deze randvoorwaarden, en het feit dat de gehele methodiek van het Groene Boek (inclusief defaultwaarden en aannames) ter discussie is gesteld, is de herziening beperkt. Ook heeft dit geleid tot formulering van een vervolgproject.

De Werkgroep Acute Intoxicatie van de Commissie Preventie van Rampen (CPR), in de nabije toekomst Adviesraad Gevaarlijke Stoffen (AGS), heeft de bovengenoemde memo en notitie opgesteld en heeft de inhoud marginaal getoetst. Het project werd aangestuurd door R.O.M. van Loo en inhoudelijk begeleid door een drietal leden namens de werkgroep: W.F. ten Berge, M.T.M. van Raaij en P. van der Torn.

## SAMENVATTING

In het kader van het Schadeboek kunnen, op basis van acute inhalatoire toxiciteitsgegevens en gebruikmakend van de methodiek van probitrelaties, voor de mens toepasbare inhalatoire acute blootstellingsresponsrelaties voor sterfte worden vastgesteld ten behoeve van gebruik in risicoanalyses. De toxiciteitsgegevens die aan deze probitrelaties ten grondslag liggen, worden door meerdere doelgroepen en voor verschillende doeleinden gebruikt.

De toxiciteitsgegevens kunnen, in volgorde van voorkeur, variëren van toxiciteitsgegevens voor meerdere blootstellingsduren uit een experimentenreeks, voorkeurs-LC<sub>50</sub> waarden van SZW, tot interventiewaarden waarboven sterfte aan de orde is. Voor elk van deze drie categorieën is een methodiek voorhanden om probitrelaties vast te stellen.

Voor toxiciteitsgegevens voor meerdere blootstellingsduren uit een experimentenreeks, wordt een probitrelatie (voor de betreffende diersoort) in de vorm van  $Pr = a + b \ln(C^n t)$  afgeleid (met C is concentratie (in mg/m<sup>3</sup>, g/m<sup>3</sup> of ppm) en t is tijdsduur (in minuten)), waaruit de 30-min LC<sub>50</sub> dierwaarde wordt berekend. Gebruikmakend van een extrapolatiefactor wordt vervolgens de 30-min LC<sub>50</sub> mens bepaald. De waarde voor 'n' wordt overgenomen uit de dierexperimentele probit, en b wordt berekend met behulp van  $b = 2/n$ . Als n niet af te leiden is uit experimentele data dan geldt  $b=1$  en  $n=2$ . Vervolgens wordt a uitgerekend waarbij  $Pr=5$ , C= 30-min LC<sub>50</sub> mens en  $t = 30$  min; hiermee is de probitrelatie voor de mens afgeleid.

Voor voorkeurs-LC<sub>50</sub> waarden wordt uitgegaan van de waarden die SZW indertijd door TNO heeft laten opstellen voor de arbeidsveiligheidsrapporten. Indien nodig worden de LC<sub>50</sub> waarde omgerekend naar 30 min, uitgaande van de probitrelatie  $Pr = a + b \ln(C^n t)$  waarbij  $C^n t = \text{constant}$ . Indien n niet bekend is, wordt deze op 2 gesteld. Met behulp van een extrapolatiefactor wordt vervolgens de LC<sub>50</sub> mens berekend. Met de aldus bepaalde LC<sub>50</sub> waarde kan tenslotte 'a' worden berekend.

Naast de afleiding van humane probitrelaties uit dierexperimentele gegevens kunnen probitrelaties ook worden afgeleid uit interventiewaarden (zoals de LevensBedreigende Waarde; LBW-30 min) met defaultwaarden voor 'b' en 'n'. Vooralsnog wordt de LBW waarde geïnterpreteerd als LC<sub>01</sub>.

Wanneer een gebruiker meent een beter onderbouwde probitfunctie, op basis van voldoende toxiciteitsgegevens, te kunnen aanbieden, zal deze door een forum van deskundigen worden beoordeeld. De exacte procedure voor het vaststellen van humane probits voor letale letsels zal door de betrokken departementen worden vastgesteld.

Naast het afleiden van humane probitrelaties voor letale letsels is een eerste aanzet tot het afleiden van probitrelaties voor niet-letale effecten gegeven.

## INHOUD

1.	INLEIDING .....	5
2.	INVENTARISATIE/SELECTIE VAN TOXICITEITSGEGEVENS .....	7
2.1.	Algemeen.....	7
2.2.	Inventarisatie relevante gegevens .....	7
2.3.	Selectie van relevante waarden.....	8
3.	VASTSTELLEN VAN PROBITRELATIES.....	9
3.1.	Probit-analyse.....	9
3.2.	Uitgangspunten bij het vaststellen humane probitconstanten .....	10
3.2.1.	Intra- en interspeciesverschillen .....	10
3.2.2.	Concentratie en blootstellingstijd .....	11
3.2.3.	Lokaal en systemisch werkende stoffen.....	11
3.3.	Berekeningsmethode humane probitrelaties.....	12
3.3.1.	Toxiciteitsgegevens uit een experimentenreeks.....	12
3.3.2.	LC-waarden bij vaste tijdsduur.....	13
3.3.3.	Levensbedreigende waarden.....	13
3.4.	Voorkeursvolgorde voor letaliteitswaarden.....	13
3.5.	Aanvullend onderzoek.....	14
4.	BESCHIKBARE PROBITRELATIES.....	15
4.1.	Stoffen waarvoor een probitrelatie is vastgesteld.....	15
4.2.	Stoffen waarvoor een probitrelatie in discussie is .....	15
4.2.1.	Stoffen in behandeling voor vaststelling.....	15
4.2.2.	Stoffen waarvoor een probitrelatie kan worden voorgesteld op basis van defaultwaarden.....	16
5.	NIET-LETALE LETSELS.....	17
6.	DISCUSSIE EN CONCLUSIES.....	19
	LITERATUUR.....	21
	Bijlage 1 - Verklaring van begrippen en afkortingen .....	29
	Bijlage 2 – Vaststellen van de extrapolatiefactor ( $f_d$ ) voor lokaal en systemisch werkende stoffen (onverkort, behoudens enkele fouten, overgenomen uit de vorige editie van het Groene Boek (CPR, 1990).....	31
	Bijlage 3 - Procedure om te komen tot een probitrelatie van een gevaarlijke stof .....	35
	Bijlage 4 - Protocol voor het toetsen van literatuurgegevens of het genereren van onderzoeksgegevens ter bepaling van probitrelatie.....	37

## FIGUREN

Figuur 1 – Effect van de probittransformatie

Figuur 2 – De invloed van extrapolatiefactoren op de probitlijn

Figuur 3 – Berekeningsmethoden probitconstanten bij voorkeurs-LC<sub>50</sub> waarden

## TABELLEN

Tabel 1 – Verband tussen percentages en probits

Tabel 2 – Vastgestelde humane probitconstanten voor letaliteit en 30-min LC<sub>50</sub> waarden

Tabel 3 – Voorgestelde probitconstanten

Tabel 4 – Letselcategorisering volgens ECETOC

## 1. INLEIDING

Voor u ligt de tweede editie van Hoofdstuk 4 van het 'Groene Boek' getiteld: Schade door acute intoxicatie. In dit hoofdstuk van het Schadeboek wordt schade beschouwd aan mensen ten gevolge van blootstelling aan een toxische stof. Hierbij kan onderscheid worden gemaakt naar blootstellingswijze en blootstellingsduur. Onder blootstellingswijze wordt de manier verstaan waarop een individu met de toxische stof in contact komt. Zo wordt onderscheid gemaakt tussen blootstelling via het spijsverteringskanaal (oraal), via de ademhalingswegen (inhalatoir), via de huid (dermaal), etc. Bij de blootstellingsduur worden chronische en acute blootstelling onderscheiden. Chronische blootstelling strekt zich uit over een periode van dagen tot jaren, terwijl bij acute blootstelling de tijd minuten tot enkele uren (max. 24 uur) bedraagt. Ook speelt de concentratie van de stof waaraan een individu wordt blootgesteld een rol. Tevens is de toxiciteit van de stof van belang. Deze uit zich in het letsel dat een bepaalde blootstelling tot gevolg heeft. In dit hoofdstuk richten we ons voornamelijk op letaal (dodelijk) letsel en wel speciaal op de gevolgen op de korte termijn van het vrijkomen van toxische gassen en/of dampen. De intoxicatie vindt dan plaats door inademing van de vrijgekomen stof. Het gaat hier dus om acute inhalatoire intoxicatie met als gevolg directe sterfte. Het gaat niet om indirecte sterfte bijvoorbeeld als gevolg van verminderd vluchtvermogen. Ook gaat het niet om secundaire sterfte zoals bijvoorbeeld sterfte ten gevolge van valletsel.

Het vrijkomen van een toxische stof betekent een potentiële dreiging voor de omgeving wanneer een bepaald aantal mensen de gevolgen van de toxische werking zal ondervinden. Voor veel van de hier beschouwde stoffen geldt, dat de hoeveelheid die bij een ontsnapping gevaar oplevert voor mensen zodanig is, dat alleen stoffen die in relatief grote hoeveelheden worden opgeslagen en/of getransporteerd, van belang zijn. In de praktijk komt dit neer op stoffen die in de industrie gebruikt worden.

De doelstellingen van een schadeboek vereisen een methode waarmee sterfte bij de mens ingeval van calamiteiten zo goed mogelijk kan worden geschat. In de eerste versie van het Groene Boek (CPR, 1990) zijn hiertoe voor 22 gevaarlijke stoffen concentratie-tijd-sterfte-respons relaties in de vorm van probitrelaties (zie Hoofdstuk 3) vastgesteld. Deze stoffen werden geselecteerd enerzijds op grond van indicaties omtrent bij de industrie opgeslagen en gebruikte hoeveelheden, anderzijds op basis van gegevens met betrekking tot de vluchtigheid (maat voor mogelijke verspreiding in de atmosfeer) en de toxiciteit. Daarnaast is in de eerste versie een methodiek neergelegd om aanvullend probitrelaties af te leiden.

Vervolgens is een aantal probitrelaties afgeleid door opstellers van veiligheidsrapportages (VR)<sup>1</sup>. De kwaliteit van onderbouwing van de aanvullende probitrelaties varieert sterk. Ook blijken er voor sommige stoffen meerdere (in een enkel geval zelfs acht verschillende) probitrelaties door het bevoegd gezag te zijn aanvaard.

De toxiciteitsgegevens die aan probitrelaties ten grondslag liggen, worden door meerdere doelgroepen en voor verschillende doeleinden gebruikt, zoals voor veiligheidsrapportage (VR)<sup>2</sup> en rampbestrijdingsplannen (RB). De wijze van omgaan met de toxiciteitsgegevens verschilt aanzienlijk voor VR en RB. Desalniettemin is het zinvol om uit te kunnen gaan van een geïntegreerd gegevensbestand.

Voor VR's wordt gewerkt met probitrelaties voor letale concentraties(s) van een stof. Om een probitrelatie te kunnen afleiden, zijn toxiciteitsgegevens voor meerdere blootstellingsduren (t) uit een

---

<sup>1</sup> Voor een verklaring van begrippen en afkortingen zie bijlage 1.

<sup>2</sup> In het Veiligheidsrapport (VR) zijn arbeidsveiligheid (AVR) en externe veiligheid (EVR) geïntegreerd. De voormalige AVR lijst wordt niet meer herzien.

experiment(enreeks) nodig  $[f(C,t)]$ . Bij ontbreken van voldoende gegevens wordt via vaste rekenregels een probitrelatie afgeleid. Een tweede keuze is het werken met een grenswaarde. De grenswaarde is een hoeveelheid die wordt afgeleid van een voorkeurs- $LC_{50}$ . Om voorkeurswaarden voor een  $LC_{50}$  af te leiden zijn dierexperimenten uitgevoerd.

Voor RB's wordt gewerkt met interventiewaarden waarboven voorlichting, alarmering, respectievelijk sterfte aan de orde is. Op basis van deze waarden kan voorlichting c.q. alarmering of andere acties worden ondernomen. Deze 'drempel'waarden worden afgeleid op grond van meningen van deskundigen omtrent de integrale gegevensbasis. Ook bij een beperkte gegevensbasis worden interventiewaarden afgeleid als dit voor de betreffende stof relevant wordt geacht.

In de huidige versie van het Hoofdstuk wordt het vaststellen van probitrelaties uitgewerkt en uitgebreid naar de laatste inzichten om meer eenheid in het vaststellen van deze probitrelaties te verkrijgen. De stand van kennis met betrekking tot de interventiewaarden voor RB is dermate gevorderd dat deze mede een basis voor probitrelaties kunnen vormen.

In hoofdstuk 2 worden aanwijzingen gegeven voor de inventarisatie en selectie van toxiciteitsgegevens die gebruikt kunnen worden voor het vaststellen van probitrelaties voor het schatten van de acute inhalatoire toxiciteit voor de mens. In hoofdstuk 3 wordt beschreven hoe probitrelaties kunnen worden afgeleid, terwijl in hoofdstuk 4 wordt ingegaan op de beschikbare probitrelaties. In bijlage 3 is de procedure opgenomen om te komen tot een probitrelatie van een gevaarlijke stof. In hoofdstuk 5 wordt aandacht besteed aan het afleiden van probits voor niet-letale letsels en volgen in hoofdstuk 6 de discussie en conclusies.

## **2. INVENTARISATIE/SELECTIE VAN TOXICITEITSGEGEVENS**

### **2.1. Algemeen**

Bij letaliteit ten gevolge van inhalatoire blootstelling worden twee soorten toxiciteitsgegevens onderscheiden:

LC-waarde. Een LC-waarde is die concentratie, gegeven een tijdsduur, waarbij een bepaald percentage blootgestelden letaal letsel oploopt. Het letsel-percentage wordt als index vermeld.

Concentratie-tijd-respons-relatie voor sterfte. Dit betreft toxiciteitsgegevens voor meerdere blootstellingsduren ( $t$ ) uit een experiment(enreeks)  $[f(C,t)]$ . In feite is dit een kwetsbaarheidsmodel die het responspercentage (of een daarvan afgeleide grootte, de probit) weergeeft als functie van de concentratie en de blootstellingstijd.

### **2.2. Inventarisatie relevante gegevens**

Voor veel stoffen zijn nauwelijks (relevante) gegevens voorhanden. Voor stoffen waar wel voldoende gegevens voorhanden zijn, is de waarde van de diverse onderzoeken en van de gegevens een punt van zorg. De dierexperimentele gegevens die ten grondslag kunnen liggen aan probitrelaties dienen alle op uniforme wijze te worden beoordeeld of gegenereerd. Dit kan alleen met een hoge mate van standaardisering en protocollering. Hiervoor heeft de werkgroep acute toxiciteit een beoordelingsprotocol opgesteld, zie bijlage 3 (Arts et al., 1999).

Een gerelateerd punt van zorg is de slechte kwaliteit van de meeste databanken (zoals RTECS) betreffende (acute) toxiciteit. Slechts weinig databanken hebben een geëvalueerd gegevensbestand.

Niet alle toxiciteitsgegevens zijn even relevant voor inhalatoire letaliteit. LD50 waarden zijn in het algemeen niet bruikbaar.<sup>3</sup> Het is noodzaak te kunnen beschikken over toxiciteitsgegevens afkomstig van gepubliceerd dierexperimenteel onderzoek (primaire literatuur). LC<sub>10</sub> waarden zijn niet aanvaardbaar, aangezien dit 1-100% sterfte kan betekenen.

Bij de beschrijving van de resultaten van dierexperimenteel onderzoek worden de volgende data per species getoetst: concentratie, blootstellingsduur, en de letaliteit (per sekse, indien gegeven). Op basis van de beschikbare gegevens en de genoemde criteria (zie 3.2) worden de studies ingedeeld in goed bruikbaar, voorwaardelijk bruikbaar of niet bruikbaar voor het afleiden van een probitrelatie voor sterfte na acute blootstelling bij de mens.

---

<sup>3</sup> Toxische effecten zijn naar aard en ernst sterk afhankelijk van de blootstellingsroute. Waarden die zijn afgeleid voor orale toediening, zoals de LD50 waarden, kunnen o.h.a. niet worden gebruikt om waarden af te leiden voor blootstelling via de luchtwegen, zoals LC50 waarden. LD50 waarden hebben alleen enige relevantie bij (systemische) effecten die onafhankelijk van de blootstellingsroute optreden. Althans kan men er dan van uitgaan dat de aard van de letale effecten dezelfde is. Wel dient er een dosisconversie plaats te vinden, waarbij de hoogte van de inwendige belasting als uitgangspunt voor de vergelijking dient.

### 2.3. Selectie van relevante waarden

Zoals aangegeven verdienen gegevens uit primaire bronnen de voorkeur. Naast gegevens uit gepubliceerde dierexperimentele studies, zoals LC<sub>50</sub> waarden, kunnen dit ook geëvalueerde waarden uit de Interventiewaardenlijst Gevaarlijke Stoffen (IGS; Ruijten et al., 2000) zijn. Dit is een in Nederland aanvaarde lijst van ongeveer 300 stoffen waarvoor drie interventiewaarden zijn afgeleid: de voorlichtingsrichtwaarde (VRW), de alarmeringsgrenswaarde (AGW) en de levensbedreigende waarde (LBW).<sup>4</sup> De laatstgenoemde waarde kan worden gebruikt voor de afleiding van een probitrelatie voor sterfte door de LBW te relateren aan een lage respons voor sterfte (1%). Evenzo kunnen hiervoor de ERPG-3 (Emergency Response Planning Guidelines) en de AEGL-3 (Acute Emergency Guideline levels) waarden worden gebruikt, want die zijn min of meer vergelijkbaar met de LBW. De ERPG en AEGL waarden zijn of worden meegenomen bij het vaststellen van de LBW.

In het kader van het Veiligheidsrapport (VR) wordt gebruik gemaakt van onderzoek naar letaal letsel met proefdieren, waaruit een LC<sub>50</sub> (centraal ankerpunt voor probitrelatie met de grootste betrouwbaarheid) afgeleid kan worden. Uit deze informatie kan zo nauwkeurig mogelijk sterfte bij een calamiteit voorspeld worden.

In het kader van rampenbestrijding (RB) wil men letale effecten voorkómen. Men is dan geïnteresseerd in een grenswaarde waarbeneden geen levensgevaar aanwezig is (LBW). Ook wordt gebruik gemaakt van meningen van deskundigen.

Voor de afleiding van een probitrelatie in het kader van het VR wordt dus bij voorkeur gebruik gemaakt van dierexperimenteel acuut inhalatietoxiciteitsonderzoek waarbij zowel de concentratie als de blootstellingsduur gevarieerd worden. Als er geen dierexperimenteel onderzoek beschikbaar is kan uit de LBW een probitrelatie afgeleid worden voor die stoffen, die bij plotseling vrijkomen ernstige schade aan de gezondheid van de bevolking kunnen toebrengen.

Voor overige stoffen kan gebruik worden gemaakt van de RIVM-database (SERIDA)<sup>5</sup>. Dit is een bestand waarin voor circa 700 relevante stoffen toxiciteitsgegevens opgenomen zullen worden. Het stoffenbestand wordt gevuld vanuit digitale gegevensbanken (voornamelijk RTECS), bestaande handboeken en EU, EPA en WHO publicaties. SERIDA is een makkelijk toegankelijke bron voor een eerste stap naar relevante informatie maar dit laat onverlet dat uitgegaan moet worden van primaire literatuur voor het vaststellen van probitrelaties.

Als laatste zij wellicht ten overvloede vermeld dat dierexperimentele studies met afwijkende toxiciteitsmechanismen of waarin extreme (on)gevoeligheid blijkt, dienen te worden uitgesloten.

---

<sup>4</sup> De keuze van interventiewaarden wordt gerekend tot de competentie van de opstellers van de IGS lijst en toetsing heeft plaatsgevonden door een landelijke klankbordgroep met vertegenwoordigers van VROM, RIVM, BiZa, TNO, NVIC, GR, GG&GD A'dam en Industrie.

<sup>5</sup> Gegevens over SERIDA kunnen worden gevonden onder [www.RIVM.nl](http://www.RIVM.nl)



### 3. VASTSTELLEN VAN PROBITRELATIES

Door het veelal ontbreken van voor de mens relevante acute toxiciteitsgegevens, lijkt een algemeen rekenmodel dat het mogelijk maakt het percentage slachtoffers in bepaalde ongevalssituaties te bepalen, op basis van de huidige toxicologische kennis niet realiseerbaar. Gezien de behoefte aan een dergelijk rekenmodel gaat de voorkeur uit naar een 'standaardafleiding' op een consistente en transparante manier, aangezien dit de eenduidigheid van het vaststellen ten goede komt en interpretatieverschillen voorkomt. Om acute inhalatoire schade bij mensen te kunnen voorspellen, in dit geval sterfterisico, dient een methode te worden gekozen c.q. ontwikkeld. Hiervoor is de methode 'probit-analyse' gekozen.

Een concentratie-effect-relatie geeft het verband weer tussen de concentratie en de ernst van een bepaald type letsel terwijl in een concentraties-respons-relatie de concentratie wordt gerelateerd aan de effect-incidentie. Het begrip respons wordt gedefinieerd als de fractie van de blootgestelde populatie die het betreffende effect vertoont (effect-incidentie).

In bijlage 3 is de procedure opgenomen om te komen tot een probitrelatie van een gevaarlijke stof.

#### 3.1. Probit-analyse

In tegenstelling tot bijvoorbeeld één LC-waarde, die slechts één combinatie van concentratie, blootstellingstijd en respons geeft kan met een probitrelatie voor elke stof voor iedere willekeurige concentratie het verband tussen respons en dosis (functie van concentratie en blootstellingstijd) worden bepaald. Tevens wordt bij een probitrelatie aangegeven hoe de bijdragen van concentratie en tijd zich ten opzichte van elkaar verhouden.

De probitrelatie (of probitfunctie) in de meest elementaire vorm is:

$$Pr = a + b_1 \ln C + b_2 \ln t \quad (5.1)$$

met C = concentratie (in ppm, mg/m<sup>3</sup> of g/m<sup>3</sup>), t = tijdsduur (in min), en waarbij Pr<sup>6</sup> een grootheid is, die via een statistische transformatie samenhangt met de responsfractie R volgens:

$$R = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{Pr-5} \exp(-\frac{1}{2}u^2) du \quad (5.2)$$

Een grafische weergave van de relatie tussen ln C en het responspercentage resp. de probit toont duidelijk het verschil. In Figuur 1 is links het responspercentage en rechts de probit lineair uitgezet; de S-vormige curve hoort bij de linker-as en de rechte lijn bij de rechter-as. Probittransformatie dient in feite om een cumulatieve lognormale curve als een rechte lijn weer te kunnen geven. Aangezien veel toxische effecten biologische fenomenen zijn, die bijna uitsluitend lognormaal zijn verdeeld, is gekozen voor de methodiek van probitrelaties zoals beschreven door Finney (1971). In het geval van specifieke risicogroepen kan niet zondermeer worden uitgegaan van de lognormaal verdeling. De gevoeligheid

<sup>6</sup> In de bovenlimiet van de integraal is Pr-5 gekozen in plaats van Pr om negatieve waarden van de probit te vermijden bij praktisch voorkomende responspercentages. Hiervoor is indertijd gekozen omdat het makkelijker was om niet met negatieve getallen te hoeven rekenen.

van angina pectoris patiënten voor koolmonoxide ligt bijvoorbeeld meer dan een orde van grootte boven die van normaal gevoelige personen (NAC/AEGL 2000) Het responsbereik moet in die gevallen apart geëvalueerd worden. Hiervoor is geen standaardmethode beschikbaar.

In de praktijk wordt voor de conversie van percentages naar respons of vice versa gebruik gemaakt van Tabel 1.

In plaats van vgl. 5.1 wordt meestal gebruik gemaakt van vgl. 5.3; hierbij is  $b = b_2$  en  $n = b_1/b_2$

$$Pr = a + b \ln(C^n t). \quad (5.3)$$

### 3.2.           Uitgangspunten bij het vaststellen humane probitconstanten

Om een zo verantwoord mogelijke schatting van humane probitconstanten te maken worden de volgende uitgangspunten gehanteerd.

#### 3.2.1.           Intra- en interspeciesverschillen

Responsverschillen binnen één diersoort (intraspecies) zijn het gevolg van variaties in de kwetsbaarheid van individuen. Deze variatie komt tot uiting in de steilheid van de probitfunctie; hoe steiler hoe minder variatie. Een maat voor de steilheid van de probitfunctie is de verhouding van de doses ( $C^n t$ ) behorende bij responspercentages van bijvoorbeeld 99% en 1%. Deze verhouding is:

$$D_{99} = \exp [ (Pr_{99} - Pr_{01}) / b]$$

$D_{01}$

$$C_{99} = \exp [ (Pr_{99} - Pr_{01}) / (n*b)]$$

$C_{01}$

Voor grotere  $b$  wordt de verhouding kleiner. Voor 22 stoffen is er een waarde van  $b$  bekend; deze blijkt te variëren van 0.33 tot 11.4 (CPR, 1990).

Bij een vast gekozen  $b$  (zoals in de eerste versie van het Groene Boek, waarbij als defaultwaarde  $b=1$  werd gekozen) zal de gevoeligheidsspreiding sterk afhangen van de waarde van  $n$ . Bij grote  $n$  is de spreiding klein, bij kleine  $n$  is de spreiding groot. Aangezien dit verband niet logisch werd geacht, is gekozen voor een probitfunctie met een van  $n$  onafhankelijke gevoeligheidsspreiding. Dit kan wanneer het product  $b \times n$  constant wordt gehouden. Op basis van gepubliceerde en op dierexperimenten betrekking hebbende probitrelaties is geconcludeerd dat  $b \times n = 2$  een goed bruikbaar resultaat oplevert (ten Berge, 1993). Feitelijk betekent  $b \times n = 2$  dat het responsbereik (P1-P99) wordt gefixeerd op ongeveer een factor 10.

Daarnaast kunnen verschillen in respons tussen de diverse diersoorten (interspeciesverschillen) een rol spelen. Dit verschil in gevoeligheid is te vertalen als een factor die de concentratie  $C$  (of de blootstellingstijd) beïnvloedt. Gekozen is om deze factor rekenkundig altijd in de term  $a$  onder te

brengen. Dat betekent dat een verschil in gevoeligheid tussen mens en dier niet van invloed is op  $b$  (en dus ook niet op  $n$ ) maar alleen op  $a$ , ofwel het intercept.

Grafisch kan dit als volgt worden weergegeven (Figuur 2): intraspecies-extrapolatie (grotere variatie in gevoeligheid binnen diersoorten) wijzigt de helling van de lijn  $Pr = a + b \ln(C^n t)$  in een vlakkere lijn. Interspecies-extrapolatie (hogere gevoeligheid van de mens) verschuift de lijn vervolgens op de x-as naar links. Opgemerkt dient te worden dat een verschuiving van de lijn het intercept beïnvloedt. Bij het vlakker worden van de lijn is het zogenaamde ankerpunt derhalve van belang.

Een rechte lijn wordt gedefinieerd door (minimaal) twee punten dan wel door een punt en een hellingshoek. In de toxicologie zijn de onzekerheden meestal te groot om een concentratie-tijd-responsrelatie voor sterfte op twee punten (of een punt en een hellingshoek) te kunnen baseren en is het gebruikelijk om een standaard-defaultwaarde voor de hellingshoek aan te houden. Dit heeft als consequentie dat een probitrelatie op slechts één punt wordt gebaseerd, hetgeen de gevoeligheid voor foutieve inschattingen groot maakt. De nauwkeurigheid kan worden verbeterd door een gedegen experimentele basis te creëren. Dit geldt ook voor afwijkingen ten opzichte van de default-hellingshoek. Echter, de consequenties van afwijkingen in de hellingshoek zijn tevens afhankelijk van de positie van het ankerpunt op de curve. De voorkeur gaat daarom uit naar een centraal in plaats van een extreem ankerpunt.

Als gekozen wordt voor de concentratie die 50% sterfte veroorzaakt, dan betekent dit een keuze voor het ankerpunt waarbij  $Pr=5$ . Een voordeel van het gebruik van het 50% sterfepunt is dat deze statistisch het meest betrouwbaar is (Zwart et al., 1990).

### 3.2.2. Concentratie en blootstellingstijd

De relatieve bijdrage van concentratie en blootstellingstijd aan het toxische effect is niet gelijk voor alle stoffen, hetgeen gevolgen heeft voor de factor  $n$  in de probitfunctie, i.e. de verhouding tussen concentratie en tijd. Over de variatie van  $n$  tussen en binnen species is tot nog toe weinig bekend; daarom wordt er vanuit gegaan dat de  $n$  voor zover die voor dieren bekend is ook op mensen van toepassing is.

### 3.2.3. Lokaal en systemisch werkende stoffen

Stoffen die de luchtwegen binnendringen kunnen worden onderscheiden in lokaal werkende stoffen en systemisch werkende stoffen. Lokaal werkende stoffen oefenen hun werking uit op het orgaan waardoor ze worden opgenomen; in dit geval een schadelijke werking op de luchtwegen. Systemisch werkende stoffen worden door de longen opgenomen en via het bloed getransporteerd, waarna ze elders in het lichaam hun effect hebben. Hierbij wordt een grote rol gespeeld door farmacokinetiek en farmacodynamiek, die sterk species-afhankelijk kunnen zijn.

In de vorige editie van het Groene Boek is uitgebreid ingegaan op deze twee typen stoffen en is voor beide voor een aantal diersoorten een extrapolatiefactor bepaald. De uitwerking van deze bepaling is opgenomen in Bijlage 2.

### 3.3. Berekeningsmethode humane probitrelaties

Zoals hiervoor aangegeven kunnen de toxiciteitsgegevens, waarop humane probitrelaties zijn gebaseerd, variëren van toxiciteitsgegevens voor meerdere blootstellingsduren uit een experimentenreeks, voorkeurs-  $LC_{50}$  waarden, tot interventiewaarden waarboven sterfte aan de orde is. Voor elk van deze drie categorieën is een methodiek voorhanden om probitrelaties vast te stellen.

#### 3.3.1. Toxiciteitsgegevens uit een experimentenreeks

Er is een protocol (zie bijlage 4) geschreven (Arts et al., 1999) waarin criteria worden aangereikt om te beoordelen of een studie adequaat is uitgevoerd. Vooralnog wordt geen uitspraak gedaan over de voorkeuren voor diersoorten (hiërarchische reeks, selectie, of alles middelen). In de vorige versie van het Groene Boek is, wanneer er gegevens van meerdere relevante diersoorten bekend waren, de humane  $LC_{50}$  gelijk gesteld aan 2 maal het gemiddelde van de gecorrigeerde dierwaarden. Deze methode wordt vooralnog gehandhaafd maar wordt nader onderzocht.

Op basis van een geschikte dierexperimentele studie waarbij meerdere blootstellingsconcentraties en blootstellingstijden zijn gehanteerd, wordt allereerst een probitrelatie vastgesteld voor de geteste diersoort.

Met gebruik van een computerprogramma ('Doseresp'; ten Berge, 2001) wordt de probitrelatie op basis van dierexperimentele gegevens vastgesteld. Hieruit wordt de 30-min  $LC_{50}$  waarde voor de betreffende diersoort berekend. Bij de berekening van de  $LC_{50}$  waarde voor de mens is uitgegaan van deze berekende  $LC_{50}$  (dier)waarde, waarna extrapolatie plaatsvindt met behulp van een omrekeningsfactor. Deze factor is enerzijds voor lokaal en anderzijds voor systemisch werkende stoffen geschat.

De methodiek waarmee de probitconstanten worden berekend, gebaseerd op  $Pr = a + b \ln(C^n t)$  gaat uit van de  $LC_{50}$  waarde, omdat deze waarde statistisch de grootste betrouwbaarheid heeft. De 'n' wordt overgenomen uit de (dier) experimentele probit. Door vervolgens voor  $b \times n = 2$  te kiezen wordt een praktische aanname gedaan, die recht doet aan de spreiding in kwetsbaarheid van de mogelijk bij een calamiteit blootgestelde bevolking. Probitconstante a wordt vervolgens berekend uitgaande van de geëxtrapolerde  $LC_{50}$  (mens), een probitwaarde van 5 (50% sterfte) en een  $b = 2/n$ .

Voor het berekenen van de humane probitrelatie wordt arsine als voorbeeld gebruikt. Op basis van een studie in ratten (IRDC, 1985) wordt de volgende probitrelatie verkregen voor de rat:

$$P_{\text{arsine}} = -24,3 + 2,49 \ln(C^{1,24} \times t)$$

Op basis van deze probitrelatie wordt een 30-min  $LC_{50}$  waarde voor de rat berekend. Deze is  $843 \text{ mg/m}^3$ . De experimentele waarde van n bedraagt 1,24. Uit een aangenomen regressiecoëfficiënt van 2 ( $b \times n = 2$ ) kan een waarde van 1,61 voor b worden afgeleid.

De humane 30-min  $LC_{50}$  waarde wordt vervolgens berekend met een voor de rat voorgestelde extrapolatiefactor van 4 (zie Bijlage 2) op de 30-min  $LC_{50}$  voor de rat. Hieruit volgt dat  $a = 5 - 1,61 \ln\{(843/4)^{1,24} \times 30\}$  en dat  $a = -11,2$ . De humane probitrelatie wordt dan:

$$P = -11,2 + 1,61 \ln (C^{1,24} \times t).$$

Uit deze humane probitrelatie kan de humane LC<sub>01</sub> waarde worden berekend. Deze kan worden vergeleken met de LBW als controle op de consistentie, namelijk of de orde van grootte van de humane LC<sub>01</sub> overeenkomt met de LBW. Bij onderlinge verschillen van een factor 10 of meer, dienen de resultaten ter beoordeling aan de toetsgroep te worden voorgelegd.

### 3.3.2. LC-waarden bij vaste tijdsduur

Voor voorkeurs-LC<sub>50</sub> waarden wordt, indien nodig, de LC<sub>50</sub> waarde omgerekend naar 30 min, uitgaande van de probitrelatie  $Pr = a + b \ln (C^n t)$  waarbij  $C^n t = \text{constant}$ . Indien  $n$  niet bekend is, wordt deze op 2 gesteld. Met behulp van een extrapolatiefactor (Bijlage 2) wordt vervolgens de 30-min LC<sub>50</sub> mens berekend. Met de aldus bepaalde LC<sub>50</sub> waarde kan tenslotte 'a' worden berekend. De berekeningsmethode is samengevat in Figuur 3.

### 3.3.3. Levensbedreigende waarden

Naast de afleiding van humane probitrelaties uit dierexperimentele gegevens kunnen probitrelaties ook worden afgeleid uit de eerder genoemde interventiewaarden met defaultwaarden  $b=1$  en  $n=2$ . Vooralsnog worden de LBW's geïnterpreteerd als LC<sub>01</sub> (bijbehorende probitwaarde: 2.6737) voor 60 minuten. De LBW-waarde wordt met behulp van  $n=2$  omgerekend naar een LBW voor 30 minuten, tenzij de LBW is gebaseerd op een AEGL-3. De AEGL-3 waarde wordt voor verschillende tijdsduren gepresenteerd; de AEGL-3 waarde voor 30 minuten wordt gebruikt voor de afleiding van de probitrelatie. Bij de AEGL-waarden kan ook een 'n' waarde zijn gegeven. Deze dient dan in plaats van de defaultwaarde te worden gebruikt.

[NB. Het is niet zinvol om uit de AEGL-waarden de 'n' af te leiden. De exponent  $n$  moet afgeleid worden uit de originele dierexperimenten. Als deze experimenten door de AEGL-commissie beschreven zijn, dan worden de probitrelaties direct uit de diergegevens afgeleid.]

## 3.4. Voorkeursvolgorde voor letaliteitswaarden

In de vorige paragrafen is aangegeven hoe de humane probitrelatie kan worden afgeleid c.q. berekend op basis van experimentele diergegevens, dat wil zeggen uit meerdere blootstellingsduren ( $t$ ) uit een experiment(enreeks);  $f(C,t)$  of uit voorkeurs LC<sub>50</sub> waarden. Probitrelaties kunnen ook worden afgeleid uit de eerder genoemde interventiewaarden.

De volgende voorkeursvolgorde geldt voor het afleiden van probitrelaties:

Vastgestelde probit voor VR's: 'a', 'b' en 'n' worden vastgesteld door de betrokken departmenten op grond van experimentele gegevens met betrekking tot meerdere blootstellingsduren.

Voorkeurs LC<sub>50</sub> waarden: experimentele gegevens voor één blootstellingsduur, in combinatie met de defaultwaarden voor 'b' en 'n'.

LBW<sup>7</sup>: integrale door deskundigen gewogen gegevensbasis vooralsnog geïnterpreteerd als LC<sub>01</sub> in

---

<sup>7</sup> De Interventiewaarden Gevaarlijke Stoffen (IGS; Ruijten et al., 2000) zijn afgerond omdat zowel de

combinatie met de defaultwaarden voor 'b' en 'n'.

### **3.5. Aanvullend onderzoek**

Aanvullend geldt dat het voor sommige stoffen waarvoor weinig toxiciteitsgegevens voorhanden zijn alsnog wenselijk kan zijn om  $LC_{50}$ 's voor meerdere blootstellingsduren af te leiden, afhankelijk van het belang dat wordt gehecht aan een accurate probitrelatie voor die stof. Een elegante methode, die niet meer proefdieren kost dan een standaard  $LC_{50}$  studie, is beschreven in het eerder genoemde protocol (Arts et al., 1999) en gepubliceerd in twee artikelen (Zwart et al., 1990; 1992).

---

gegevensbasis als de meetmethoden (Dräger buisjes) alleen 'orde van grootte' schattingen toelaten. De waarden zijn afgerond naar een naastliggende waarde op de logaritmische reeks.

## **4. BESCHIKBARE PROBITRELATIES**

### **4.1. Stoffen waarvoor een probitrelatie is vastgesteld**

In de vorige editie van het Groene Boek (CPR, 1990) is een selectie gemaakt van stoffen waarvoor probitrelaties noodzakelijk werden geacht. De selectie van de stoffen is voortgekomen uit de COVO-studie (Commissie Onderzoek Veiligheid Omwonenden 1982). De selectie is indertijd beperkt gehouden uit prioriteitsoverwegingen. De criteria die bij deze selectie werden toegepast waren:

- a. specifieke toxiciteit
- b. vluchtigheid (van vloeistoffen)
- c. vóórkomen.

De mate waarin een toxische stof schade in de omgeving kan veroorzaken wordt bepaald door de toxiciteit en de verspreiding van de stof. De verspreiding is afhankelijk van de bronsterkte, de weersomstandigheden en (voor vloeistoffen) de vluchtigheid van de stof. Een vloeistof met bijvoorbeeld een lage dampspanning zal bij vrijkomen relatief langzaam verdampen zodat de afstand waar nog een toxische concentratie voorkomt in het algemeen gering zal zijn. Deze gegevens leiden tot een bepaald concentratieverloop als functie van de afstand. Door Duiser is de risico-index afgeleid, een grootte, waarin de bovengenoemde factoren gecombineerd zijn (Duiser, 1985). De risico-index RI is de verhouding van de concentratie die op een bepaalde afstand van de bron wordt bereikt en de concentratie waarboven een bepaalde graad van letsel wordt veroorzaakt. Deze risico-index is voor een groot aantal stoffen berekend.

De risico-index is gebruikt als grootte voor de selectie van 22 bulkstoffen waarvoor de bepaling van de probit-functie (zie Hoofdstuk 3) relevant werd geacht. De geselecteerde stoffen en hun probit-functie zijn vermeld in Tabel 2.

In de tussentijd zijn vier van deze vastgestelde probitrelaties in het technisch knelpunten overleg (tko) gewijzigd en voor de VR's geaccepteerd. De probitrelaties voor deze vier stoffen zijn gemerkt in Tabel 2 met \*.

Het bevoegd gezag wordt geadviseerd om de probitrelaties van Tabel 2 aan te houden en eventuele afwijkende en nieuwe probitrelaties aan het Ministerie van VROM voor te leggen (zie de informatie op [www.vrom.nl/externeveiligheid](http://www.vrom.nl/externeveiligheid)).

### **4.2. Stoffen waarvoor een probitrelatie in discussie is**

#### **4.2.1. Stoffen in behandeling voor vaststelling**

Er is in 1997 een aantal werkgroepen ingesteld om het 'Groene Boek' te herzien. Een van de voorstellen was het instellen van een reguliere toetsgroep voor het ontwikkelen, bijhouden en zonodig bijstellen van probitrelaties. Toendertijd is besloten de toetsgroep alleen op ad hoc basis in te stellen. Deze toetsgroep zou verantwoordelijk moeten zijn voor een wetenschappelijke toets van de haar aangeboden probitrelaties, en adviseerde de Commissie Preventie van Rampen (CPR) over de vaststelling van probitrelaties.

Voor het opstellen van stofdocumenten met als doel het vaststellen van probitrelaties werd een

template ontwikkeld (Busschers e.a., 2002). De praktische bruikbaarheid van de template werd direct getoetst aan de hand van een zevental stoffen (zie Tabel 3). De status van deze probitrelaties is voorgesteld.

Er dient te worden opgemerkt dat gerekend kan worden met de in dit document weergegeven probits voor Arsine, Dimethylamine, Ethyleenimine en Methylmercaptaan omdat voor deze stoffen nog geen probitrelatie in het Paarse boek is vastgesteld. Er kunnen echter geen rechten aan worden ontleend totdat deze officieel zijn vastgesteld. Voor Chloorwaterstof, Cyaanwaterstof en Zwavelwaterstof zijn reeds probitrelaties vastgesteld en moet worden gerekend met de oude vastgestelde probits.

#### 4.2.2. Stoffen waarvoor een probitrelatie kan worden voorgesteld op basis van defaultwaarden

Het aantal stoffen waarvoor een probitrelatie zou kunnen worden vastgesteld kan drastisch worden verhoogd door probitrelaties af te leiden voor stoffen waarvoor LBW (levensbedreigende waarde) zijn opgesteld. Er is een aanvullende methodiek voorgesteld om voor ruim 250 stoffen (met defaultwaarden voor probitconstanten), probitrelaties af te leiden op basis van deze grenswaarden.

Met betrekking tot de selectie van deze stoffen kan worden vermeld dat de selectie getrappt heeft plaatsgevonden.

De Dienst Centraal Milieubeheer Rijnmond (DCMR) en GGD-Rijnmond hebben de relevante stoflijsten geïnterpreteerd, met name het Schadescenarioboek (TNO), lijst voor de selectie van EVR-bedrijven door Tebodin (80-er jaren), de AVR lijst en de Rijnmondlijst. Hiervan is een 'moederlijst' gemaakt. Vervolgens heeft de DCMR voor al deze stoffen effect-scenario's berekend voor de Rijnmondindustrie. Als selectiecriteria is aangehouden dat er minimaal gedurende een half uur een gevaarlijke concentratie (overschrijding van de alarmeringsgrenswaarde) in bewoond gebied zou kunnen optreden. Hierbij zijn de STEL-waarden gebruikt en zijn ook alle stoffen waarvoor een ERPG waarde was vastgesteld meegenomen. Vervolgens heeft GGD-Rijnmond de interventiewaarden opgesteld voor de geselecteerde stoffen. De DCMR heeft vervolgens de effect-scenario's opnieuw bekeken met de interventiewaarden. Tenslotte is op verzoek van het Ministerie van VROM nog een tiental stoffen toegevoegd. Uiteindelijk zijn al deze stoffen opgenomen in de Interventiewaardenlijst Gevaarlijke Stoffen (IGS; Ruijten et al., 2000).



## 5. NIET-LETALE LETSELS

Het project 'Gezondheidsschade door Gevaarlijke Stoffen'(GSGS) is nog niet afgerond en heeft niet geleid tot consensus over de noodzaak en wijze waarop niet-letale effecten moeten worden meegewogen. De toepassing van probitrelaties voor niet-letaal letsel is optioneel en primair bedoeld als voorschot op de te verwachten ontwikkelingen.

In een rapport van De Weger et al. (1993) is een aanzet gegeven tot de kwantitatieve beschrijving van niet-letale letselvormen tengevolge van incidentele inhalatoire blootstelling aan toxische stoffen. Het doel was tweeledig: (1) het formuleren van het theoretisch kader ten behoeve van de verdere ontwikkeling van niet-letale toxiciteitsgegevens en (2) het bepalen van kwantitatieve niet-letale toxiciteitsgegevens voor een tweetal stoffen (chloor en waterstofcyanide).

De gekozen letselcategorisering is gebaseerd op een door de American Industrial Hygiene Association (AIHA, 1987) voorgestelde categorisering en is door ECETOC (1991) overgenomen. Deze categorieën zijn: detectability, discomfort, and disability (respectievelijk D1 tot/met D3; zie Tabel 4). De laatste categorie D4 (death/permanent incapacity) valt in principe niet onder de niet-letale letsels.

De systematiek met drie interventiewaarden is oorspronkelijk opgesteld door de AIHA (American Industrial Hygiene Association), aangehaald in het rapport 'Gezondheidsschade door gevaarlijke stoffen' (GSGS) en gehanteerd in de IGS-lijst (Ruijten et al., 2000), en is inmiddels internationaal gebruikelijk. In de laatst genoemde lijst zijn de drie interventiewaarden: de voorlichtingsrichtwaarde (VRW), de alarmeringsgrenswaarde (AGW) en de levensbedreigende waarde (LBW), min of meer overeenkomend met respectievelijk, ERPG-1, ERPG-2 en ERPG-3 waarden (AIHA).

*Voor niet-letale letsels wordt voorgesteld uit te gaan van de AGW-waarden, deze te interpreteren als 1%-responswaarden ( $AGW_{01}$ ) en te hanteren in combinatie met de defaultwaarden voor 'b'en 'n'.*

Vanuit de toxicologie wordt aan de categorisering de voorwaarde gesteld dat kan worden aangegeven welke parameters c.q. meetwaarden 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.

Voor het bepalen van probitrelaties wordt uitgegaan van 'kwantale' effecten, dat wil zeggen het effect treedt al dan niet op ('ja/nee'). Sterfte is natuurlijk een kwantale effect. Ook geurwaarneming en verkleuring worden gerekend tot de zogenaamde 'kwantale' effecten. Voor het vaststellen van probitrelaties voor niet-kwantale effecten zullen grenswaarden moeten worden vastgesteld, zoals bijvoorbeeld een minimale toename van 60% in longgewicht in overlevende dieren (Zwart et al., 1988).

Globaal wordt onder detectability (D1) verstaan de waarneming van de geur en/of de kleur van de vrijkomende stof en sensorische irritatie. Sensorische irritatie is echter geen kwantale effect; er bestaat een verband tussen concentratie en intensiteit van het effect, gemeten als het percentage vermindering van de ademhalingsfrequentie. Een criterium hiervoor is de  $RD_{50}$  waarde, de concentratie waarbij de ademhalingsfrequentie met 50% is afgenomen. De  $RD_{50}$  waarde kan niet zonder meer als categorie-indelingscriterium worden gebruikt omdat er voor sommige stoffen bij de  $RD_{50}$  waarde géén en voor andere stoffen wél orgaanschade kan optreden (Bos et al., 1992). Sensorische irritatie valt dan ook in de categorie D1 indien geen orgaanschade optreedt; treedt er wel orgaanschade op, dan volgt indeling in D2 of D3.

Onder discomfort (D2) en disability (D3) zijn effecten ondergebracht die tenminste hinder veroorzaken, oplopend tot ernstige vormen van letsel. Neurologische verschijnselen of toegenomen longgewicht zijn effecten die objectief vast te stellen zijn in dierexperimenteel onderzoek. Echter, zoals hiervoor gesteld zullen voor het vaststellen van probitrelaties grenswaarden moeten worden vastgesteld. Niet-letale, niet-kwantale effecten, zoals misselijkheid, zijn waarschijnlijk moeilijker objectief vast te stellen in dierexperimenteel onderzoek, maar hiervoor kunnen eveneens grenswaarden worden vastgesteld waarboven wel en waaronder van geen effect wordt gesproken.

Voor chloor zijn kwantitatieve niet-letale toxiciteitsgegevens afgeleid voor de categorieën D1, D2 en D3. Op basis van een studie waarbij vrijwilligers aan chloor werden blootgesteld kon een probitfunctie voor categorie D1 (detectability; parameter: 'jeuk of branderig gevoel in de keel') worden bepaald. Voor de categorie D3 (disability; parameter: '60% toename in longgewicht in ratten) kon eveneens een probitfunctie worden bepaald. Voor categorie D2 (discomfort; parameter: 'sensorische irritatie in muizen') kon geen probitfunctie maar wel een grenswaarde worden vastgesteld. Tevens werden voor alle drie de categorieën (D1, D2 en D3) concentratie-ranges aangegeven. Ook voor categorie D4 werd een probitfunctie vastgesteld maar dit was voor letaliteit.

Voor waterstofcyanide kon slechts een probitfunctie voor letaliteit (D4) worden vastgesteld. Voor de overige drie categorieën (D1, D2 en D3) bleek onvoldoende informatie beschikbaar om een volledige concentratie-tijd-respons-relatie op te stellen. Wel werden voor deze drie categorieën concentratie-ranges aangegeven (De Weger et al., 1993).

De algemene conclusie uit het bovengenoemde onderzoek (de Weger et al., 1993) was dat het voor een aantal stoffen mogelijk moet zijn (indien voldoende relevante gegevens beschikbaar zijn) om voor tenminste enkele van de letselvormen een concentratie-tijd-respons-relatie te bepalen (bijvoorbeeld in de vorm van een probitfunctie). Voor andere stoffen, of voor bepaalde letselvormen, zal genoeg genomen moeten worden met grenswaarden of gekeken moeten worden naar andere modellen (effectmodellen).

## 6. DISCUSSIE EN CONCLUSIES

In de vorige versie van het Groene Boek is gekozen voor een relatief eenvoudig model om respons-relaties mbv probitrelaties af te leiden gezien het relatieve gebrek aan betrouwbare gegevens. Dit gebrek is nog steeds onverkort aanwezig. Derhalve wordt opnieuw voor dit relatief eenvoudige model gekozen. Alternatieve methoden kunnen worden aanvaard mits deze aantoonbaar minimaal gelijkwaardige kwaliteit hebben ('equivalentie-principe' zoals dat door de EPA (Environmental Protection Agency; US-EPA) wordt gehanteerd). De definitieve probitrelatie zal door de betrokken departementen worden vastgesteld.

Het opstellen van voor de mens toepasbare kwetsbaarheidsmodellen is in twee stappen onder te verdelen, te weten (1) de bepaling van de LC<sub>50</sub> (mens) en (2) de berekening van de probitconstanten.

(1) Bij de berekening van de LC<sub>50</sub> (mens) waarde is uitgegaan van bekende LC<sub>50</sub> (dier)waarden. De toxiciteitsgegevens kunnen variëren van toxiciteitsgegevens voor meerdere blootstellingsduren uit een experimentenreeks of uit voorkeurs- LC<sub>50</sub> waarden. De LC<sub>50</sub> (dier)waarden zijn, voor zover nodig, omgerekend naar waarden voor een blootstellingstijd van 30 minuten, waarna extrapolatie plaatsvond met behulp van een omrekeningsfactor. Deze factor werd enerzijds voor lokaal en anderzijds voor systemisch werkende stoffen geschat.

(2) De methodiek waarmee de probitconstanten worden berekend, gebaseerd op  $Pr = a + b \ln(C^n t)$  gaat uit van de LC<sub>50</sub> waarde, omdat deze waarde statistisch de grootste betrouwbaarheid heeft. De 'n' wordt overgenomen uit de (dier) experimentele probit. Door vervolgens voor  $b \times n = 2$  te kiezen wordt een praktische aanname gedaan, die recht doet aan de spreiding in kwetsbaarheid van de mogelijk bij een calamiteit blootgestelde bevolking. De berekening van de probitconstante 'a' gebeurt uitgaande van de geëxtrapoleerde LC<sub>50</sub> (mens), een probitwaarde van 5 (50% sterfte) en een  $b = 2/n$ . Als 'n' niet is af te leiden uit experimentele data dan geldt  $b=1$  en  $n=2$ . Voor voorkeurs- LC<sub>50</sub> waarden wordt ook uitgegaan van de probitrelatie  $Pr = a + b \ln(C^n t)$  waarbij  $C^n t = \text{constant}$ . Indien n niet bekend is, wordt deze op 2 gesteld. Met de bepaalde LC<sub>50</sub> (mens)waarde kan tenslotte 'a' worden berekend. Naast de afleiding van humane probitrelaties uit dierexperimentele gegevens kunnen probitrelaties ook worden afgeleid uit interventiewaarden met defaultwaarden voor 'b' en 'n', d.w.z  $b=1$  en  $n=2$ .

Naast het afleiden van humane probits voor letale letsels is gekeken of ook humane probits voor niet-letale letsels vastgesteld kunnen worden. Uit een onderzoek van De Weger et al. (1993) bleek dat voor stoffen waarvoor voldoende gegevens beschikbaar zijn dat op een relatief eenvoudige wijze kwantitatieve niet-letale toxiciteitsgegevens kunnen worden afgeleid (bijvoorbeeld in de vorm van een probitfunctie). Slechts voor een deel van de belangrijkste industriële chemicaliën is er momenteel voldoende informatie beschikbaar om betrouwbare concentratie-tijd-respons-relaties 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 niet-letale effecten van de te onderzoeken stoffen. Voor het afleiden van probits voor niet-letale letsels dient (1) een model gekozen te worden, i.e. een effect of risicomodel en (2) het letselniveau dient te worden vastgelegd, zoals bijvoorbeeld een 60% toename in longgewicht.

Ondanks de goede onderbouwing, die aan de resultaten ten grondslag ligt, zijn de humane probitconstanten slechts een indicatie. De hier gepresenteerde kwetsbaarheidmodellen zijn bedoeld voor gebruik in zogenaamde kwantitatieve risico-analyses. De onzekerheden in deze kwetsbaarheidsmodellen dienen dan ook gezien te worden in het kader van andere soms ook relatief grote onzekerheden die daarbij een rol spelen. Ook is de reikwijdte beperkt tot sterfte als direct gevolg van acuut inhalatoire blootstelling. De hier gepresenteerde kwetsbaarheidsmodellen zijn niet geschikt voor voorspelling van andere effecten dan sterfte (zoals in de Inleiding gespecificeerd) maar ze

kunnen wel bijdragen aan de berekening van de risico's van een activiteit, met name in relatieve zin (risicoreductie, vergelijking van verschillende activiteiten); met dien verstande dat de resultaten grootte-orde-schattingen zijn net zoals de resultaten uit de overige PGS methodieken voor incidenten met industriële chemicaliën.

## LITERATUUR

AIHA (1987) Emergency Response Planning Guidelines (ERPGs): Recommended Procedures and Documentation Format. AIHA ERPG Committee. American Industrial Hygiene Association, Akron, Ohio, USA

Arts J.H.E. and Muijser H. (1999) Protocol voor het toetsen van literatuurgegevens of het genereren van onderzoeksgegevens ter bepaling van probitrelatie. TNO rapport V99.958, Zeist

Berge W.F. ten (1993) Arguments for keeping the product of exponent x slope ( $n \times b$ ) at a fixed value of 2 for all probit equations predicting mortality in humans, DSM, Geleen

Berge W.F. ten (2001) 'Doseresp'. Computerprogramma ter berekening probirelaties uit experimentele data; on-line verkrijgbaar bij: [Home.planet.nl/~Wtberge](http://Home.planet.nl/~Wtberge)

Bos P.M.J., Zwart A., Reuzel P.G.J. and Bragt P.C. (1992) Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk. Crit. Rev. Toxicol. 21, 423-450

Busschers M., Bos P.M.J., van Doorn R. en Ruijten M. (2002) Probitrelaties acute toxiciteit. TNO rapport V4559, Zeist

COVO (1982); Risico analyse voor zes potentieel gevaarlijke industriële objecten in de Rijnmond, een pilot studie. Rapport voor het Openbaar Lichaam Rijnmond, D. Reidel Publ., Dordrecht

CPR (1990) Methoden voor het bepalen van mogelijk schade aan mensen en goederen door het vrijkomen van gevaarlijke stoffen (kortweg: Groene Boek). Hoofdstuk 5: Schade door acute intoxicatie. Commissie Preventie van Rampen door Gevaarlijke Stoffen (CPR), ISBN 90-5307-052-4, Voorburg

CPR (1999) Guidelines for Quantitative Risk Assessment (kortweg Paarse Boek), hoofdstuk 5 Modelling Exposure and Damage. Commissie Preventie van Rampen door Gevaarlijke Stoffen (CPR), ISBN 90-12-08796-1, Den Haag.

Duiser J.A. (1985) Letselcriteria voor toxische stoffen. TNO rapport 85-06564, Apeldoorn

ECETOC (1991) Emergency Exposure Indices for Industrial Chemicals. ECETOC Technical Report NO. 43, Brussels, Belgium

Finney D.J. (1971) Probit Analysis. Cambridge University Press, Cambridge, 3rd ed.

IRDC (1985) LC<sub>50</sub> acute inhalation toxicity evaluations in rats [with cover letter to the Office of Pollution

Prevention and Toxics dated February 21, 1992], International Research and Development Corporation (IRDC), Basking Ridge, NJ. ET&T Bell Laboratories Reports nos. 533-001, 533-002, 533-003

NAC/AEGL (nov. 2000)

Draft Acute Exposure Guideline Levels for Carbon Monoxide, National Advisory Committee, US Environmental Protection Agency, Wash. DC.

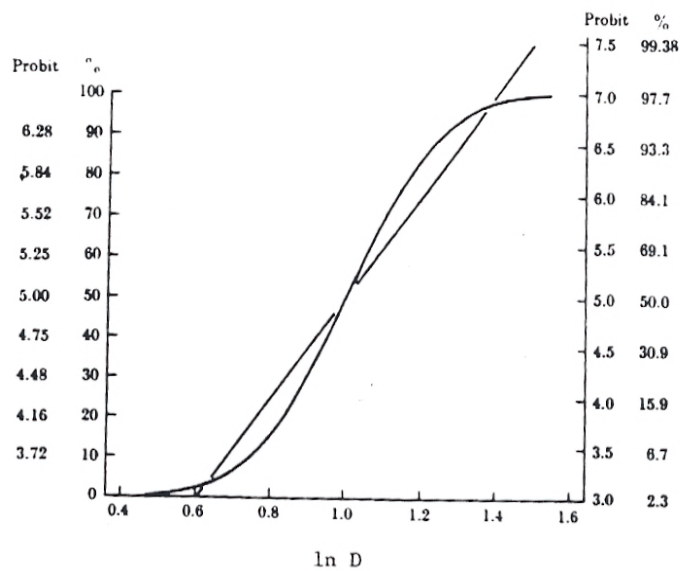
Ruijten M., van Doorn R., Habets T., Cenin Th. en van Haagen R. (2000) Interventiewaarden gevaarlijke stoffen Nr. 8, POBM reeks, Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties, en Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, Den Haag

Weger D. de, Feron V.J., Zwart A. en de Vrijer F. (1993) Gezondheidsschade door calamiteiten met gevaarlijke stoffen. TNO rapport V93.259, Apeldoorn

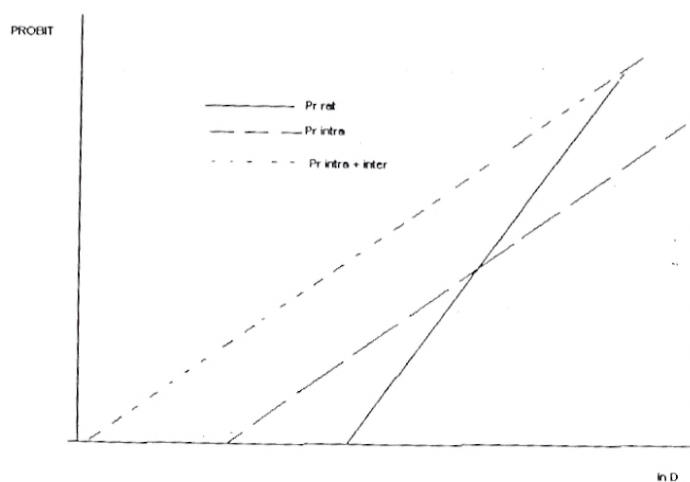
Zwart A. and Woutersen R.A. (1988) Acute inhalation toxicity of chlorine in rats and mice; time-concentration-mortality relationship and effects on respiration. J. Hazard. Mater. 19, 195-208

Zwart A., Arts J.H.E., Klokman-Houweling J.M. and Schoen E.D. (1990) Determination of concentration-time-mortality relationships to replace LC<sub>50</sub> values. Inhal. Toxicol. 2, 105-117

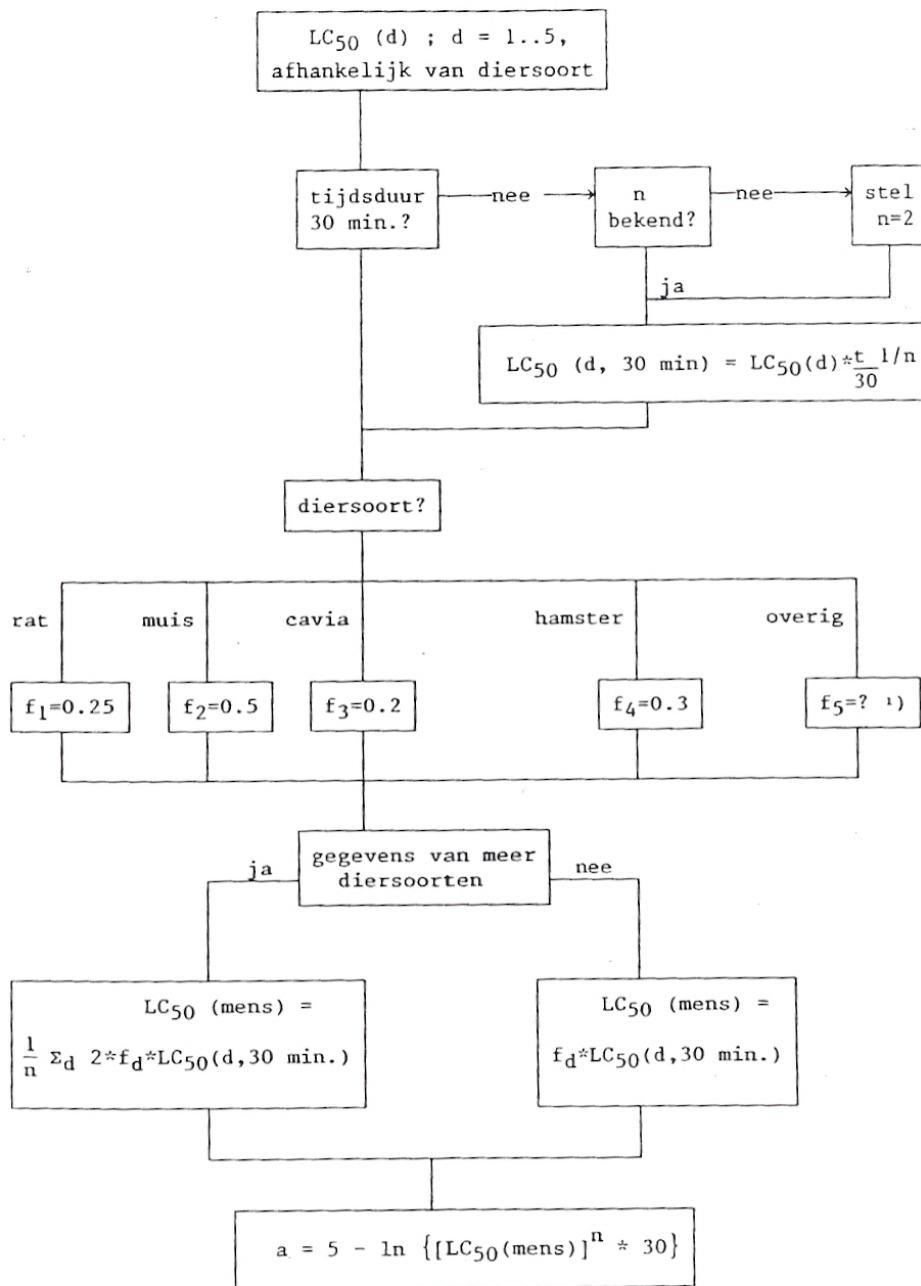
Zwart A., Arts J.H.E., ten Berge W.F and Appelman L.M. (1992) Alternative acute inhalation toxicity testing by determination of the concentration-time-mortality relationship: experimental comparison with standard LC<sub>50</sub> testing. Regul Toxicol. Pharmacol. 15, 278-290



Figuur 1 - Effect van de probittransformatie. De S-curve verandert in een rechte lijn wanneer op de verticale as niet langer het percentage lineair wordt uitgezet, maar de probits lineair worden weergegeven (bron: Finney, 1971).



Figuur 2 – De invloed van extrapolatiefactoren op de probitlijn. Intraspecies-extrapolatie wijzigt de helling van de lijn  $Pr = a + b \ln(C^n t)$  hetgeen in een vervlakking van de lijn resulteert, terwijl interspecies-extrapolatie de lijn vervolgens op de x-as naar links verschuift. De verschuiving van de lijn beïnvloedt het intercept (a); bij het vervlakken van de lijn is het zogenaamde ankerpunt derhalve van belang. (bron: Busschers et al., 2002).



) per stof schatten.

Figuur 3 – Berekeningsmethode probitconstanten bij voorkeurs  $LC_{50}$  waarden (onverkort overgenomen uit vorige versie Groene Boek; CPR, 1990)



Tabel 1 Verband tussen percentages en probits (Finney, 1971)

%	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	-	2,67	2,95	3,12	3,25	3,36	3,45	3,52	3,59	3,66
10	3,72	3,77	3,82	3,87	3,92	3,96	4,01	4,05	4,08	4,12
20	4,16	4,19	4,23	4,26	4,29	4,33	4,36	4,39	4,42	4,45
30	4,48	4,50	4,53	4,56	4,59	4,61	4,64	4,67	4,69	4,72
40	4,75	4,77	4,80	4,82	4,85	4,87	4,90	4,92	4,95	4,97
50	5,00	5,03	5,05	5,08	5,10	5,13	5,15	5,18	5,20	5,23
60	5,25	5,28	5,31	5,33	5,36	5,39	5,41	5,44	5,47	5,50
70	5,52	5,55	5,58	5,61	5,64	5,67	5,71	5,74	5,77	5,81
80	5,84	5,88	5,92	5,95	5,99	6,04	6,08	6,13	6,18	6,23
90	6,28	6,34	6,41	6,48	6,55	6,64	6,75	6,88	7,05	7,33
-	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
99	7,23	7,37	7,41	7,46	7,51	7,58	7,65	7,75	7,88	8,09

Tabel 2 – Vastgestelde humane probitconstanten voor letaliteit en 30-min LC<sub>50</sub>-waarden

Stof	30-min LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	n	b	A
Acroleïne	304	1,0	1	-4,1
Acrylnitril	2533	1,3	1	-8,6
Allylalcohol	779	2,0	1	-11,7
Ammoniak *	6164	2,0	1	-15,6
Azinfosmethyl	25	2,0	1	-4,8
Broom	1075	2,0	1	-12,4
Chloor *	1017	2,75	0,5	-6,35
Ethyleenoxide	4443	1,0	1	-6,8
Fosfamidon	568	0,7	1	-2,8
Fosfine	67	2,0	1	-6,8
Fosgeen *	14	1	2	-10,6
Koolmonoxide	7949	1,0	1	-7,4
Methylbromide	3135	1,1	1	-7,3
Methylisocyanat	57	0,7	1	-1,2
Parathion	59	2,0	1	-6,6
Stikstofdioxide	235	3,7	1	-18,6
Tetra-ethyllood	300	2,0	1	-9,8
Waterstofchloride *	3940	1	3,69	-37,3
Waterstofcyanide	114	2,4	1	-9,8
Waterstoffluoride	802	1,5	1	-8,4
Waterstofsulfide	987	1,9	1	-11,5
Zwaveldioxide	5784	2,4	1	-19,2

Deze probitconstanten zijn voor de mens berekend op basis van geëxtrapoleerde LC<sub>50</sub>-waarden (opgenomen in de vorige versie van het Groene Boek (CPR, 1990); waarbij b werd vastgesteld op 1; indien geen 'n' waarde beschikbaar was is deze vastgesteld op n = 2). De concentratie is uitgedrukt in mg/m<sup>3</sup>, de tijdsduur in minuten; de probitrelatie is gegeven als  $Pr = a + b (\ln C^n t)$ .

Vier waarden zijn intussen gewijzigd (zie tabel <sup>x</sup>). Deze probits zijn vastgesteld maar kunnen worden gewijzigd indien daar aanleiding toe is.

Tabel 3– Voorgestelde probitconstanten (Busschers et al., 2002)

Stof	Dier				Mens			
	LC <sub>50</sub> 30 min (mg/m <sup>3</sup> )	Probit			LC <sub>01</sub> 30 min (mg/m <sup>3</sup> )	Probit		
		N	A	b		n	A	B
Arsine	843	1,24	-24,3	2,49	67	1,24	-11,2	1,61
Waterstofchloride <sup>+</sup>	11.169	1,18	-60,4	4,54	881	1,18	-16,6	1,69
Waterstofcyanide <sup>+</sup>	165	1,85	-16,4	1,67	13	1,85	-6,11	1,08
Dimethylamine*	-	-	-	-	-	-	-	-
Ethyleenimine	774	1,13	-5,04	0,92	62	1,13	-11,6	1,77
Methylmercaptaan	11.000	0,98	-149	12,3	851	0,98	-17,8	2,05
Waterstofsulfide <sup>+</sup>	1205	4,55	-55,5	1,69	188	4,55	-9,31	0,44

\* onvoldoende gegevens gevonden om een probitrelatie te kunnen berekenen

+ Met deze probit-relaties mag nog niet worden gerekend, Voor deze stoffen moet voorlopig nog met de waarden in Tabel 2 worden gerekend.

Tabel 4 Letselcategorisering volgens ECETOC (1991)

Categorie	Omschrijving (characteristics)
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 do not persist after exposure ceases. There are no direct effects of exposure on health.
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.
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.
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'.

## Bijlage 1 - Verklaring van begrippen en afkortingen

Acuut:	kortdurend; minuten tot (max. 24) uren.
AEGL:	Acute Emergency Guideline Levels.
AGW:	alarmeringsgrenswaarde.
AIHA	American Industrial Hygienists Association
	.
Bronsterkte:	hoeveelheid vrijkomende stof per tijdseenheid.
Concentratie:	gehalte van een bepaalde stof in een medium (lucht, water, bodem, een andere stof).
Dermaal:	via de huid.
Dosis	1. de totale hoeveelheid opgenomen stof 2. functie van concentratie en blootstellingstijd.
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals
Effectmodel:	beschrijving van (bij een ongeval optredende) fysische effecten.
ERPG:	Emergency Response Planning Guidelines.
	.
Expositie:	blootstelling.
Humaan:	op de mens van toepassing.
IGS	Interventiewaardenlijst Gevaarlijke Stoffen
Inhalatoir:	via het ademhalingsstelsel.
Interspeciesverschillen:	verschillen van de ene ten opzichte van de andere soort
Intraspeciesverschillen:	verschillen tussen individuen van een en dezelfde soort (intra = binnen).
Kansmodel:	beschrijving van de kansen met betrekking tot het optreden van effecten en schade.
Kwetsbaarheidsmodel:	relatie tussen responsfractie en dosis, voor een bepaalde letselvorm.
LBW:	levensbedreigende waarde.
LC:	letale concentratie; de concentratie waarbij een bepaald percentage van de blootgestelde populatie overlijdt (dit percentage wordt aangegeven als index).
LC <sub>10</sub> :	LC-low; de laagste concentratie waarbij sterfte is opgetreden (dit kan in principe 1-100% betekenen).
LD:	letale dosis (analoog aan LC).
Letaal:	dodelijk.
Lineaire regressie:	statistische techniek, waarbij aan de hand van een aantal waarnemingen ( $x_i$ , $y_i$ ) de parameters a en b van de functie $Y = a + bx$

worden bepaald.

Oraal:	via het spijsverteringskanaal.
Probit:	grootheid, verkregen via de statistische transformatie van een percentage; heeft een grote, gevoeligheid in het gebied rond 50% en een kleinere gevoeligheid in de buurt van 0 en 100%.
Probit-analyse: (-constante, -functie)	statistische techniek, waarmee de relatie tussen respons en stimulus (i.c. blootstelling van toxische stoffen) wordt beschreven.
Responsfractie:	deel (i.c. van de blootgestelde populatie) dat een bepaalde respons vertoont (hier: bepaalde vorm van letsel oploopt).
Responspercentage:	responsfractie x 100%
RB:	rampenbestrijding.
RTECS:	Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
SERIDA	Safety Environmental Risk Database
Species:	(dier)soort.
Toxisch:	giftig.
Voorkeurs LC <sub>50</sub> :	LC-waarde waarbij 50% sterfte optreedt, zoals indertijd bepaald in onderzoeken van TNO voor het Ministerie van SZW ten behoeve de arbeidsveiligheidsrapporten.
VR:	Veiligheidsrapportage
VRW:	voorlichtingsrichtwaarde.

**Bijlage 2 – Vaststellen van de extrapolatiefactor ( $f_d$ ) voor lokaal en systemisch werkende stoffen (onverkort, behoudens enkele fouten, overgenomen uit de vorige editie van het Groene Boek (CPR, 1990).**

Lokaal werkende stoffen

De schade die door een stof aan de ademhalingswegen wordt toegebracht is naast de toxiciteit van de stof en de gevoeligheid van de species afhankelijk van de totale hoeveelheid ingeademde stof (de "ingeademde dosis") en van het oppervlak (de hoeveelheid weefsel) waarover deze verdeeld wordt; bij gelijke ingeademde dosis zal aan een groter oppervlak minder schade worden toegebracht dan aan een kleiner oppervlak. Als maat voor de schade van lokaal werkende stoffen, kan dus dienen de ingeademde dosis per eenheid longoppervlak,  $D''$  [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ]. Deze wordt gegeven door:

$$D'' = D/A \quad [\text{mg}/\text{m}^2] \quad (1)$$

met  $D$  = ingeademde dosis [ $\text{mg}$ ]

$A$  = longoppervlak [ $\text{m}^2$ ]

De ingeademde dosis is afhankelijk van de ingeademde hoeveelheid lucht (het product van blootstellingstijd en ademminuutvolume) en van de concentratie van de stof in de lucht, en wordt gegeven door:

$$D = (V_a/1000) C \times t \quad (2)$$

met  $V_a$  = ademminuut volume [ $\text{l}/\text{min}$ ]

$C$  = concentratie [ $\text{mg}/\text{m}^3$ ]

$t$  = blootstellingstijd [ $\text{min}$ ]

Er vanuit gaande dat alle ingeademde stof in de longen terecht komt (en voorbijgaand aan de mogelijkheden dat stoffen kunnen worden geresorbeerd of via de long clearance kunnen worden afgevoerd), wordt de ingeademde dosis per eenheid longoppervlak gegeven door:

$$D'' = C \cdot t (V_a/1000)/A \quad (3)$$

Het longoppervlak ( $A$ ) en het ademminuutvolume ( $V_a$ ) blijken te kunnen worden afgeleid uit het lichaamsgewicht volgens empirisch bepaalde relaties [30].

$$V_a = u \times W^{0.70} \quad (4)$$

$$A = v \times W^{0,92} \quad (5)$$

met W = lichaamsgewicht

u,v = regressie coëfficiënt

Door (4) en (5) in te vullen in (3) blijkt de ingeademde dosis per eenheid longoppervlak af te hangen van het lichaamsgewicht volgens

$$D'' = (u/v) \times W^{-0,22} \quad (6)$$

De verhouding van de belasting van dier en mens bij gelijke concentratie is nu gelijk aan de verhouding van de betreffende ingeademde dosis; deze kan worden berekend door in (6) het lichaamsgewicht van dier respectievelijk mens in te vullen en beide uitkomsten op elkaar te delen. Voor een rat van 300 g en een mens van 70 kg is de belasting van de rat 3,3 keer die van de mens; voor een muis van 30 g is de belasting 5,5 keer die van de mens.

Bovengenoemde relaties gelden slechts voor een rusttoestand van zowel mens als dier.

Bij de aanname, dat alle stof in de longen als target orgaan terecht komt, zijn we voorbij gegaan aan het feit dat in de voorste luchtwegen reeds een deel van de stof kan worden weggevangen dat niet in de longen terecht zal komen. De afvang-efficiëntie van de neus van het proefdier is veel groter dan die bij de mens. Bovendien ademt de mens veel door zijn mond die een slechte afvang-efficiëntie heeft, terwijl de meeste proefdieren verplichte neus-ademhalers zijn. Hierdoor zal bij de mens naar verhouding meer stof de longen bereiken dan bij een proefdier.

Bovendien is niet bekend of eenzelfde dosis stof per eenheid oppervlak bij het dier en de mens dezelfde effecten heeft. Om deze mogelijke species verschillen in te dekken wordt een arbitrair vastgestelde onzekerheidsfactor van 5 toegepast.

Op basis van (6) en bovengenoemde onzekerheidsfactor 5 is voor een aantal diersoorten de extrapolatiefactor  $f_d$  bepaald (zie Tabel).

Tabel – Extrapolatiefactor  $f_d$  voor berekening van de humane LC<sub>50</sub>

Diersoort	Werkwijze stof	Belasting dier Belasting mens	Onzekerheidsfactor	Extrapolatiefactor $f_d$
Rat	Lokaal	3,3	5 x 2	0,33
	Systemisch	5,1	10 x 2	0,26 > 0,25
Muis	Lokaal	5,5	5 x 2	0,55



Cavia	Systemisch	10,2	10 x 2	0,51 > 0,5
	Lokaal	2,6	5 x 2	0,26
	Systemisch	3,8	10 x 2	0,19 > 0,2
Hamster	Lokaal	3,6	5 x 2	0,36
	Systemisch	5,8	10 x 2	0,29 > 0,3
Overig				per stof schatten

#### Systemisch werkende stoffen

Door systemisch werkende stoffen wordt de schade toegebracht na opname in de bloedbaan en distributie in het lichaam. Verschillen tussen mens en dier hebben enerzijds betrekking op de opname en anderzijds op de farmacokinetiek en -dynamiek die de toxische werking bepalen.

Als maat voor de opgenomen hoeveelheid geldt in dit verband de dosis per eenheid lichaamsgewicht  $D'$ ; deze is analoog aan (1) te berekenen als

$$D' = D/W \quad (7)$$

Voor systemisch werkende stoffen kan de stofopname meer evenredig zijn met de zuurstofconsumptie dan met het ademminuutvolume; ook de zuurstofconsumptie is afhankelijk van het lichaamsgewicht, bij benadering analoog aan vergelijking (4). Substitutie van (2) en (4) in (7) levert

$$D' = u \cdot W^{-0,3} \times C \times t \quad (8)$$

Hiermee kan worden berekend dat de belasting van een rat (300 g) of een muis (30 g), 5,1 respectievelijk 10,2 keer zo groot zullen zijn als die van de mens (70 kg).

Dit betekent, dat bij een rustsituatie en bij gelijke kinetiek, dynamiek en metabolisme en gelijke gevoeligheid de  $LC_{50}$  waarde voor de mens veel hoger zal liggen dan die van de muis en hoger dan die van de rat. Er mag echter worden verwacht dat hoewel de stoffen bij de mens langzamer worden opgenomen dan bij het kleine proefdier de eliminatie van de stof over het algemeen ook langzamer zal plaatsvinden. Daar grote verschillen in metabolisme, farmacokinetiek en -dynamiek tussen de verschillende dierspecies en de mens niet kunnen worden uitgesloten, zal gezien de grotere onzekerheid dan bij lokaal werkende stoffen een onzekerheidsfactor genomen worden van 10, welke 2 x zo groot is als die van voor de lokaal werkende stoffen.

Van slechts een zeer beperkt aantal inhaleerbare stoffen zijn gegevens met betrekking tot

metabolisme, farmacokinetiek en -dynamiek bekend.

Ook voor systemisch werkende stoffen is de extrapolatiefactor, zoals bepaald voor een aantal diersoorten, weergegeven in de Tabel.

#### Aanvullende overwegingen

Op grond van de hiervoor gedane aannamen kunnen geen verschillen worden geconstateerd in uiteindelijk resultaat tussen lokaal en systemisch werkende stoffen, waardoor er geen onderscheid gemaakt hoeft te worden tussen extrapolatie van een lokaal werkende stof en een systemisch werkende stof.

Het toepassen van bovengenoemde extrapolatiefactor zal gemiddeld genomen over een groot aantal stoffen een aanzienlijke overschatting geven van de sterfte bij de mens. Indien echter deze extrapolatie ten behoeve van risico schatting wordt toegepast op individuele stoffen, dan is zonder deze factor de mogelijkheid van aanzienlijke onderschatting van de sterfte risico's niet denkbeeldig, hetgeen niet verantwoord wordt geacht.

Bij bovenstaande beschouwingen is nog geen rekening gehouden met verschillen in lichamelijke activiteit van de betrokken individuen. Tijdens de uitvoering van een LC<sub>50</sub> studie verkeert het dier in rusttoestand. Ten gevolge van stress zal mogelijk het ademminuutvolume zich iets verhogen.

Ook bij de binnenshuis verkerende mens zal tijdens een calamiteit ten gevolge van stress een gelijksoortig effect optreden. De buitenshuis verkerende mens zal trachten te vluchten, waardoor zijn ademminuutvolume met ongeveer een factor 5 kan toenemen. Gemiddeld genomen zullen er echter meer mensen in huis zijn dan er buiten. We nemen daarom aan dat de blootgestelde populatie een ademminuutvolume zal hebben dat 2 maal zo hoog ligt dan in rust. Dit betekent dat de onzekerheidsfactor nog eens met 2 vermenigvuldigd wordt (wat erop neerkomt dat de LC<sub>50</sub> waarden voor de mens door een factor 2 gedeeld worden).

### **Bijlage 3 - Procedure om te komen tot een probitrelatie van een gevaarlijke stof**

Voor het afleiden van een probitrelatie van een gevaarlijke stof kan onderstaand stappenschema worden doorlopen.

#### **Stap 1**

Ga na of er al een probitrelatie van de stof is vastgesteld. Zie voor een overzicht van vastgestelde probitrelaties Tabel 2 en het stoffenbestand SERIDA voor updates.

Indien ja, dan moet voor de stof de vastgestelde humane probitrelatie uit Tabel 2 worden gebruikt.

#### **Stap 2**

Indien er geen probitrelatie is vastgesteld, ga na of er een probitrelatie voor de stof is voorgesteld, of in behandeling is. Zie voor een overzicht van stoffen waarvoor probitrelaties zijn voorgesteld Tabel 3 en zie verder het stoffenbestand SERIDA voor updates.

Indien er een voorgestelde probitrelatie van de stof beschikbaar is, dan kan deze probitrelatie worden gebruikt, maar er kunnen geen rechten aan worden ontleend totdat deze officieel is vastgesteld.

#### **Stap 3**

Indien er geen probit relaties beschikbaar zijn of komen, kan men zelf een probit relatie afleiden a.h.v. de primaire literatuur.

Daarbij moet eerst worden nagegaan of de probit constanten wel op de hier beschreven – standaard - wijze mogen worden afgeleid. Hiertoe zijn gegevens over het doelwitorgaan nodig.

De standaardmethode mag worden toegepast bij stoffen die alleen lokaal inwerken op huid, slijmvliezen en het luchtwegstelsel.

De standaardmethode mag niet worden toegepast op stoffen die (mede) door opname in het bloed tot gezondheidseffecten leiden, de zg. systemische effecten. Voor deze laatste categorie is een stofspecifieke beoordeling van de probit constanten nodig. Hiervoor is geen standaardmethode beschikbaar, noch mogelijk. Wel is een handreiking beschikbaar (Bijlage 4) omtrent de wijze waarop toxiciteitsgegevens worden beoordeeld door de betrokken departementen.

Het resulterende voorstel voor een probit relatie moet inclusief documentatie aan de betrokken departementen worden gegeven voor accoord en vaststelling.

#### **Stap 4**

Indien geen probitrelatie van de desbetreffende stof is vastgesteld, maar de standaardmethode wel mag worden toegepast, ga na of er toxiciteitsgegevens voor meerdere blootstellingsduren uit een experimentenreeks beschikbaar zijn. Maak hierbij gebruik van de primaire literatuur.

Indien ja, dan wordt de probit relatie als volgt afgeleid:

a. De probitrelatie (voor de betreffende diersoort) van de stof wordt in de vorm van  $Pr = a + b \ln(C^n t)$  afgeleid (met C is concentratie (in  $mg/m^3$ ,  $g/m^3$  of ppm) en t is tijdsduur (in minuten)), waaruit de 30-min  $LC_{50}$  dierwaarde wordt berekend.

b. Gebruikmakend van een extrapolatiefactor zoals vermeld in bijlage 3 wordt vervolgens de 30-min  $LC_{50}$  mens bepaald.

d. Tenslotte worden de probit constanten  $a$ ,  $b$  en  $n$  berekend. De waarde voor ' $n$ ' wordt overgenomen uit de dierexperimentele probit, en  $b$  wordt berekend met behulp van  $b = 2/n$ . Als  $n$  niet af te leiden is uit experimentele data dan geldt  $b=1$  en  $n=2$ . Vervolgens wordt  $a$  uitgerekend waarbij  $Pr = 5$ ,  $C=30$ -min  $LC_{50}$  mens en  $t=30$  min.

Hiermee is de probitrelatie voor de mens afgeleid.

#### Stap 5

Indien er geen probitrelatie van deze stof is voorgesteld, ga na of er voor deze stof een voorkeurs- $LC_{50}$  waarde beschikbaar is. Zie voor een overzicht van stoffen waarvoor een voorkeurs- $LC_{50}$  waarde beschikbaar is het stoffenbestand SERIDA of de AVR-lijst gevaarlijke stoffen.

Indien er een voorkeurs- $LC_{50}$  waarde van de stof beschikbaar is, kan de  $LC_{50}$ -humaan als volgt worden bepaald:

a. De voorkeurs- $LC_{50}$  waarde wordt, indien nodig, omgerekend naar 30 minuten, uitgaande van de probitrelatie  $Pr=a + b \ln (C^n t)$  waarbij  $C^n t$ =constant.

b. Indien  $n$  niet bekend is, wordt deze op 2 gesteld.

c. Met behulp van een extrapolatiefactor zoals aangegeven in Bijlage 2 wordt vervolgens de  $LC_{50}$  mens berekend.

d Met de aldus bepaalde  $LC_{50}$  waarde kan tenslotte ' $a$ ' worden berekend zoals aangegeven bij stap 4d.

#### Stap 6

Indien er geen voorkeurs- $LC_{50}$  waarde van de stof beschikbaar is, ga dan als volgt te werk:

Ga na of van de stof een interventiewaarde (zoals de LevensBedreigende Waarde; LBW-60 min) beschikbaar is. Zie voor een overzicht van stoffen waarvoor een interventiewaarde beschikbaar is de interventiewaardenlijst (VROM) of het stoffenbestand SERIDA. Indien ja, dan kan de probitrelatie van de stof worden afgeleid uit interventiewaarden met default waarden voor ' $b$ ' en ' $n$ '. Vooralnog wordt de LBW waarde geïnterpreteerd als  $LC_{01}$ .

#### Stap 7

Indien er geen toxiciteitsgegevens van de stof bekend zijn, dan moeten toxiciteitsgegevens ( $LC_{50}$ -waarden) middels dierexperimenteel onderzoek worden afgeleid alvorens een probitrelatie kan worden afgeleid. De onderzoeksresultaten worden beoordeeld door de betrokken departementen a.h.v. bijlage 4. Ook is daar een (experimentele) methode beschreven om toxiciteitswaarden te schalen over de tijd.

**Bijlage 4 - Protocol voor het toetsen van literatuurgegevens of het genereren van onderzoeksgegevens ter bepaling van probitrelatie**

(Zie aparte bijlage TNO-rapport van oktober 1999, nr. V99.958)