
**Bestrijdingsmiddelen in voedsel:
beoordeling van het risico voor kinderen**

G

Gezondheidsraad

Health Council of the Netherlands



Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies over gevoeligheid van kinderen voor pesticiden
Uw kenmerk : GZB/VVB-993063
Ons kenmerk : -2235/HvD/ts/638-D
Bijlagen : 1
Datum : 7 juni 2004

Mijnheer de minister,

Op verzoek van uw ambtsvoorganger en de toenmalige staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, vervat in brief nr GZB/VVB-993063, bied ik u hierbij een advies aan over de gevoeligheid van kinderen voor pesticiden. Het is opgesteld door een daartoe door mij geformeerde commissie van de Gezondheidsraad en beoordeeld door de Beraadsgroep Gezondheid en Omgeving en de Beraadsgroep Voeding. Overeenkomstig de ontvangen adviesaanvraag heb ik dit advies vandaag ook aangeboden aan de minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit.

In haar advies stelt de commissie vast dat er op dit moment geen aanwijzingen zijn dat de gezondheid van kinderen wordt geschaad door de aanwezigheid van sporen van bestrijdingsmiddelen in het voedsel. Wel meent de commissie dat de internationaal gangbare beoordelingsprocedures bij de toelating van pesticiden verbetering behoeven. Om verbetering te bewerkstelligen, worden in diverse internationale kaders reeds tal van activiteiten ontplooid. De commissie pleit ervoor om deze vanuit Nederland actief te ondersteunen. Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie. Verder deel ik de zienswijze van de Beraadsgroep Voeding dat er geen aanleiding is de huidige aanbevelingen ten aanzien van de consumptie van groenten en fruit door kinderen te herzien.

Hoogachtend,

Prof. dr JGAJ Hautvast
Vice-voorzitter

Bestrijdingsmiddelen in voedsel: beoordeling van het risico voor kinderen

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit

Nr 2004/11, Den Haag, 7 juni 2004

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. *Bestrijdingsmiddelen in voedsel: beoordeling van het risico voor kinderen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/11.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. *Pesticides in food: assessing the risk to children*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/11.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-526-3

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *19*

1 Inleiding *27*

1.1 Achtergrond *27*

1.2 De adviesaanvraag *28*

1.3 Commissie en werkwijze *29*

1.4 Opzet van dit advies *30*

2 Verschillen in de blootstelling tussen kinderen en volwassenen *31*

2.1 Blootstelling via de mond *31*

2.2 Blootstelling via de luchtwegen en de huid *33*

2.3 Conclusies *34*

3 Fysiologische verschillen tussen kinderen en volwassenen
en hun invloed op de toxicokinetiek van stoffen *35*

3.1 De opname van stoffen door het lichaam *35*

3.2 De verdeling in het lichaam *38*

3.3 De omzetting in het lichaam *38*

3.4 De uitscheiding *39*

3.5 Conclusies *40*

4	Fysiologische verschillen tussen kinderen en volwassenen en hun invloed op de toxicodynamiek van stoffen 41
4.1	Gevoeligheidsvensters 41
4.2	Het centrale zenuwstelsel 43
4.3	Het immuunsysteem 48
4.4	De geslachtelijke ontwikkeling onder invloed van hormonen 51
4.5	Conclusies 54

5	De huidige veiligheidsbeoordeling 55
5.1	Risico's van langdurige blootstelling 55
5.2	Risico's van een kortdurende of eenmalige blootstelling 59
5.3	Conclusies 61

6	Toereikendheid van de huidige veiligheidsbeoordeling: het toxicologische onderzoek 63
6.1	De gevoeligheid van kinderen 63
6.2	Voldoet het huidige toxicologisch onderzoek? 64
6.3	Voorstellen voor aanpassing van het toxicologisch onderzoek 66
6.4	Conclusies 69

7	Toereikendheid van de huidige veiligheidsbeoordeling: de benodigde onzekerheidsfactoren 71
7.1	Onzekerheidsfactor voor extrapolatie van dier naar mens 71
7.2	Onzekerheidsfactor ter compensatie van variatie binnen de menselijke populatie 72
7.3	Onzekerheidsfactor ter compensatie van een onvolledige set van gegevens 74
7.4	Conclusies 78

8	Toereikendheid van de huidige veiligheidsbeoordeling: de blootstellingsschatting 81
8.1	Consumptie- en residugegevens 81
8.2	Blootstellingsniveaus 82
8.3	Cumulatieve en geaggregeerde blootstelling 84
8.4	Conclusies 86

9	Conclusies en aanbevelingen 89
---	--------------------------------

	Literatuur 95
--	---------------

	Bijlagen 115
A	De adviesaanvraag 117
B	Samenstelling van de commissie 121
C	Ontwikkelingstoxiciteit 123

Samenvatting

Aanleiding voor dit advies

Bestrijdingsmiddelen zijn veelgebruikte chemische preparaten: ze beschermen landbouwgewassen tegen ziekten en plagen, ze verwijderen onkruid op bestratingen, en ze bestrijden ongedierte in en rond huizen. Deze producten kunnen ook schadelijk zijn voor andere organismen, waaronder de mens. Daarom worden ze pas tot de markt toegelaten na een uitvoerige beoordeling van de veiligheid. In Nederland is het College voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen (CTB) hiermee belast. Deze instantie beoordeelt onder meer of bespoten landbouwproducten veilig zijn voor de consument. Ze hanteert daarbij een wetenschappelijke, internationaal geaccepteerde methode. De gangbare aanpak werd in de Verenigde Staten in 1996 op een aantal punten herzien met het oog op een betere bescherming van kinderen. In Europa zijn de autoriteiten eveneens begonnen hun toelatingsprocedure voor bestrijdingsmiddelen tegen het licht te houden. Uit voorzorg heeft men de norm voor bestrijdingsmiddelen in baby- en flesvoeding aangescherpt. Overal in de wereld, ook in Nederland, heeft de kwestie geleid tot een nog steeds voortdurend debat over de vraag of kinderen bij de gangbare toelatingsprocedure daadwerkelijk schade kunnen ondervinden van bespoten voedsel.

In verband hiermee heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, mede namens de toenmalige staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, de Gezondheidsraad de volgende vragen voorgelegd:

- Zijn kinderen gevoeliger voor milieuvreemde stoffen in het algemeen en voor bestrijdingsmiddelen in het bijzonder?

- Wat betekent dit voor het afleiden van veilige niveaus voor chronische en voor kortdurende (doorgaans eenmalige) blootstelling aan deze stoffen?
- Hoe kan er bij de risicobeoordeling rekening mee worden gehouden dat de blootstelling van kinderen aan bestrijdingsmiddelen afwijkt van de gemiddelde blootstelling door hun afwijkende voedselconsumptiepatroon?

De commissie die het advies opstelde, heeft in haar beschouwingen alle levensfasen van het kind – van embryo tot adolescent – betrokken. Ze beschrijft eerst hoe de blootstelling aan en de reactie op bestrijdingsmiddelen verschilt voor kinderen en volwassenen. Vervolgens bespreekt ze de huidige risicobeoordelingsprocedure voor deze stoffen. Tot slot gaat ze in op de vraag of die procedure voldoende op het kind is afgestemd. Het advies sluit af met een reeks aanbevelingen.

Blootstelling van kinderen aan bestrijdingsmiddelen

Het voedselconsumptiepatroon van kinderen wijkt af van dat van volwassenen. Hoe jonger het kind, hoe groter de verschillen. Na hun geboorte krijgen kinderen borst- of flesvoeding. Vanaf een leeftijd van vier tot zes maanden vindt bijvoeding plaats en vanaf ongeveer tien maanden gaan kinderen steeds meer ‘met-de-pot’ mee-eten. Vergeleken met volwassenen consumeren kinderen van één tot zes jaar per kilogram lichaamsgewicht meer melk en melkproducten, vruchtensappen en siropen, groenten en fruit, graanproducten en snoep en zoet beleg. Ze worden zo in verhouding tot volwassenen per kilogram lichaamsgewicht meer blootgesteld aan de bestrijdingsmiddelen die in deze producten zitten.

Jonge kinderen kruipen veel. Ook steken ze vaak hun handen en allerlei voorwerpen in hun mond. Dit gedrag kan eveneens tot een hogere blootstelling via de mond leiden. Per kilogram lichaamsgewicht hebben kinderen bovendien een groter lichaamsoppervlak en ademen ze meer lucht in dan volwassenen. Dit resulteert in een relatief hogere blootstelling aan stoffen via de huid en de luchtwegen.

Verwerking van stoffen door het kinderlichaam (toxicokinetiek)

Kinderen verschillen in fysiologisch opzicht van volwassenen en wel meer naarmate het kind jonger is. Dit beïnvloedt de opname van stoffen in het lichaam, de verdeling over de weefsels, de omzetting door enzymen en de uitscheiding uit het lichaam.

Voor de geboorte is het kind van de buitenwereld afgeschermd door het lichaam van de moeder. Veel milieuvreemde stoffen kunnen echter de barrières tussen moeder en kind passeren. Na de geboorte vormt het spijsverteringskanaal een belangrijke opname-route. Het spijsverteringskanaal is bij de geboorte echter nog niet volledig gerijpt.

Hierdoor nemen pasgeboren kinderen sommige stoffen beter op dan volwassenen en andere stoffen juist minder goed.

De verdeling van stoffen over het lichaam is eveneens leeftijdafhankelijk. Vooral goed in water oplosbare stoffen verspreiden zich in het babylichaam over een relatief groter volume dan in het lichaam van een volwassene en dringen gemakkelijker vanuit de bloedbaan weefsels en organen binnen, waaronder de hersenen.

Het vermogen om chemische stoffen door middel van enzymen om te zetten, is bij de foetus en de pasgeboren baby nog beperkt. Hierdoor verlopen de ontgiftiging en uitscheiding van giftige stoffen langzaam. Daarentegen biedt de geringere enzymactiviteit bescherming tegen stoffen die door enzymen worden omgezet in schadelijkere stoffen. Ook de werking van de nieren en de lever is bij pasgeborenen nog niet op het niveau van een volwassene, waardoor de uitscheiding trager verloopt.

Alle genoemde toxicokinetische verschillen tussen kinderen en volwassenen verdwijnen grotendeels in de loop van het eerste levensjaar. Bij oudere kinderen kan het vermogen om stoffen enzymatisch om te zetten en vervolgens uit te scheiden zelfs groter zijn dan bij volwassenen door de snellere stofwisseling bij kinderen.

Inwerking van stoffen op het kinderlichaam (toxicodynamiek)

Effecten van chemische stoffen kunnen bij volwassenen en kinderen gelijk van aard zijn, maar bij verschillende blootstellingsniveaus optreden. Daarnaast kunnen stoffen effecten teweegbrengen die uniek zijn voor kinderen en die samenhangen met een verstoring van de ontwikkeling van organen of orgaansystemen. Tijdens de ontwikkeling zijn er periodes waarin organen bijzonder gevoelig zijn voor verstoring door chemische stoffen. Die periodes duidt men wel aan als gevoeligheidsvensters. De laatste jaren groeit het besef dat een verstoring van de rijping van de organen ertoe kan leiden dat deze uiteindelijk minder goed functioneren, zelfs als ze er ogenschijnlijk gezond uitzien. Deze functionele tekortkomingen komen soms pas aan het licht als de persoon volwassen is.

Uit proefdieronderzoek blijkt dat sommige bestrijdingsmiddelen de ontwikkeling van organen en orgaansystemen kunnen beïnvloeden. Jonge proefdieren kunnen schade oplopen aan hun hersenen, geslachtsorganen en immuunsysteem nadat ze zijn blootgesteld aan doseringen bestrijdingsmiddel die geen merkbare schadelijke invloed hebben op volwassen dieren. Bij lage doseringen treden bij volwassen dieren vaak pas effecten op na langdurige blootstelling. Bij jonge dieren kan echter een kortdurende of eenmalige blootstelling al gevolgen hebben. Voor zover bij volwassen dieren dezelfde effecten onderzocht en gevonden zijn als bij jonge dieren, zijn ze bij deze laatste vaak ernstiger en duren ze langer.

Of een lage blootstelling aan bestrijdingsmiddelen via de voeding soortgelijke effecten op de ontwikkeling van de mens kan hebben, is niet onderzocht. Meer is bekend over de invloed van bepaalde milieuvervuilende stoffen (bijvoorbeeld lood, dioxines, PCB's), bepaalde geneesmiddelen (DES, thalidomide) en genotmiddelen (alcohol). Die kunnen de ontwikkeling van het (ongeboren) kind verstoren bij blootstellingsniveaus die voor volwassenen onschadelijk zijn.

De huidige beoordelingsprocedure van voedselveiligheid

Het CTB beoordeelt de risico's van langdurige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen via de voeding. Daartoe bepaalt het college welke hoeveelheid van het betreffende bestrijdingsmiddel de consument gedurende zijn hele leven dagelijks zonder noemenswaardig risico kan innemen. Deze *Acceptable Daily Intake* (ADI) wordt uitgedrukt in milligram per kilogram lichaamsgewicht per dag. De bepaling stoelt op proefdieronderzoeksgegevens die de producent moet aanleveren. Hieruit leidt het CTB het hoogste blootstellingsniveau af, waarbij bij proefdieren geen schadelijke effecten zijn gevonden. De ADI wordt hieruit berekend door toepassing van onzekerheidsfactoren, die compenseren voor de verschillen tussen dier en mens en voor die tussen mensen onderling. Voor stoffen die het erfelijk materiaal kunnen beschadigen en daardoor kanker kunnen veroorzaken, kan volgens de heersende inzichten geen blootstellingsniveau worden vastgesteld, waarbij geen effecten optreden. Dergelijke stoffen komen niet voor toelating in aanmerking.

Tevens maakt het CTB een eerste, globale schatting van de hoeveelheid bestrijdingsmiddel die een consument via de voeding kan binnenkrijgen. Daarbij gaat men voor de veiligheid uit van de meest ongunstige situatie (*worst case*), dat wil zeggen van een hoge consumptie én hoge gehalten aan bestrijdingsmiddelen. De consumptie door kinderen van één tot zes jaar wordt hierbij apart in beschouwing genomen.

Vervolgens vergelijkt het CTB het geschatte niveau van blootstelling met het veilig geachte niveau. Als de blootstelling, zowel van de algemene bevolking als van kinderen tussen één en zes jaar, beneden de ADI blijft, acht het CTB het bestrijdingsmiddel toelaatbaar. Komt de berekende blootstelling hoger uit, dan voert het college een verfijndere, meer op de praktijk gerichte berekening uit, waarbij onder meer rekening wordt gehouden met de gevolgen van de voedselbereiding (wassen, schillen, koken) voor de blootstelling. Als de ADI dan nog steeds wordt overschreden, is toelating slechts mogelijk na aanpassing van de gebruiksvoorschriften van het bestrijdingsmiddel, zodat de blootstelling alsnog beneden de norm blijft.

Sinds enige jaren is duidelijk dat een individueel product, bijvoorbeeld één appel, soms meer bestrijdingsmiddel bevat dan daarvoor op grond van mengmonsteranalyses werd aangenomen. Dit is vooral van belang bij bestrijdingsmiddelen met een hoge acute

giftigheid. Om de consument tegen piekblootstellingen te beschermen wordt voor deze stoffen naast de ADI ook de *Acute Reference Dose* (ARfD) bepaald. Dat is de hoeveelheid van een bepaald bestrijdingsmiddel die de consument gedurende één maaltijd of één dag zonder noemenswaardig risico kan innemen. Ook hier schat het CTB, naast de inneming door de algemene bevolking, apart de blootstelling door kinderen van één tot zes jaar. Als deze eerste *worst case* berekening duidt op overschrijding van de ARfD, volgt wederom een verfijndere, meer praktijkgerichte schatting. Als de ARfD dan nog steeds wordt overschreden, zijn aanpassingen in het gebruiksvorschrift van het bestrijdingsmiddel nodig.

Conclusies over de afstemming van de huidige veiligheidsbeoordeling op het kind

De Gezondheidsraadcommissie die dit advies opstelde, concludeert dat kinderen voor stoffen zowel gevoeliger als ongevoeliger kunnen zijn dan volwassenen. Dat verschilt per stof en hangt ook af van het stadium van ontwikkeling waarin het kind zich bevindt. In het gangbare toxicologische onderzoek worden daarom alle ontwikkelingsstadia van organismen betrokken. Dit onderzoek is echter niet breed genoeg van opzet en onvoldoende diepgaand om effecten op alle belangrijke organen en orgaansystemen van zich ontwikkelende organismen op te kunnen sporen. In het bijzonder kunnen effecten op de ontwikkeling van het zenuwstelsel en die van het immuunsysteem onopgemerkt blijven. Dat geldt wellicht ook voor effecten die voortvloeien uit hormoonontregeling. De grootste kans om aan de aandacht te ontsnappen, hebben veranderingen die het gevolg zijn van blootstelling gedurende de ontwikkeling, maar die pas op latere leeftijd aan het licht komen.

Informatie over de invloed van bestrijdingsmiddelen op de ontwikkeling van het zenuwstelsel, het immuunsysteem en hormonaal gereguleerde processen is zowel van belang voor de afleiding van veilige niveaus voor kortdurende als voor chronische blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. Onduidelijk is in hoeverre het ontbreken van deze relevante gegevens over ontwikkelingstoxiciteit wordt opgevangen door de traditioneel toegepaste onzekerheidsfactor voor verschillen in gevoeligheid tussen individuele mensen. Daarmee is ook onduidelijk of de huidige berekende veilige innameniveaus altijd voldoende bescherming bieden aan het (ongeboren) kind tijdens perioden van verhoogde gevoeligheid in de loop van zijn ontwikkeling. In een aantal gevallen kan de bescherming van de foetus strengere normen voor acute blootstelling (ARfD's) vergen dan voor de bescherming van andere leeftijdsgroepen noodzakelijk is. Of men dan voor deze laatste aparte, minder strenge normen wenst af te leiden, is een beleidsmatige kwestie. De commissie vindt dat er in de huidige risicobeoordeling

terecht rekening wordt gehouden met het specifieke consumptiepatroon van kinderen tussen 1 en 6 jaar.

Op dit moment zijn er geen concrete aanwijzingen dat kinderen daadwerkelijk in hun ontwikkeling worden geschaad door de aanwezigheid van sporen van bestrijdingsmiddelen in het voedsel. Op dit punt is echter onvoldoende onderzoek verricht. Eventuele effecten op bijvoorbeeld het gedrag, het leervermogen, de motoriek, de afweer of de vruchtbaarheid zijn bovendien moeilijk op het spoor te komen. Dat sommige stoffen de ontwikkeling van kinderen kunnen schaden, is uit onderzoek gebleken. PCB's, dioxines en lood kunnen als voorbeeld dienen.

Aanbevelingen van de commissie

Het aantal toxicologische studies dat de producent standaard moet uitvoeren, behoeft geen uitbreiding. Wel is verbetering van de bestaande onderzoeksprotocollen nodig. Vooral de reproductietoxiciteitsstudie met meerdere generaties proefdieren zou breder van opzet moeten worden om eventuele effecten op de ontwikkeling van het zenuwstelsel, het immuunsysteem en op hormoongestuurde ontwikkelingsprocessen op te kunnen sporen. Wanneer uit dit standaardonderzoek een aanwijzing komt dat de ontwikkeling van organismen mogelijk wordt geschaad, dient op het probleem gericht vervolgonderzoek te worden uitgevoerd. Dat is in feite nu ook al voorgeschreven, maar voor verschillende vervolgstudies zijn nog geen gevalideerde onderzoeksmethoden beschikbaar. Aan de opstelling van onderzoeksprotocollen wordt in internationaal verband gewerkt. De commissie beveelt aan om deze activiteiten vanuit Nederland te ondersteunen.

Zolang de huidige onderzoeksprocedures nog leemten vertonen in het vaststellen van mogelijke ontwikkelingsschade, is er feitelijk sprake van een incomplete set van gegevens over de toxiciteit van een bestrijdingsmiddel. Hoe daarmee moet worden omgegaan, kan volgens de commissie het best per bestrijdingsmiddel door deskundigen worden beoordeeld. Bestaat er op grond van alle beschikbare toxicologische gegevens een redelijk vermoeden dat het organisme in ontwikkeling gevoeliger is dan het volwassen organisme, zonder dat daar adequaat (vervolg)onderzoek naar is verricht, dan acht de commissie een extra onzekerheidsfactor bovenop de traditioneel toegepaste factoren op zijn plaats bij de berekening van de ARfD en de ADI. Een wetenschappelijke onderbouwing van de grootte van een eventuele extra onzekerheidsfactor zal in veel gevallen niet goed mogelijk zijn. In dat geval zou men kunnen aansluiten bij de traditie om een extra factor 10 toe te passen als relevante toxiciteitsgegevens ontbreken. Men kan ook de waarden 3 of 10 gebruiken die in de VS worden gehanteerd. Zodra de ontbrekende gegevens beschikbaar komen, dient te worden nagegaan of ze aanleiding geven tot bijstelling van de ADI of ARfD. Internationale samenwerking is daarbij

onontbeerlijk om te voorkomen dat verschillende landen verschillende ADI's en ARfD's vaststellen.

In de VS is men bezig alle bestrijdingsmiddelen opnieuw te beoordelen op hun veiligheid voor kinderen. Bij veel bestrijdingsmiddelen heeft men na deze nieuwe beoordeling de op voorhand aan alle bestrijdingsmiddelen toebedeelde extra onzekerheidsfactor ter bescherming van kinderen weer laten vervallen. Bij enkele bestrijdingsmiddelen heeft men deze extra factor echter gehandhaafd. Deze stoffen zouden in ons land (Europa) met voorrang moeten worden herbeoordeeld op hun schadelijkheid voor zich ontwikkelende organismen. Dat geldt ook voor bestrijdingsmiddelen waarvoor de marge tussen de berekende of gemeten blootstelling en de veilig geachte blootstelling klein is.

Voedselconsumptiepatronen van mensen veranderen in de loop van de tijd. Dat geldt ook voor die van kinderen. Daarom acht de commissie het van groot belang dat toekomstige voedselconsumptiepeilingen mede gericht blijven op het verkrijgen van informatie over kinderen. Ze beveelt aan om ook de consumptie door kinderen van zes maanden tot een jaar in de peilingen te betrekken en deze, waar nodig, bij de risico-beoordeling te betrekken.

De mogelijkheid van gelijktijdige blootstelling aan meerdere bestrijdingsmiddelen met hetzelfde werkingsmechanisme en van gelijktijdige blootstelling vanuit verschillende bronnen (voeding, water, toepassingen in en rond het huis) verdient systematisch aandacht te krijgen in de risicobeoordeling van individuele bestrijdingsmiddelen. De methoden die dit mogelijk moeten maken, zijn echter nog in ontwikkeling. De commissie pleit ervoor de internationale activiteiten op dit gebied met Nederlandse expertise te ondersteunen.

Het bestrijdingsmiddelenbeleid, inclusief de wijze waarop de risico's van deze stoffen worden beoordeeld, wordt in toenemende mate vastgesteld door de Europese Unie. Daarom dringt de commissie erop aan dat de Nederlandse overheid haar aanbevelingen ter sprake brengt binnen de Europese Unie (inclusief de European Food Safety Authority), waar centrale besluitvorming kan plaatsvinden.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. *Pesticides in food: assessing the risk to children*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/11.

Background to this advisory report

Pesticides are widely-used chemical preparations: they protect agricultural crops against disease and infestation, they remove weeds from pavements, and they combat vermin in and around homes. These products may also be harmful to other organisms, including humans. That is why they are only allowed onto the market after extensive safety assessment. In the Netherlands, the Board for the Authorisation of Pesticides (CTB) is responsible for making that assessment. This agency assesses issues such as whether sprayed agricultural produce is safe for consumers. To do so, it uses a scientific, internationally accepted method. In 1996, the United States revised several aspects of the usual approach, with a view to providing better protection for children. In Europe, the authorities have also started to reappraise their approval procedures for pesticides. As a precautionary step, standards for pesticides in baby food and baby formula have been tightened-up. In the Netherlands, and indeed throughout the world, the issue has given rise to an ongoing debate about whether the usual approval procedure would actually cause children to be harmed by sprayed food.

Against this background, the Minister of Health, Welfare and Sports, also on behalf of the former State Secretary of Agriculture, Nature Management and Fisheries submitted the following questions to the Health Council:

- Are children more vulnerable to xenobiotic compounds in general and to pesticides in particular?

- What does this mean for the derivation of safe levels for chronic and short (generally a single) exposure to these substances?
- How can the risk assessment take into account the fact that levels of child exposure to pesticides are different from average exposure levels because children have different patterns of food consumption?

The Committee that drew up the advisory report has taken into consideration all the phases of childhood, from embryo to adolescent. It first provides a description of how exposure and response to pesticides varies between children and adults. It then discusses the current risk assessment procedure for these substances. Finally, it deals with the question of whether that procedure is sufficiently well tailored to children. The advisory report concludes with a series of recommendations.

Exposure of children to pesticides

The food consumption patterns of children are different from those of adults. The younger the child, the greater the difference. After birth, children are breast-fed or bottle-fed. After four to six months, weaning starts and, from about ten months onwards, children gradually start eating the same as the rest of the family. Per kilogram of body weight, children aged from one to six consume greater amounts of certain foods than adults. The foods in question are milk and dairy products, fruit juices and cordials, fruit and vegetables, cereal products, sweets, and sweet sandwich fillings. Therefore, per kilogram of body weight, they are more exposed than adults to the pesticides in these products.

Young children crawl a lot. They also often put their hands and all sorts of objects in their mouths. This behaviour can similarly result in higher exposure through the oral pathway. Per kilogram of body weight, children also have more body surface area and breathe in more air than adults. This results, relatively speaking, in a higher exposure to substances via the skin and the respiratory system.

Processing of substances by the body of a child (toxicokinetics)

Children are physiologically different from adults. The younger the child, the greater the difference. This affects the uptake of substances in the body, the distribution through tissue, metabolism by enzymes and excretion from the body.

Before birth, children are protected from the outside world by their mother's bodies. However, many xenobiotic compounds can pass through the barriers between the mother and the child. After birth, the gastrointestinal tract constitutes an important uptake route. However, at birth the gastrointestinal tract has not yet reached full

maturity. As a result, neonates absorb some substances better than adults, and actually absorb others less well.

The way substances spread through the body also depends on age. In particular, substances which dissolve well in water spread to a relatively larger volume in babies' bodies than in adults. From the circulatory system, they also penetrate more easily into tissues and organs, including the brain.

In foetuses and in neonates, the ability to metabolise chemical substances with enzymes is still limited. As a result, the detoxification and excretion of poisonous substances take place slowly. On the other hand, the lower level of enzyme activity provides protection against substances that are metabolised by enzymes into more harmful substances. In addition, the kidneys and the liver do not yet function at adult levels in neonates, so excretion is slower.

All the toxicokinetic differences between children and adults referred to here largely disappear during the first year of life. Older children may even surpass adults in terms of their ability to metabolise substances with enzymes and then excrete them. This is because children have a higher metabolic rate.

Effect of substances on the body of a child (toxicodynamics)

While chemical substances may produce the same types of effects in adults and children, these can occur at different exposure levels. In addition, substances can result in effects that are unique to children, and that are associated with adverse effects on the development of organs or organ systems. During development, there are periods in which organs can be particularly vulnerable to the influence of chemical substances. These periods are known as windows of vulnerability. In recent years, there has been a growing awareness that disturbances of the maturation of organs may ultimately lead to impaired functioning, even if the organs are apparently healthy. These functional shortcomings sometimes only emerge in adulthood.

Animal trials have shown that some pesticides can affect the development of organs and organ systems. Young laboratory animals can suffer damage to the brain, reproductive organs and immune systems after exposure to doses of pesticides that do not induce any perceptible harm in adult animals. In adult animals, low doses usually only produce effects after long-term exposure. However, in young animals, short or even a single exposure can be enough to produce an effect. In so far as the same effects have been studied and found in both adult and young animals, they are often more severe and longer-lasting in the latter.

There have been no studies to determine whether low levels of exposure to pesticides through food can have similar effects on human development. More is known about the effect of certain pollutants (such as lead, dioxins, and PCBs), certain

medicines (DES, thalidomide) and natural stimulants (alcohol). These can adversely affect the development of children, particularly unborn children, at levels of exposure that are not harmful to adults.

The current appraisal procedure for food safety

The Board for the Authorisation of Pesticides (CTB) assesses the risks of long-term exposure to pesticides through food. To do so, it determines the amount of the pesticide in question that consumers can ingest each day, throughout their lifetime, without running an appreciable risk. This Acceptable Daily Intake (ADI) is expressed as milligrams per kilogram of body weight per day. The assessment is based on data from animal trials, which the manufacturer is required to provide. The CTB uses this data to derive the highest exposure level at which no harmful effects are found in laboratory animals. The ADI is then calculated by applying uncertainty factors that compensate for the differences between animals and humans, and for differences between people. Current thinking is that, in the case of substances that can damage genetic material and thereby cause cancer, it is impossible to determine an exposure level at which no effects occur. Substances of this kind do not qualify for approval.

The CTB also makes an initial, rough estimate of the amount of pesticide that consumers might ingest with their food. For safety's sake, the worst-case scenario is assumed here. In other words, high levels of consumption and high levels of pesticides. Consumption by children aged from one to six is dealt with separately.

The CTB then compares the estimated level of exposure to the level that is considered safe. If exposure, both in the general population and among children aged between one and six, remains below the ADI, the CTB will consider the pesticide to be acceptable. If the calculated exposure is higher, the CTB will conduct a more refined calculation based more on the actual circumstances, in which it takes into account, for example, the consequences for exposure of how food is prepared (washing, peeling, cooking). If the ADI is still exceeded, approval will only be possible after changes to the pesticide's instructions for use, leading to a reduction of exposure to below the permissible standard.

For a number of years now, it has been clear that the level of pesticides in individual products – for example, a single apple – is sometimes higher than was assumed on the basis of analyses of pooled samples. This is particularly important in the case of pesticides with a high acute toxicity. In order to protect consumers against peak exposures, the Acute Reference Dose (ARfD) is determined for these substances as well as the ADI. This is the amount of a particular pesticide that consumers can ingest during a single meal or a single day without appreciable risk. Here also, the CTB makes a separate estimate of the exposure for children aged between one and six, in addition to

intake by the general population. If this initial worst-case calculation indicates that the ARfD may be exceeded, a more refined, more practice-oriented estimate will follow. If the ARfD is still being exceeded, adjustments will be required to the instructions for using the pesticide.

Conclusions about tailoring the current safety assessment procedure to children

The Committee of the Health Council that drew up this advisory report concludes that children can be both more and less vulnerable to substances than adults. Vulnerability can vary according to the substance and depends on the stage of development of the child in question. Current toxicological research therefore includes all developmental stages of organisms. However, this research is neither sufficiently profound nor broad enough in terms of design to identify every single effect on the main organs and organ systems in developing organisms. In particular, effects on the development of the nervous system and the immune system may remain unnoticed. This may also apply to effects resulting from endocrine disruption. Changes which are most likely to remain unnoticed are those resulting from exposure during development that only emerge in later life.

Information about the influence of pesticides on the development of the nervous system, the immune system and endocrine-regulated processes is important for the derivation of safe levels for both short and chronic exposure to pesticides. It is unclear to what extent the lack of this relevant data about development toxicity is offset by the traditional uncertainty factor for variations in vulnerability between individuals. This means that it is also unclear whether the current calculations of safe intake levels always provide adequate protection for children, including unborn children, in periods of heightened vulnerability during the course of their development. In some cases, protection of the foetus may require stricter standards for acute exposure (ARfDs) than are required for the protection of other age groups. The question of whether one wishes to derive separate, less stringent standards for the latter is a policy issue. The Committee finds that the current risk assessment procedure correctly takes into account the specific consumption patterns of children aged between one and six.

At present, there are no concrete indications of genuine adverse effects on children's development caused by the presence of pesticide traces in food. However, this matter requires further research. Furthermore, effects involving aspects such as behaviour, learning ability, motor skills, immunity or fertility are difficult to identify. Research has shown that some substances can have an adverse effect on the development of children. Examples are PCBs, dioxins and lead.

Recommendations of the Committee

The number of toxicological studies that manufacturers are required to conduct as standard need not be increased. Nevertheless, improvements are required to existing research protocols. In particular, studies of reproduction toxicity involving several generations of laboratory animals should be designed on broader lines, to allow for the identification of any effects on the development of the nervous system, immune system and endocrine-regulated processes of development. If this standard research yields an indication that there may be an adverse effect on the development of organisms, there should be follow-up research into the specific problem. In effect, this is already a requirement, but there are still no validated research methods available for a range of follow-up studies. There are international initiatives in progress with a view to drawing up research protocols. The committee recommends Dutch support for these activities.

As long as the current research procedures do not achieve full success in determining possible harm to development, data about the toxicity of pesticides is, in effect, incomplete. The Committee believes that the best way to tackle this problem is to have experts assess each pesticide individually. If, on the basis of all available toxicological data and in the absence of adequate research or follow-up research, there is reasonable cause for supposing that developing organisms are more vulnerable than adult organisms, the Committee believes that an additional uncertainty factor, in addition to the factors traditionally used, is appropriate when calculating the ARfD and the ADI. In many cases, it will not be feasible to supply scientific justification for the size of any additional uncertainty factor. Where this is the case, a default value of 10 could be chosen. This value is traditionally used to account for the absence of key data. Alternatively, values 3 or 10 can be chosen. These are used in the United States. As soon as the missing data becomes available, it will be necessary to determine whether it justifies a change to the ADI or ARfD. International collaboration is indispensable here, in order to prevent different countries setting different ADIs and ARfDs.

The United States is currently reassessing all pesticides in terms of their safety for children. In the case of many pesticides, the additional uncertainty factor assigned beforehand to all pesticides for the protection of children was removed after completion of this reassessment. However, the additional factor was retained for a few pesticides. In the Netherlands and in Europe as a whole, priority should be given to a reassessment of these substances to determine their harmfulness to developing organisms. The same applies to pesticides where there is a small margin between the calculated or measured exposure and the level of exposure considered safe.

Human food consumption patterns change over the course of time. This is also true of children. The Committee therefore considers it to be very important for future food

consumption surveys to obtain information about children. It recommends including consumption by children aged between six months and one year in the surveys and, where necessary, including them in the risk assessment.

The possibility of simultaneous exposure to several pesticides with a common mechanism of toxicity and of simultaneous exposure to the same compounds from various sources (food, water, domestic uses) merits systematic attention in the risk assessment of individual pesticides. However, appropriate methods are still being developed. The Committee advocates the use of Dutch expertise as support for the international activities in this field.

Pesticides policy, including the way in which the risks associated with the substances are assessed, is increasingly determined by the European Union. The Committee therefore urges the Dutch government to put forward its recommendations for discussion within the European Union (including the European Food Safety Authority), where decisions can be taken at the central level.

Inleiding

1.1 Achtergrond

Bestrijdingsmiddelen zijn in de handel verkrijgbare chemische preparaten die onder meer worden gebruikt om landbouwgewassen te beschermen tegen ziekten en plagen, bestratingen onkruidvrij te houden en ongedierte te bestrijden in woonruimten, stallen en opslagruimten. Deze producten kunnen gevaarlijk zijn voor andere organismen, waaronder de mens. Daarom is het op de markt brengen en het gebruik van bestrijdingsmiddelen in de meeste landen aan wettelijke regels gebonden. In Nederland is dat de Bestrijdingsmiddelenwet (BMW62). Volgens deze wet mag een bestrijdingsmiddel alleen tot de markt worden toegelaten, als is vastgesteld dat het – bij gebruik volgens de voorschriften – de beloofde werking heeft en veilig is voor de menselijke gezondheid en het milieu. De overheidsinstantie die de middelen hierop beoordeelt, is het College voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen (CTB). Ze doet dat aan de hand van een uitvoerig onderzoeksdossier dat de fabrikant bij elke aanvraag tot toelating moet indienen.

Bij de beoordeling van de risico's voor de mens besteedt het CTB onder meer aandacht aan eventuele gevaren voor de consument. Bespoten landbouwgewassen kunnen namelijk bij hun oogst nog sporen van bestrijdingsmiddelen bevatten. Het college maakt een inschatting van het gezondheidsrisico dat hiermee is gemoeid. Alleen als dit risico verwaarloosbaar klein wordt geacht, wordt het middel toegelaten. Het CTB gaat daarbij te werk volgens internationaal geaccepteerde procedures.

In de jaren tachtig is in de Verenigde Staten twijfel gerezen over de vraag of de gangbare aanpak ook baby's en kinderen voldoende beschermt tegen sporen van bestrijdingsmiddelen. In 1993 verscheen het rapport *Pesticides in the diets of infants and children* (NRC93). Daarin adviseerde een commissie van de Amerikaanse *National Research Council* (NRC) de veiligheidsbeoordeling op een aantal punten te herzien. Ze beval aan om meer, voor deze bevolkingsgroep relevante toxicologische gegevens over bestrijdingsmiddelen te gebruiken en de blootstelling beter te schatten. Om recht te doen aan de mogelijk bijzondere gevoeligheid van (ongeboren) baby's en kinderen tijdens hun ontwikkeling, pleitte ze voor de inachtneming van een extra veiligheidsmarge bij het vaststellen van veilige niveaus van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. In 1996 zijn deze aanbevelingen wettelijk verankerd in de *Food Quality Protection Act* (zie bv. Lan04, Suh00a) en is het *Environmental Protection Agency* (EPA), de instantie die in de VS de toelaatbaarheid van bestrijdingsmiddelen beoordeelt, begonnen de procedures aan te passen. Sindsdien is de aandacht voor de invloed van bestrijdingsmiddelen op de gezondheid van kinderen snel toegenomen (Kim01a) en is er veel over geschreven, zowel in de wetenschappelijke als in de algemene pers. Daaruit blijkt, dat er grote meningsverschillen zijn over de toereikendheid van de oorspronkelijke beoordelingsprocedure en over de noodzaak van aanpassing (vergelijk bijvoorbeeld Sch00c en Jub03).

In Europa zijn de autoriteiten eveneens begonnen hun toelatingsprocedure voor bestrijdingsmiddelen tegen het licht te houden. Binnen de EU heeft dat inmiddels geleid tot een strenge, op een detectiegrens gebaseerde norm voor bestrijdingsmiddelen in voedingsproducten die speciaal voor baby's zijn bestemd (EU98, EU99). Met een extra veiligheidsmarge voor kinderen wordt momenteel niet gewerkt (JMPR00a). De kwestie heeft ook in Nederland tot debat geleid. De Consumentenbond en de Stichting Natuur en Milieu vrezen dat wellicht duizenden Nederlandse kinderen schade ondervinden, vooral aan het zenuwstelsel, door de consumptie van bespoten voedsel (Luij00). Andere instanties menen echter dat de risico's voor kinderen te verwaarlozen zijn (Han01, Voe01). Ze zijn bang dat consumenten nodeloos worden afgehouden van het eten van voldoende verse groenten en fruit.

1.2 De adviesaanvraag

Gelet op de ontwikkelingen in de Verenigde Staten en de discussie die ook in Nederland wordt gevoerd, heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport – mede namens de toenmalige staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij – de Gezondheidsraad verzocht advies uit te brengen. De bewindslieden willen de opvatting van de Gezondheidsraad vernemen over een mogelijk grotere gevoeligheid van kinderen voor milieuvreemde stoffen in het algemeen en bestrijdingsmiddelen in het bijzonder.

Ook informeren zij naar de betekenis hiervan voor de afleiding van veilige niveaus voor langdurige en voor kortdurende (doorgaans eenmalige) inneming van deze stoffen. Verder vragen de bewindslieden hoe bij de risicobeoordeling rekening kan worden gehouden met een blootstelling die verschilt van de gemiddelde. Bij kinderen is dit door een afwijkend voedselconsumptiepatroon het geval. De volledige tekst van de adviesaanvraag staat in Bijlage A.

1.3 Commissie en werkwijze

Ter beantwoording van de vragen van de minister heeft de vice-voorzitter van de Gezondheidsraad op 19 juni 2002 een commissie van deskundigen geïnstalleerd. De samenstelling daarvan staat vermeld in Bijlage B.

Het gebruik van bestrijdingsmiddelen moet veilig zijn voor alle consumenten, ongeacht hun leeftijd. Reeds voor de geboorte kunnen mensen in aanraking komen met bestrijdingsmiddelen. Dat geldt ook voor de geslachtscellen vóór de bevruchting. Eventuele veranderingen die dan worden geïnduceerd, kunnen tot blijvende schade leiden. Daarom vat de commissie het begrip 'kinderen' breed op en betreft ze zowel de prenatale (bevruchte eicel, embryo en foetus) als de postnatale ontwikkelingsfasen (baby 0-1 jaar; peuter 1-4 jaar; kleuter 4-6 jaar; ouder kind 6-12 jaar; adolescent 12-18 jaar) in haar beschouwingen. Waar de commissie zonder verdere aanduiding de term 'kinderen' gebruikt, bedoelt ze al deze pre- en postnatale ontwikkelingsfasen.

Overeenkomstig de adviesaanvraag richt de commissie zich primair op bestrijdingsmiddelen. Dit is echter een uiterst diverse groep van stoffen. Hun gemeenschappelijke noemer is, dat ze allemaal worden gebruikt om ongewenste organismen te bestrijden en dat ze onder één juridisch kader, de Bestrijdingsmiddelenwet, vallen. Wat chemische structuur en werkingsmechanisme betreft, zijn er grote verschillen. Daarom hebben haar conclusies en aanbevelingen, zo meent de commissie, een bredere geldigheid dan bestrijdingsmiddelen alleen en zijn ze in principe op chemische stoffen in het algemeen van toepassing. Het omgekeerde is evenzeer het geval. Daar waar gegevens over het lot van stoffen in het lichaam en over effecten op het lichaam tijdens verschillende ontwikkelingsfasen voor bestrijdingsmiddelen ontbreken, baseert de commissie zich op beschikbare gegevens van andere stofgroepen, zoals geneesmiddelen, zware metalen, dioxines en PCB's. De commissie is van mening dat conclusies die hierop stoelen in beginsel ook gelden voor bestrijdingsmiddelen.

Tot slot beoordeelt de commissie in hoeverre de huidige toelatingsprocedure voor bestrijdingsmiddelen voldoende rekening houdt met de geconstateerde verschillen tussen kinderen en volwassenen en daarmee ook aan kinderen bescherming biedt.

1.4 Opzet van dit advies

In de hoofdstukken 2, 3 en 4 maakt de commissie op basis van de wetenschappelijke literatuur een inventarisatie van verschillen tussen kinderen en volwassenen. Ze richt zich daarbij zowel op de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen (hoofdstuk 2), als op de gevoeligheid voor deze stoffen. Deze laatste hangt af van de verwerking van stoffen door het lichaam (hoofdstuk 3) en van de inwerking van stoffen op organen en orgaansystemen (hoofdstuk 4). Hoofdstuk 5 geeft een overzicht van de gangbare procedure ter beoordeling van de risico's van bestrijdingsmiddelen in het voedsel voor de consument. In de volgende hoofdstukken beoordeelt de commissie hoe toereikend de gangbare procedure is voor de bescherming van kinderen tegen bestrijdingsmiddelen. Daarbij komen het toxicologische onderzoek (hoofdstuk 6), het gebruik van onzekerheidsfactoren (hoofdstuk 7) en het schatten van de blootstelling (hoofdstuk 8) achtereenvolgens aan de orde. Het advies eindigt met een reeks conclusies en aanbevelingen (hoofdstuk 9).

Verschillen in de blootstelling tussen kinderen en volwassenen

Als gevolg van plaagbestrijding kunnen sporen van bestrijdingsmiddelen in landbouwgewassen achterblijven. Deze sporen duidt men doorgaans aan als residuen. Het spijsverteringskanaal vormt verreweg de belangrijkste route langs welke mensen in contact komen met deze residuen. Blootstelling via huid en luchtwegen is nauwelijks van betekenis. Deze routes kunnen wel een belangrijke rol spelen als het gaat om blootstelling aan bestrijdingsmiddelen die voor andere doeleinden dan gewasbescherming worden ingezet, zoals bestrijding van plaagorganismen en onkruid in en rond het huis. Deels betreft het hier dezelfde bestrijdingsmiddelen als die in de landbouw worden toegepast. Daarom betreft de commissie alle routes bij haar bespreking van de verschillen in blootstelling tussen kinderen en volwassenen.

2.1 Blootstelling via de mond

In welke mate een consument wordt blootgesteld aan residuen van bestrijdingsmiddelen, hangt af van wat en hoeveel hij eet en drinkt en van het residugehalte daarin. Er bestaan grote verschillen in consumptiepatronen tussen individuele consumenten, die deels samenhangen met leeftijdsafhankelijke verschillen in behoeften en voorkeuren. De eerste maanden na de geboorte krijgen baby's uitsluitend borst- of flesvoeding. Als ze vier tot zes maanden oud zijn, vindt voor het eerst bijvoeding plaats en vanaf ongeveer tien maanden gaan kinderen geleidelijk 'met de pot mee-eten'. De landelijke voedselconsumptiepeilingen (uitgevoerd in 1987/1988, 1992 en 1997/1998) geven inzicht in het eetgedrag van de Nederlandse bevolking vanaf de leeftijd van één jaar

(Voe98). Gegevens over jongere kinderen ontbreken in deze peilingen. Onlangs is echter onderzoek verricht naar de eetgewoonten van jonge peuters in de leeftijd van negen tot achttien maanden (Voe02). In absolute zin bleken vooral jonge kinderen van bijna alle groepen voedingsmiddelen minder te eten dan volwassenen. Uitzonderingen vormden fruit en melk en melkproducten, waarvan kinderen van negen maanden het meest bleken te consumeren. Van de totale hoeveelheid fruit die peuters van negen maanden eten, werd 41 procent geconsumeerd in de vorm van fruithapjes uit potjes en 56 procent in de vorm van vers fruit. Bij peuters van achttien maanden bedroeg het aandeel van vers fruit 84 procent (Voe02). De consumptie van melk en melkproducten door peuters van negen maanden bestond voor 80 procent uit opvolgmelk. Bij peuters van achttien maanden was dat nog slechts 7 procent. Volle en vooral halfvolle melk lieten het omgekeerde beeld zien (Voe02).

Uitgedrukt per kilogram lichaamsgewicht is het beeld anders. Vooral jonge kinderen bleken van vrijwel alle productgroepen meer te eten en te drinken dan volwassenen (zie tabel 1). Ze consumeerden vooral meer groenten en fruit, melk en melkproducten, vruchtensappen en siroep, graanproducten en snoep en zoet beleg. Buitenlandse onderzoeken laten hetzelfde beeld zien (Lar98, Law98, NRC93, Øst98, Plu92, Sch98).

Tabel 1 Gemiddelde consumptie van groepen voedingsmiddelen (in gram per dag per kilogram lichaamsgewicht) door personen van verschillende leeftijd. De gegevens voor de leeftijdscategorieën van negen, twaalf en achttien maanden zijn afkomstig van het VIO^a en hebben betrekking op jongens en meisjes (Voe02); de gegevens voor de overige leeftijdscategorieën zijn afkomstig van de laatste voedselconsumptiepeiling en hebben alleen betrekking op jongens en mannen (Voe98). De gegevens over meisjes en vrouwen laten een vergelijkbaar beeld zien.

leeftijdscategorie	9 mnd	12 mnd	18 mnd	1-4 jr	4-7 jr	7-10 jr	10-13 jr	13-16 jr	22-50 jr
lichaamsgewicht (kg)	9,3	10,3	11,9	14,1	20,1	29,3	39,7	55,8	81,8
voedingsmiddel									
aardappelen	2	2	3	4	4	3	3	3	2
brood	3	4	4	5	5	4	4	3	2
niet-alc. dranken	15	21	33	31	23	21	18	18	17
fruit	18	16	13	7	4	3	2	2	1
gebak, koek	1	1	2	2	2	1	1	1	0
graanproducten	2	2	2	3	1	1	1	1	1
groenten	3	3	3	4	3	3	2	2	2
melk, melkproducten	69	61	47	38	27	17	13	8	4
samengestelde gerechten	11	9	5	2	0	0	0	0	1
suiker, snoep, zoet beleg	0	1	1	2	2	2	1	1	1
vlees(waren) e.d.	1	2	3	4	3	3	2	2	2

^a Voedingsstoffen Inname Onderzoek (VIO), in 2002 uitgevoerd door TNO Voeding in opdracht van Nutricia BV Nederland (zie Voe02).

De laatste voedselconsumptiepeiling heeft ook enig inzicht verschaft in het eetgedrag van zwangere vrouwen. Met uitzondering van een sterk verminderde consumptie van alcoholische dranken, bleken er geen grote verschillen te bestaan met het eetgedrag van vrouwen in de leeftijd van 22 tot 50 jaar (Voe98). Het aantal zwangere vrouwen dat met de peiling meedeed, bedroeg echter slechts 50, zodat hieruit vooralsnog geen algemene conclusies kunnen worden getrokken.

De afwijkende voedselconsumptie van kinderen ten opzichte van die van volwassenen leidt tot een evenredig verschil in blootstelling aan in het voedsel aanwezige residuen van bestrijdingsmiddelen. Via moedermelk kunnen kinderen milieuverontreinigende stoffen binnenkrijgen; dat is reeds tientallen jaren bekend. Het onderzoek hieromtrent is hoofdzakelijk gericht op organochloorverbindingen, zoals dioxines, PCB's en oude, chloorhoudende insecticiden, bijvoorbeeld DDT (LaK01). Gegevens over de aanwezigheid in moedermelk van moderne bestrijdingsmiddelen zijn echter veel schaarser. In een Brits onderzoek werden geen organofosfaten in moedermelk aangetroffen (WPPR98), maar in een recenter onderzoek in India wel (San03). In Frankrijk is onlangs atrazin in moedermelk gevonden (Bal03). Flesvoeding en speciaal voor baby's en kleine kinderen bestemde voedingsproducten, zoals potjes babyvoeding, mogen in de Europese Unie sinds enige tijd vrijwel geen bestrijdingsmiddelen meer bevatten. Uit voorzorg is de norm per bestrijdingsmiddel vastgesteld op maximaal 0,01 mg/kg, wat min of meer overeenkomt met de detectielimiet (EU98, EU99). Via andere voedingsmiddelen worden kinderen in verhoogde mate blootgesteld aan residuen van bestrijdingsmiddelen door hun hogere consumptie per kilogram lichaamsgewicht. Tot slot stoppen vooral jonge kinderen hun vuile handen en allerlei voorwerpen in de mond (Fre01, Ste01). Dit, en de inneming van grond, kan eveneens bijdragen aan een hogere blootstelling van kinderen aan toxische stoffen (Gur98). In overeenstemming hiermee troffen Amerikaanse onderzoekers onlangs hogere concentraties dialkylfosfaten – omzettingproducten van organofosfaat-insecticiden – aan in de urine van kinderen dan in de urine van volwassenen (Bar04).

2.2 Blootstelling via de luchtwegen en de huid

Bij een gegeven inspanningsniveau verbruiken kinderen per kilogram lichaamsgewicht meer energie dan volwassenen. Als gevolg daarvan is de luchtinname uitgedrukt per kg lichaamsgewicht per minuut bij kinderen het grootst. Omdat kinderen van een jaar of tien veel actiever zijn dan baby's is de totale luchtinname per kg lichaamsgewicht per dag bij de eerstgenoemden het grootst (Plu92). Daarmee ademen kinderen per kilogram lichaamsgewicht ook de grootste hoeveelheden van in de lucht aanwezige toxische stoffen in.

Vergeleken met volwassenen hebben kinderen een groot lichaamsoppervlak per kilogram lichaamsgewicht. Bij pasgeboren baby's is dat ongeveer 0,061 m²/kg. Tijdens de ontwikkeling van het kind daalt deze waarde geleidelijk tot 0,027 m²/kg op volwassen leeftijd (Ren98a, zie ook EPA97). Dit betekent dat kinderen op gewichtsbasis via de huid een grotere dosis ontvangen in situaties waarin het gehele lichaamsoppervlak is blootgesteld, bijvoorbeeld bij zwemmen in vervuild water (Plu92). Ook het gedrag van kinderen, bijvoorbeeld kruipen en op blote voeten lopen, kan bijdragen aan een hogere blootstelling via de huid (Gur98, Fre04).

2.3 Conclusies

Uitgedrukt per kilogram lichaamsgewicht eten en drinken kinderen meer dan volwassenen. Ook ademen ze op gewichtsbasis meer lucht in en hebben ze een groter lichaamsoppervlak. Hierdoor en door hun specifieke gedrag, zoals kruipen en het in de mond stoppen van hun handen of van voorwerpen, krijgen kinderen per kilogram lichaamsgewicht vaak meer bestrijdingsmiddelen binnen dan volwassenen.

Fysiologische verschillen tussen kinderen en volwassenen en hun invloed op de toxicokinetiek van stoffen

De gevoeligheid van een organisme voor een giftige stof wordt bepaald door de toxicokinetiek en de toxicodynamiek van die stof. De toxicokinetiek is het geheel aan processen die het lot van een stof in het lichaam bepalen: de opname van de stof door het lichaam, het transport en de verdeling in het lichaam, de binding aan andere stoffen, de omzetting door enzymen en de uitscheiding. Deze processen bepalen welk deel van de aangeboden dosis uiteindelijk in staat is om schade teweeg te brengen. De toxicodynamiek is het proces van interactie van een stof met structuren en processen in het lichaam en de biochemische en fysiologische consequenties daarvan. In dit hoofdstuk gaat de commissie nader in op de fysiologische verschillen tussen kinderen en volwassenen en hun invloed op de toxicokinetiek van stoffen. Ze baseert zich daarbij hoofdzakelijk op enkele overzichtspublicaties in de wetenschappelijke literatuur (Plu92, Ren98a, Sch02, Sno92) en een recent, uitvoerig rapport van het RIVM (Zwa02). De belangrijkste bevindingen, die voornamelijk op geneesmiddelenonderzoek berusten, staan kort samengevat in tabel 2.

3.1 De opname van stoffen door het lichaam

Het ongeboren kind krijgt al zijn voedingsstoffen via het lichaam van de moeder. Zo kunnen hem ook giftige stoffen bereiken. De barrière tussen moeder en kind wordt vroeg in de zwangerschap gevormd door de dooierzak en later door de placenta. Deze houden echter alleen zeer grote of sterk geladen moleculen tegen (Cre00, Øst98, Pet98). De meeste stoffen bereiken dan ook min of meer gelijke concentraties in het bloed van

de moeder en dat van het kind (Cre00, Sch02, Why03). Dat ook bestrijdingsmiddelen tot de foetus kunnen doordringen, blijkt uit de aanwezigheid van deze stoffen of hun omzettingsproducten in het vruchtwater tijdens de zwangerschap (Bra03) en in navelstrengbloed (Why03) en meconium (Ost02, Why01) vlak na de geboorte.

De geboorte brengt grote veranderingen in het transport van stoffen met zich mee. Het spijsverteringskanaal, de ademhalingswegen en de huid vormen de nieuwe routes waarlangs stoffen het lichaam kunnen binnendringen. Voor chemische verbindingen in het voedsel is de orale route van belang. Bij het pasgeboren kind is de pH van het maagsap hoog ten opzichte van die bij volwassen mensen. Dit beïnvloedt de ionisatiegraad van stoffen. Spijsverteringsenzymen, zoals pepsine, trypsine en α -amylase, hebben in eerste instantie nog een lage activiteit. Lediging van de maag vindt de eerste maanden nog onregelmatig plaats en de darmperistaltiek is traag en onregelmatig. De nog onrijpe darmwand is beter permeabel voor grote moleculen, zoals eiwitten, en voor metalen. Na de geboorte wordt het tot dan toe steriele spijsverteringskanaal snel gekoloniseerd door bacteriën, waarbij geleidelijke verschuivingen in de darmflora optreden. Wat dit alles betekent voor de opname van stoffen, verschilt per verbinding. De ene stof zal beter worden opgenomen door het spijsverteringskanaal van een pasgeborene, de andere juist slechter. Één jaar na de geboorte zijn deze verschillen ten opzichte van het spijsverteringskanaal van volwassenen echter grotendeels verdwenen.

De huid en de luchtwegen vormen minder relevante opnameroutes voor in voedsel aanwezige bestrijdingsmiddelen. Ze spelen echter wel een rol bij de totale blootstelling. De opperhuid vormt een effectieve barrière tegen waterverlies, infecties door binnendringende micro-organismen en, in de meeste gevallen, tegen effecten van toxische stoffen. De beschermende werking berust op de buitenste laag, de hoornlaag. De foetus in de baarmoeder heeft deze bescherming nog niet. De ontwikkeling van de hoornlaag start pas rond week 24 van de zwangerschap en duurt circa tien weken (Car00, Eva86). Voldragen pasgeboren baby's beschikken over een volledig functionele hoornlaag die een goede bescherming biedt (Ath86).

Er is weinig bekend over eventuele verschillen tussen kinderen en volwassenen in de snelheid waarmee stoffen vanuit de longen in het lichaam worden opgenomen. De luchtwegen van 3 tot 12 dagen oude ratten lijken in vet onoplosbare stoffen sneller te absorberen dan de luchtwegen van volwassen ratten (Hem78a,b).

Tabel 2 Fysiologische verschillen tussen kinderen en volwassenen die van invloed zijn op de toxicokinetiek (gebaseerd op Ren98a, Sch02, Zwa02).

Absorptie

Oppervlak/Gewicht	Bij pasgeborene is verhouding lichaamsoppervlak/lichaamsgewicht circa 2,3 maal groter dan bij volwassene
Maag pH	6-8 bij geboorte, <4 binnen 2-4 dagen, daalt daarna geleidelijk naar waarde volwassene, dwz 1,5
Spijsverterings-enzymen	Geringe activiteit bij geboorte, activiteit neemt snel toe in eerste levensjaar
Maaglediging	Variabel en onregelmatig tot 6-8 maanden na de geboorte
Bewegelijkheid darm	Traag en onregelmatig bij baby's
Darmflora	Snelle vestiging na geboorte, verandert geleidelijk
Huid	Dunner en meer doorlatend bij veel te vroeg geboren baby's door onvolledige hoornlaag, deze wordt na de geboorte in 2-3 weken gevormd; nauwelijks verschil tussen voldragen pasgeborene en volwassene
Long	Oppervlak longblaasjes bij kinderen groter dan bij volwassenen op gewichtsbasis; grotere ventilatiesnelheid bij kind; aantal longblaasjes blijft toenemen tot 8 jaar, daarna alleen toename in grootte; long groeit door tot op jong volwassen leeftijd

Distributie

Totaal watergehalte	90% van lichaamsgewicht in 2de trimester, ~75% bij geboorte, daalt tot 60% (waarde volwassene) in 3 maanden
Extracellulair water	60% van lichaamsgewicht in 2de trimester, 40-45% bij geboorte, daalt tot ~30% in 1 jaar
Intracellulair water	Stijgt tijdens vroege zwangerschap tot ~35% in 2de trimester, blijft nabij 40% gedurende babytijd
Totaal vetgehalte	Stijgt van 1-3% van lichaamsgewicht halverwege de zwangerschap tot ~16% bij geboorte, piek op ~25% in baby van 6-9 maanden, daalt dan gedurende 6-7 jaar tot waarde volwassene
Totaal plasma-eiwit	Lager bij pasgeborenen en baby's dan bij grotere kinderen en volwassenen en met lagere bindingsaffiniteit
Hersenen	Hersenen van pasgeborene zijn relatief groter met lager myelinegehalte, hogere doorbloeding, onrijpe bloed-hersenbarrière

Omzetting door enzymen

Fase I en Fase II enzymen	Bij geboorte geringere activiteit, vooral van P450-oxidatie en glucuronconjugatie; diverse enzymsystemen volgen eigen tijdspad van rijping; in algemeen binnen 6-12 maanden op niveau van volwassene
---------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Uitscheiding

Via gal	Geringe capaciteit bij geboorte
Glomerul. filtratie nier	Laag bij pasgeborenen, neemt snel toe gedurende eerste jaar
Tubul. secretie nier	Rijpt later dan glomerulaire filtratie, bereikt niveau van volwassenen binnen 1 jaar
Nierfunctie en uitscheiding	Groter in oudere baby's en jonge kinderen dan in oudere kinderen en volwassenen

3.2 De verdeling in het lichaam

De verspreiding en verdeling van opgenomen giftige stoffen over het lichaam wordt beïnvloed door de samenstelling daarvan. Het lichaam van kinderen bevat ten opzichte van dat van volwassenen relatief veel water. Dat extra water bevindt zich voornamelijk buiten de cellen (Sch02). Het vetpercentage vertoont leeftijdsafhankelijke schommelingen en is relatief laag bij pasgeborenen en adolescenten. Ook de binding aan plasma-eiwitten is van belang. Deze zorgt ervoor dat stoffen in de circulatie blijven en zich niet verspreiden in organen en weefsels, waar ze schade kunnen veroorzaken (Plu92, Sch02). De plasma-eiwitbinding is relatief laag bij pasgeborenen en baby's. Daardoor en door het hogere watergehalte hebben vooral wateroplosbare stoffen de neiging zich in het babylichaam over een groter volume te verspreiden.

De hersenen vertegenwoordigen een relatief groot deel van het totale lichaam bij baby's en kinderen. Bovendien is de bloedtoevoer naar de hersenen, uitgedrukt per kilogram hersenweefsel, bij kinderen groter (Sno92). Samen met het hoge lipidengehalte van de hersenen, heeft dit gevolgen voor de verdeling van vetoplosbare stoffen over het lichaam. De rijping van de bloed-hersenbarrière, die de hersenen beschermt tegen veel toxische stoffen, vergt tijd. Bij ratten is deze barrière één tot enkele weken na de geboorte volledig ontwikkeld. Wanneer ze bij de mens volledig functioneel is, is niet precies bekend (NRC93, Sch02). Door de onvolledige werking kunnen stoffen in grotere hoeveelheden de hersenen van foetussen en pasgeborenen bereiken.

3.3 De omzetting in het lichaam

In het lichaam kunnen enzymen de opgenomen stoffen omzetten. Deze biotransformatie gebeurt voornamelijk in de lever, maar in mindere mate ook in andere organen, zoals de longen en de darmen. Hierbij is een grote verscheidenheid aan enzymen betrokken, die ieder weer in meerdere vormen kunnen voorkomen. Naar functie kunnen fase I en fase II enzymen worden onderscheiden (Ber95, Cre98, Cre00). De eerste transformeren de stof, bijvoorbeeld door middel van een oxidatie. De tweede koppelen er vervolgens een wateroplosbare groep (bijvoorbeeld glucuronzuur, sulfaat, glutathion of acetylaat) aan, waarbij een zogeheten conjugaat ontstaat. De consequenties zijn tweeledig. Ten eerste neemt de oplosbaarheid in water toe. Daardoor kunnen stoffen gemakkelijker via de urine worden uitgescheiden. Op de tweede plaats heeft het gevolgen voor de giftigheid. Toxische stoffen kunnen hun werkzaamheid verliezen (detoxificatie). Anderzijds kunnen stoffen juist toxischer worden. Men spreekt in dat geval van bioactivering.

De betrokken enzymsystemen ontwikkelen zich pas in de loop van het foetale stadium. Met het voortschrijden van de ontwikkeling vinden er veranderingen plaats, zowel in de aard van de enzymen als in hun activiteit. Bij de foetus en de pasgeboren baby is het vermogen tot biotransformatie nog relatief gering (Cre00). Dat geldt vooral voor oxidatiereacties en glucuronzuurconjugatie. Deze geringe enzymactiviteit kan resulteren in een vertraagde ontgiftiging en dus in een langere interne blootstelling. Daarentegen biedt ze juist bescherming tegen stoffen die bioactivering behoeven. Over het algemeen bereikt het biotransformatievermogen het niveau van een volwassene binnen één jaar na de geboorte (Plu92, Zwa02). In de kindertijd kan de enzymactiviteit zelfs hoger zijn dan bij volwassenen, wat kan samenhangen met de hogere stofwisseling bij kinderen. In dit verband is de *half-life dip* een bekend begrip in de kindergeneeskunde. Er wordt een periode mee aangeduid, waarin kinderen een relatief hogere dosis geneesmiddelen nodig hebben, omdat deze versneld worden afgebroken (Øst98).

3.4 De uitscheiding

Vóór de geboorte ontdoet de foetus zich van (endogene) overtollige en schadelijke stoffen voornamelijk door afvoer via de navelstreng en de placenta naar het lichaam van de moeder (Gin04). Na de geboorte verlaten chemische stoffen, al dan niet in gewijzigde vorm, het lichaam via de nieren (in urine), de lever/galblaas (via de gal in de ontlasting), de longen (in de uitgeademde lucht) of de huid (in transpiratievocht). Voor de meeste stoffen vormen de nieren het belangrijkste uitscheidingsorgaan. Meteen na de geboorte is de bloedtoevoer naar de nieren echter nog relatief gering. Pas na vijf maanden is het niveau hetzelfde als bij een volwassene (Sch02, Zwa02). De uitscheiding door de nier berust op de werking van circa één miljoen nefronen die elk bestaan uit een nierfilter (glomerulus) en een nierbuisje (tubulus). Sommige stoffen worden uit het bloed verwijderd door de passieve filterwerking van de glomeruli. Andere worden actief uitgescheiden via de tubuli. Beide functies staan bij de pasgeborene nog op een laag niveau. De glomerulaire filterwerking rijpt het snelst, namelijk binnen vijf á zes maanden. De tubulaire secretie bereikt in acht maanden tot één jaar de capaciteit van een volwassene (Plu92, Sch02, Zwa02). Daar staat tegenover dat de verminderde binding aan plasma-eiwitten gedurende de eerste maanden na de geboorte de uitscheiding kan bevorderen. Bij pasgeboren laboratoriumproefdieren blijkt ook de uitscheiding door de lever via de gal niet meteen op volle kracht te werken. Er moet nog worden vastgesteld of dit ook voor de mens geldt (Plu92).

3.5 Conclusies

Zolang moeder en kind via placenta en navelstreng met elkaar zijn verbonden, verschillen de concentraties van de meeste stoffen in het bloed van moeder en kind weinig. Met de geboorte komt daarin verandering. Vooral in de eerste maanden na de geboorte gaat het lichaam anders met stoffen om dan op latere leeftijd. De gezamenlijke betekenis van deze toxicokinetische verschillen kan van stof tot stof verschillen. In het algemeen geldt echter dat bij pasgeborenen, en meer nog bij te vroeg geboren baby's, de enzymatische omzetting en uitscheiding van stoffen trager verlopen. Het gevolg is dat hele jonge kinderen bij een bepaalde uitwendige dosis doorgaans inwendig langer blijven blootgesteld aan toxische stoffen dan volwassenen. Binnen één jaar na de geboorte zijn deze verschillen grotendeels verdwenen. Het vermogen van kinderen die ouder zijn dan één jaar om stoffen uit het lichaam te verwijderen doet meestal niet onder voor dat van volwassenen. Vaak is het zelfs groter. Hierdoor is bij een gelijke dagelijkse inname de belasting per kilogram lichaamsgewicht lager. Voor stoffen die bioactivering ondergaan geldt het omgekeerde: het risico voor pasgeborenen is kleiner en dat voor oudere kinderen juist groter dan dat voor volwassenen.

Fysiologische verschillen tussen kinderen en volwassenen en hun invloed op de toxicodynamiek van stoffen

Werkingsmechanismen van giftige stoffen – de manieren waarop ze schade veroorzaken – zijn in het algemeen hetzelfde bij verwante soorten organismen. Ze zijn ook vaak gelijk bij verschillende ontwikkelingsstadia binnen één soort (NRC93). Daarom zijn effecten op organen bij kinderen en volwassenen vaak gelijk van aard. Als een stof bij volwassenen bijvoorbeeld levernecrose veroorzaakt, zal ze dat in de regel ook bij kinderen doen (Nie01). Wel kunnen er verschillen in de mate van het effect zijn, bijvoorbeeld door de eerder geschetste verschillen in toxicokinetiek. Daarnaast kunnen chemische stoffen echter ook effecten teweegbrengen die specifiek zijn voor het zich ontwikkelende individu. Ze hangen samen met een verstoorde ontwikkeling van organen en orgaansystemen. In dit hoofdstuk gaat de commissie hierop nader in. Haar bevindingen berusten hoofdzakelijk op proefdieronderzoek. Voor zover er gegevens beschikbaar zijn over de invloed van stoffen op de ontwikkeling van organen en orgaansystemen bij de mens, betreft het voornamelijk geneesmiddelen en milieucontaminanten.

4.1 Gevoeligheidsvensters

Elk orgaan doorloopt een nauwkeurig gedefinieerd ontwikkelingsprogramma. Daarin is precies vastgelegd welke veranderingen er op welk tijdstip moeten plaatsvinden. Tijdens die ontwikkeling kunnen er kortere of langere periodes zijn, waarin de organen bijzonder gevoelig zijn voor verstoring door chemische stoffen. Men spreekt in dit verband wel van gevoeligheidsvensters (Sel00). Soms treden effecten op bij

blootstellingsniveaus die bij volwassen organismen geen noemenswaardige schade veroorzaken. De gevolgen van een gestoorde ontwikkeling van organen kunnen langdurig of blijvend van aard zijn.

De stoornis kan al plaatsvinden in de eerste week na de bevruchting, of eigenlijk al daarvoor. Meestal leidt dat niet tot het ontstaan van misvormingen (Den98, Nie01). Waarschijnlijk sterft de vrucht bij ernstige beschadiging. Als slechts een beperkt aantal cellen is aangetast, kunnen deze in dit vroege stadium vermoedelijk nog vervangen worden door andere. Bij de mens duurt de periode waarin alle organen worden aangelegd ongeveer van dag 21 tot dag 56 na de bevruchting. Het embryo is dan het meest gevoelig voor de inductie van (structurele) misvormingen door chemische verbindingen (Den98). Een berucht voorbeeld is de verstoorde ontwikkeling van armen en benen door het slaap- en kalmeringsmiddel thalidomide (Softenon). Na de achtste week van de zwangerschap kunnen geen grote misvormingen meer geïnduceerd worden. De rijping van organen is dan echter nog lang niet voltooid en gaat bij sommige organen en orgaansystemen door tot lang na de geboorte. De laatste jaren is het besef gegroeid dat een verstoring tijdens deze ontwikkelingsfase, ook als ze morfologisch onzichtbaar is, tot permanente functionele tekortkomingen kan leiden, die deels pas bij het volwassen individu aan het licht kunnen komen (Den98, Nie01, Sel00, Uyl98). Uit onderzoek onder het nageslacht van DES-dochters is gebleken dat wellicht zelfs bij de derde generatie nog effecten kunnen optreden (Kli02). Hoewel in principe elk orgaan in zijn ontwikkeling kan worden gestoord, is men hiervoor het meest beducht bij orgaansystemen die een complexe en langdurige ontwikkeling doormaken, zoals het centrale zenuwstelsel, het immuunsysteem en de voortplantingsorganen. In de volgende paragrafen gaat de commissie hierop nader in.

Tot slot wijst de commissie erop dat het EPA onlangs een conceptrapport heeft uitgebracht over kinderen en kanker (EPA03, Sch03). Daarin concluderen de opstellers op grond van proefdieronderzoek dat blootstelling aan kankerverwekkende stoffen tijdens een vroege levensfase een grotere kans op kanker geeft dan een even lange en even hoge blootstelling in het volwassen stadium. Deze bevinding geldt voor kankerverwekkende stoffen die ook mutageen zijn. Bij stoffen die via andere werkingsmechanismen kanker veroorzaken, is het beeld vooralsnog minder duidelijk. Omdat mutagene stoffen niet als bestrijdingsmiddelen worden toegelaten, gaat de commissie hier niet verder op in.

4.2 Het centrale zenuwstelsel

4.2.1 *De ontwikkelingsgeschiedenis*

De ontwikkeling van het zenuwstelsel is een in tijd en plaats zeer precies vastgelegd proces (Ric00a, Rod95). Vanuit de eerste aanleg, de neurale buis, groeit het zenuwstelsel uit tot een orgaanstelsel dat een ingewikkelde structuur heeft en een grote verscheidenheid aan functies uitvoert. Tijdens deze ontwikkeling vinden allerlei processen plaats. Cellen vermeerderen zich door celdeling, verplaatsen zich naar de verschillende hersendelen en differentiëren zich in diverse celtypen. Onderlinge verbindingen worden continu gevormd en overtollige worden weer verbroken; isolatiemateriaal wordt door speciale gliacellen afgezet en biochemische veranderingen vinden plaats. De verschillende kernen van de hersenen ontwikkelen zich tijdens verschillende perioden voor én na de geboorte. Het is niet zozeer de volgorde waarin de diverse ontwikkelingsprocessen plaatsvinden die verschilt tussen diverse soorten zoogdieren, maar het tijdschema van deze ontwikkeling ten opzichte van het moment van geboorte. De hersenen van veel zoogdieren kennen een periode van snelle ontwikkeling, de zogenaamde hersengroeispurt. Bij de mens begint deze al in het derde trimester van de zwangerschap en zet zich voort gedurende de eerste jaren na de geboorte. Bij veel gebruikte proefdieren als rat en muis voltrekt de groeispurt zich in de eerste drie tot vier weken na de geboorte. Tegelijk met de morfologische ontwikkeling van het zenuwstelsel wordt een groot aantal functionele systemen aangelegd (voor bijvoorbeeld motoriek, cognitie, geheugen, zintuiglijke waarneming) die niet in afzonderlijke delen van het zenuwstelsel gelokaliseerd zijn, maar waarvan onderdelen wijd verspreid in het zenuwstelsel voorkomen. Een grote verscheidenheid aan signaalstoffen, synapsen en receptoren zorgt voor adequate signaaloverdracht tussen zenuwcellen, waardoor een geïntegreerde en onderling gecoördineerde werking van hersensystemen gewaarborgd is.

4.2.2 *De invloed van toxische stoffen*

Het zenuwstelsel heeft tijdens de ontwikkeling veel meer potentiële aangrijpingspunten voor effecten van neurotoxische stoffen dan het gerijpte zenuwstelsel (Rod95). Bovendien bieden de zogenaamde bloed-hersenbarrière en detoxificatiemechanismen nog onvoldoende bescherming tijdens de vroege fasen van ontwikkeling (zie hoofdstuk 3). Door dit alles zijn er tijdens de ontwikkeling vanaf het embryonale stadium tot in de adolescentie perioden van verhoogde gevoeligheid. Zoals blijkt uit proefdieronderzoek, kan blootstelling aan neurotoxische stoffen verstoringen in de ontwikkeling veroorzaken

die kunnen resulteren in permanente veranderingen in structuur en/of functie van (delen van) het zenuwstelsel (EPA00a, IEH96). Daarbij gaat het niet alleen om verstoring van structuren en processen in zenuwcellen zelf, maar ook om effecten op andere celtypen zoals gliacellen. Afhankelijk van de aard en omvang van de veranderingen kunnen de gevolgen direct tot uiting komen of pas op een later tijdstip. De grote plasticiteit van het zich ontwikkelende zenuwstelsel kan veranderingen tijdelijk maskeren of ongedaan maken.

Tabel 3 Voorbeelden van bestrijdingsmiddelen die de ontwikkeling van het zenuwstelsel bij proefdieren kunnen beïnvloeden.

Stof	Onderzochte diersoort	Effecten	Literatuurreferenties
Chloorpyrifos	Rat, muis	Acetylcholinesterase remming, veranderde hersenmorfometrie, remming DNA- en eiwitsynthese, verminderde cognitieve prestaties, celverlies, verhoogde adenylyl cyclase activiteit, deficiënties in cholinerge synaptische activiteit, verhoogde motorische activiteit, veranderd sociaal gedrag	Hob98, Whi95, Qia02, Lev02, Cam97, Mey03, Slo01, Ric03
Carbaryl	Rat	Veranderde morfometrie in hersenen	Rob97
Bioallethrin	Muis	Veranderde cholinerge receptor dichtheid in hersenen, verhoogde motorische activiteit	Ahl94, Eri90, Eri91
Deltamethrin	Rat, muis	Verhoogde motorische activiteit, toename in activiteit dopaminerge systeem, verminderde reactie op geluidsprikkel, vertraagde cytogenese en morfogenese, schade aan vaatstelsel hersenen	Eri90, Eri91, Laz01, She00, Pat97

Recente dierstudies laten zien dat blootstelling aan bestrijdingsmiddelen tal van effecten op het zich ontwikkelende zenuwstelsel kan veroorzaken die niet direct gerelateerd zijn aan het meest bekende werkingsmechanisme van de betreffende stof(klasse), zoals acetylcholinesteraseremming door organofosfaten (zie tabel 3). Het betreft vaak effecten op functionele, morfologische en neurochemische eindpunten die in het normale toxicologische onderzoek (zie hoofdstuk 5) niet worden onderzocht. Voor een aantal bestrijdingsmiddelen geldt dat deze effecten al optreden bij een dosis waarbij in het standaardonderzoek nog geen effecten te zien zijn (Eri91, Laz01, Lev02, Pat97, Qia02, Qia03, Slo01, Slo02, Son97). Vaak heeft men geen veilige blootstellingsniveaus voor deze effecten kunnen vaststellen, omdat ze ook bij de laagste toegediende dosis optreden. Een deel van de effecten komt op volwassen leeftijd tot uiting, onder andere in een verhoogde motorische activiteit (Ahl94), verminderde cognitieve vermogens (Lev02), veranderd sociaal gedrag (Ric03) of een grotere gevoeligheid voor stoffen op volwassen leeftijd (Eri97; Eri00). Een uitvoeriger overzicht geeft de commissie in bijlage C.

De vraag of het zich ontwikkelend zenuwstelsel gevoeliger is dan het gerijpte zenuwstelsel voor de effecten van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen is niet

eenduidig te beantwoorden. Vooral van belang is of er sprake is van verschil in gevoeligheid bij blootstelling aan de doorgaans lage concentraties waaraan (on)geboren kinderen worden blootgesteld. Onderzoek met een aantal stoffen uit verschillende klassen van bestrijdingsmiddelen (organofosfaten, pyrethroïden) laat zien dat bij hoge doseringen jonge dieren gevoeliger kunnen zijn voor bepaalde effecten van deze stoffen dan volwassen dieren (She00). Bij lage doseringen is het beeld echter wisselend. Sommige onderzoeken duiden op een geringere gevoeligheid van jonge dieren (She94), andere juist op een grotere gevoeligheid (Liu99, Pop97). Deze dosisafhankelijke verschillen in gevoeligheid kunnen veroorzaakt worden door een verschil in gevoeligheid van processen of structuren in het zenuwstelsel of door een verschil in kinetiek (zie hoofdstuk 3). De al genoemde functionele, morfologische en neurochemische eindpunten die niet in standaardstudies worden onderzocht, zijn veelal alleen in op jonge leeftijd blootgestelde dieren bestudeerd. Daarom is niet precies bekend of deze eindpunten net zo gevoelig reageren bij blootstelling op volwassen leeftijd.

Vergelijkbaar experimenteel onderzoek als bij proefdieren is bij de mens in de meeste gevallen niet mogelijk vanwege het invasieve karakter van de metingen. In de wetenschappelijke literatuur is een enkele casus te vinden betreffende de vrijwel volledige afwezigheid van skeletspieren bij een pasgeboren baby na dermale blootstelling van de moeder aan malathion, een organofosfaat-insecticide, tijdens de elfde of twaalfde week van de zwangerschap (Lin87). Omdat dit juist een periode van embryonale neuromusculaire ontwikkeling is, wordt een oorzakelijk verband mogelijk geacht. De zeggingskracht van zo'n enkele casus is echter beperkt.

Epidemiologisch onderzoek naar de mogelijke gevolgen van blootstelling aan neurotoxische bestrijdingsmiddelen vóór de geboorte of tijdens de eerste levensjaren begint op gang te komen, maar onderzoeksgegevens zijn vooralsnog schaars (zie ook Hei01, IEH02, EU04). De studies naar een verband tussen prenatale blootstelling aan organofosfaten en de foetale groei of de zwangerschapsduur hebben tot nu toe tegenstrijdige resultaten opgeleverd. Dit hangt mogelijk samen met verschillen in de wijze waarop de blootstelling is gekarakteriseerd (analyse van bloed van moeder of kind of van urine van de moeder; meting van het bestrijdingsmiddel zelf, van al of niet bestrijdingsmiddelspecifieke omzettingproducten of van cholinesteraseactiviteit; tijdstip en frequentie van monsternamen).

In een onderzoek in New York vonden Perera e.a. dat concentraties van chloorpyrifos en diazinon in het navelstrengbloed negatief waren geassocieerd met het gewicht en de lengte van de pasgeborene. Er was geen verband met de omtrek van het hoofd van de boreling (Per03, Why04). De associatie met geboortelengte en geboortegewicht was significant bij kinderen die geboren werden vóór 2000-2001. Vanaf 2001 zijn maatregelen van het EPA van kracht die het gebruik van deze pesticiden binnenshuis moeten beëindigen. De blootstelling van kinderen die later

werden geboren, bleek dan ook aanmerkelijk lager te zijn en er werd geen verband meer gevonden met de groei van de foetus.

Berkowitz e.a. vonden, eveneens bij inwoners van New York, geen verband tussen de aanwezigheid van een omzettingsproduct van chloorpyrifos in de urine van de moeder en het lichaamsgewicht, de lichaamslengte of de hoofdomtrek van het pasgeboren kind (Ber04). Een significante, zij het kleine afname van de schedelomtrek van de baby werd echter wel gevonden bij moeders met een lage activiteit van PON1. Dit enzym is betrokken bij de detoxificatie van chloorpyrifos.

Een vergelijkbaar onderzoek in een Californische landbouwgemeenschap bracht geen negatieve relatie aan het licht tussen de blootstelling aan organofosfaten en de groei van de foetus (Esk04). De onderzoekers constateerden wel een afname van de zwangerschapsduur in associatie met twee van de gehanteerde blootstellingsmaten: cholinesteraseactiviteit in navelstrengbloed en niet-specifieke omzettingsproducten van organofosfaten in de urine van de moeder. De verkorte zwangerschapsduur was het duidelijkst gecorreleerd met een toegenomen blootstelling tijdens het laatste deel van de zwangerschap. Als verklaring voor dit verband noemen de onderzoekers dat organofosfaten de afbraak van acetylcholine remmen. Deze stof stimuleert de samentrekking van de baarmoeder.

Vanwege het neurotoxische vermogen van organofosfaten en omdat eerder is gebleken dat de hoofdomtrek een voorspellende waarde heeft voor het IQ, zijn diverse onderzoeksgroepen van plan om de neurocognitieve ontwikkeling van de onderzochte kinderen te volgen (Ber04, Why04). Uit onderzoek in agrarische gemeenschappen in Mexico bleek dat kinderen van vier á vijf jaar oud uit een gemeenschap met een intensief bestrijdingsmiddelengebruik een geringer uithoudingsvermogen, een verminderde oog-handcoördinatie, een slechter geheugen en een geringere tekenvaardigheid hebben dan evenoude kinderen uit een gemeenschap waar nauwelijks bestrijdingsmiddelen worden gebruikt (Gui98).

Een technische werkgroep ter ondersteuning van het SCALE* initiatief van de Europese Commissie classificeerde onlangs voor een aantal stoffen en stofgroepen de bewijslast voor een verband tussen blootstelling en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen (tabel 4)(EU04). De bewijslast voor pyrethroiden en organofosfaten werd gekenschetst als niveau 2, respectievelijk niveau 2*. Niveau 2 betekent dat in dierproeven een (redelijk) verband is aangetoond, maar soms bij onrealistisch hoge blootstellingsniveaus. Niveau 2* houdt in dat dierproeven of *in vitro*-studies effecten aan het licht hebben gebracht die berusten op voor de mens relevante werkingsmechanismen of die optreden bij voor de mens relevante blootstellingsniveaus of -routes.

* SCALE: Scientific evidence, focused on Children, meant to raise Awareness, improve the situation by use of Legal instruments and ensure a continual Evaluation of the progress made (EU04).

Tabel 4 Bewijslast voor een verband tussen neurologische ontwikkelingsstoornissen en blootstelling aan enkele stoffen en andere omgevingsfactoren (EU04),

Stof (stofgroep)	Niveau 1	Niveau 2* en Niveau 2	Niveau 3
PCB's en dioxines	X		
PBDE's		X*	
Organofosfaten		X*	
Organochloorpesticiden	X (DDT)	X (overige)	
Pyrethroïden		X	
Dithiocarbamaten			X
Oplosmiddelen		X	
Lood	X		
Jodium	X		
Kwik	X		
Mangaan		X	
Aluminium		X	
Cadmium		X	
Arseen			X
Mononatriumglutamaat		X	
Stress	X		
Lawaai	X		
Anticonvulsiva	X		
Steroïden	X		
DES	X		
Straling	X		
Alcohol en roken	X		

Niveau 1: Op basis van betrouwbare humane studies die een verband leggen tussen één of meerdere neurologische ontwikkelingsstoornissen en blootstelling aan een stof of groep van stoffen.

Niveau 2*: Op basis van dierstudies of in *in vitro*-studies waarin effecten op de ontwikkeling van het zenuwstelsel zijn gevonden die berusten op voor de mens relevante werkingsmechanismen of die optreden bij voor de mens relevante blootstellingsniveaus of -routes.

Niveau 2: Op basis van dierstudies die een (redelijk) verband aantonen, hoewel soms bij onrealistisch hoge blootstellingsniveaus.

Niveau 3: Op basis van veronderstellingen, hypothesen en incidentele casusbeschrijvingen.

Meer informatie is beschikbaar over de invloed van bepaalde milieuverontreinigende stoffen en geneesmiddelen op de ontwikkeling van het zenuwstelsel van de mens (EU04). Prenatale blootstelling aan lood en kwik, bijvoorbeeld, kan tot leerstoornissen respectievelijk mentale retardatie leiden (Uyl98). Prenatale blootstelling aan achtergrondniveaus van PCB's en dioxines is geassocieerd met negatieve effecten op het geboortegewicht, de schildklierwerking en de psychomotorische ontwikkeling (Koo94,

Koo96, Pat98). Van sommige geneesmiddelen is aangetoond dat gebruik door de moeder tijdens de zwangerschap later bij het kind tot problemen kan leiden. Zo is het gebruik van de bloeddrukverlager clonidine in verband gebracht met slaapstoornissen bij het kind, het gebruik van het anti-abortusmiddel DES met angsten en depressies bij het kind, en toepassing van de weeënremmer ritodrine met motorische, sociale en emotionele problemen bij het kind (Uyl98). Er wordt ook gespeculeerd over een mogelijke betrokkenheid van pre- en perinatale blootstelling aan neurotoxische stoffen bij het ontstaan van autisme (EU04, Lon00), ADHD (EU04, Ric00b, Win03) en neurodegeneratieve ziekten als Alzheimer en Parkinson (Eri00, Wei00a). Bewijzen hiervoor ontbreken echter.

4.3 Het immuunsysteem

4.3.1 De ontwikkelingsgeschiedenis

De ontwikkeling van het immuunsysteem van gewervelde dieren is het beste onderzocht bij de mens en bij de muis (Hol00). Ze begint met de vorming van zogeheten pluripotente stamcellen op de dooierzak. Deze nog niet gespecialiseerde cellen staan aan de basis van alle cellen die betrokken zijn bij de afweer. Nadat de bloedsomloop zich heeft gesloten, verplaatsen de stamcellen zich naar de primaire (lever, beenmerg, thymus) en de secundaire lymfoïde organen (onder andere de milt en de lymfeklieren). Onder invloed van contacten met de cellen van die organen en de specifieke omstandigheden daar differentiëren de stamcellen zich in een grote verscheidenheid aan celtypen die langzaam rijpen en hun specifieke, functionele eigenschappen verwerven. Daarbij leren ze onderscheid te maken tussen wat lichaamseigen is en wat lichaamsvreemd. Dit is van groot belang om goede weerstand te kunnen bieden tegen lichaamsvreemde agentia, zoals micro-organismen, terwijl auto-immuniteit (waarbij het immuunsysteem op lichaamseigen componenten reageert en uiteindelijk pathologische processen ontstaan) wordt voorkomen. Tot de belangrijkste celtypen behoren onder meer: B-lymfocyten die antilichamen produceren en daarmee voor de humorale afweer zorgen; diverse soorten T-lymfocyten die zorg dragen voor de zogenoemde cellulaire afweer; macrofagen die stoffen of deeltjes in zich op kunnen nemen (fagocytose) en vernietigen of aan andere immuuncellen kunnen presenteren; granulocyten die actieve stoffen uitscheiden. In een complex samenspel zorgen al deze cellen voor de afweer.

De ontwikkeling van het immuunsysteem loopt bij de mens en bij de muis (of andere gewervelde proefdieren) volgens dezelfde lijnen. Er is echter wel een temporeel verschil. Terwijl het menselijke immuunsysteem bij de geboorte reeds volledig is aangelegd, duurt de ontwikkeling van het immuunsysteem bij de muis en de rat tot ver na de geboorte. Als gevolg daarvan beschikt de mens bij zijn geboorte over een

krachtigere afweer dan de pasgeboren muis. Desondanks vinden er ook na de geboorte nog belangrijke ontwikkelingen plaats in het menselijke immuunsysteem. Het duurt enige tijd voordat alle afweerfuncties hun volle activiteit hebben bereikt. Bovendien treden er verschuivingen op in de balans tussen de activiteiten van verschillende celtypen. Tot slot vindt, door interactie met de omgeving, opbouw plaats van een immunologisch geheugen, waardoor het immuunsysteem, bij een hernieuwde ontmoeting met schadelijke micro-organismen of toxische stoffen, sneller en krachtiger kan reageren.

4.3.2 De gevoeligheid voor toxische stoffen

Hoewel er over de invloed van bestrijdingsmiddelen, en chemische stoffen in het algemeen, op het functioneren van het gerijpte immuunsysteem vrij veel bekend is (zie bijvoorbeeld Lue02, Rod96, Voc99, WHO96a), weten we nog relatief weinig over hoe stoffen interfereren met de ontwikkeling van het immuunsysteem. Het is aannemelijk dat een verstoorde ontwikkeling ernstige en langdurige of blijvende consequenties heeft voor de gezondheid. Immers, vernietiging van pluripotente stamcellen, die vooral in de periode rond de geboorte zeer talrijk zijn, zal een veel groter effect hebben dan de vernietiging van enkele gespecialiseerde celtypen in het volwassen individu. En beschadiging van de thymus in de perinatale periode heeft ernstigere gevolgen dan een aantasting in de volwassen fase. Vooral rond de geboorte leren T-cellen in de thymus onderscheid te maken tussen wat lichaamseigen is en wat lichaamsvreemd en vindt selectie plaats van T-cellen met de juiste antigeenspecificiteit. Dit proces wordt grotendeels voltooid in de vroege levensfase en met het voortschrijden der jaren verschrompelt de thymus.

Op basis van de kennis van de verschillende processen die achtereenvolgens verlopen tijdens de ontwikkeling van het immuunsysteem onderscheiden sommige onderzoekers een vijftal afzonderlijke periodes, *critical windows of exposure*, waarin sprake zou kunnen zijn van een hoge gevoeligheid voor toxische stoffen (Die00, Lus03). Het toxicologisch onderzoek is echter tot dusver nauwelijks gericht op afzonderlijke, 'kritieke blootstellingsvensters'. In de dierproeven vindt de blootstelling veelal plaats gedurende een groot deel van de dracht en vaak ook nog na de geboorte tijdens de lactatie en zelfs na het spenen. Zo probeert men alle perioden van een mogelijk verhoogde gevoeligheid af te dekken. Daardoor is het onmogelijk om aan te geven gedurende welke periode blootstelling het meest schadelijk is of om specifieke effecten op componenten van het immuunsysteem te koppelen aan bepaalde blootstellingsperiodes. De gegevens staan wel een globale vergelijking toe tussen de gevolgen van prenatale/perinatale blootstelling en die van blootstelling op volwassen leeftijd, hoewel studies zelden met dit specifieke doel zijn opgezet.

Slechts een zeer beperkt aantal stoffen is onderzocht op zijn giftigheid voor het zich ontwikkelende immuunsysteem (Bar96, Die00, Hol94a, Hol00, Lov03, Lus03). Daaronder bevinden zich nauwelijks moderne bestrijdingsmiddelen. In tabel 5 worden verschillende voorbeelden genoemd. Hun effecten worden nader besproken in bijlage C. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat de giftigheid van stoffen voor het immuunsysteem mede afhangt van het tijdstip gedurende de ontwikkeling van dit systeem, waarop de blootstelling plaatsvindt. Dit betreft zowel de aard van de effecten als de ernst en de duur. Hoewel de schaarse gegevens vaak duiden op een grotere gevoeligheid van het zich ontwikkelend immuunsysteem ten opzichte van het uitgerijpte systeem, kan hieruit niet worden geconcludeerd dat dit *per se* zo zal zijn voor alle immunotoxische stoffen. De gevolgen van blootstelling vóór of kort na de geboorte blijken doorgaans wel ernstiger of van langere duur te zijn. De betekenis van veranderingen in afzonderlijke immuunparameters voor de gezondheid van het organisme is niet altijd duidelijk. Er zijn echter aanwijzingen dat ze kunnen leiden tot een grotere vatbaarheid voor infecties, een toename van het aantal tumoren of tot allergieën en auto-immuunziekten.

Tabel 5 Voorbeelden van stoffen die giftig zijn voor het zich ontwikkelende immuunsysteem.

Stof	onderzochte soort	belangrijkste effecten	literatuurreferenties
Atrazin	rat	verminderde productie van antilichamen; verminderde functie van bepaalde T-lymfocyten	Roo03
TCDD (en PCB's)	rat, mens	thymusatrofie; verstoorde rijping en functie van T-lymfocyten (rat); toegenomen vatbaarheid voor infecties (mens)	Vos89, Fin89, Lus79, Vos74, Fai77, Geh99, Bar96, Wei00b
Hexachloorbenzeen	rat, muis, mens	stimulatie antilichaamproductie (rat); verminderde functie van T-lymfocyten (muis); toename middenoorontsteking (mens)	Vos79a,b, Vos83, Bar87, Vos86, Dew00
Chloordaan	muis	vermindering bepaalde T-lymfocytenfuncties via invloed op macrofagen; vermindering aantal stamcellen	Spy82, Bar85a,b, Bar90a,b
Benzo[a]pyreen	muis	thymusatrofie, reductie stamcellen, reductie functies T- en B-lymfocyten; toename tumoren	Urs80, Urs82, Urs84, Hol94b
Lood	rat, kip	vermindering bepaalde T-lymfocytenfuncties; verschuiving Th1-Th2-balans (rat en kip)	Lus78, Fai79, Che99, Mil98, Bun00, Bun01a,b, Lee01a, Lee02, Die02
Acyclovir	rat	thymusagenesie; thymusatrofie; vatbaarder voor infecties	Sta91, Sta92
Dexamethason	rat	levenslang verhoogde gevoeligheid voor inductie auto-immuunziekte	Bak00

4.4 De geslachtelijke ontwikkeling onder invloed van hormonen

4.4.1 De ontwikkelingsgeschiedenis

Hormonen zijn signaalstoffen. Ze zorgen ervoor dat moleculen, cellen, weefsels en organen binnen een organisme in onderlinge samenhang en in interactie met de omgeving kunnen functioneren. Hormonen worden in een grote verscheidenheid door allerlei organen en weefsels in het lichaam geproduceerd. Via de bloedbaan vinden ze, al dan niet gebonden aan transporteiwitten, hun weg naar alle delen van het lichaam. Cellen die uitgerust zijn met bepaalde stoffen, de receptoreiwitten, zijn in staat specifieke hormonen te binden. De vorming van hormoon-receptorcomplexen zet een keten van reacties in gang. Dat kan, bijvoorbeeld, leiden tot de activering van bepaalde genen en de vorming van specifieke eiwitten door die cellen.

Hormonen spelen een belangrijke rol bij de geslachtsdifferentiatie bij gewervelde dieren, waaronder de mens. Na de bevruchting van een eicel is het geslacht van een individu genetisch vastgelegd. Tot dag 13,5 van de dracht bij de muis en het einde van week 6 van de zwangerschap bij de mens zijn de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen (gonaden) echter morfologisch identiek. Daarna ontstaan de verschillen. In het mannelijk geslachtsorgaan, de teelbal, komt onder invloed van de activiteit van genen de productie van de mannelijke geslachtshormonen (androgenen) MIS (Müllerian Inhibiting Substance) en testosteron op gang. Deze zorgen voor een ontwikkeling in mannelijke richting. MIS verhindert de ontwikkeling in vrouwelijke richting. Testosteron induceert de vorming van de bijbal, zaadleider en zaadbuisjes. Een omzettingsproduct, dihydrotestosteron, zorgt voor het ontstaan van de prostaat en de uitwendige geslachtsorganen (penis, scrotum) en de secundaire geslachtskenmerken zoals baardgroei. Bij vrouwelijke dieren blijft de vorming van deze mannelijke hormonen achterwege, waardoor de ontwikkeling vanzelf de vrouwelijke route volgt. De eierstokken beginnen met de productie van vrouwelijke geslachtshormonen (oestrogenen), waarvan oestradiol de belangrijkste vertegenwoordiger is. Bij de verdere seksuele ontwikkeling van het mannelijke en vrouwelijke lichaam spelen de geslachtshormonen een essentiële rol. Dat geldt onder meer voor de ontwikkelingen tijdens de puberteit, de rijping van eicellen, de vorming van zaadcellen en, bij zoogdieren, de dracht, de geboorte en de productie van melk.

Behalve de teelballen en eierstokken produceren ook de bijnieren geslachtshormonen, vooral androgenen. Dit gebeurt zowel bij mannen als bij vrouwen. Bovendien kan testosteron enzymatisch worden omgezet in oestradiol. In het lichaam van beide seksen zijn dan ook (na enige tijd) zowel mannelijke als vrouwelijke geslachtshormonen werkzaam.

Niet alleen de voortplantingsorganen moeten zich in mannelijke of vrouwelijke richting ontwikkelen. Ook andere organen, zoals de lever, de skeletspieren, het immuunsysteem (Big99) en de hersenen moeten in deze zin worden 'geprogrammeerd'. In de hersenen zijn enzymen actief die testosteron kunnen omzetten in dihydrotestosteron en in oestradiol. De diverse hormonen spelen een grote rol bij het tot stand komen van mannelijk en vrouwelijk gedrag. Daarbij verschilt de relatieve betekenis van elk hormoon per diersoort en type gedrag.

De vorming van geslachtshormonen en geslachtscellen staat onder nauwe controle van de hersenen en de hypofyse. Deze regulatie vindt plaats via hormonen en zorgt onder meer voor een zekere cycliciteit. Hierbij spelen feedback-mechanismen een belangrijke rol. Men spreekt in dit verband van de hypothalamus-hypofyse-gonaden-as. Door deze betrokkenheid van het zenuwstelsel kan het organisme reageren op stimuli van buitenaf en kunnen bijvoorbeeld visuele prikkels de hormoonhuishouding beïnvloeden. Tot slot moet worden vermeld dat ook de schildklier hormonen produceert die van groot belang zijn voor een goede ontwikkeling van organen, waaronder de hersenen (Por00) en de voortplantingsorganen (Lem00). Ook de productie van schildklierhormonen wordt gereguleerd door de hersenen en de hypofyse.

Het is duidelijk dat de (geslachts)hormoonhuishouding een uiterst complex samenspel is van tal van hormonen en receptoren. Voor een goede ontwikkeling van een organisme is het noodzakelijk dat de diverse stoffen in de juiste concentratie, in de juiste verhoudingen, op de juiste plaats én op het juiste moment bij elkaar komen. Voor een uitvoerigere beschrijving van dit samenspel verwijst de commissie naar een eerder advies van de Gezondheidsraad (GR99) en naar de wetenschappelijke literatuur (Pry00).

4.4.2 *De invloed van toxische stoffen*

In de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw is er in toenemende mate bezorgdheid ontstaan over een mogelijke verstoring van de hormoonhuishouding door blootstelling aan chemische stoffen, zowel natuurlijke als door de mens gemaakte (Col93, NRC93). De laatste jaren is er veel onderzoek verricht naar het hormoonversturend karakter van stoffen, naar werkingsmechanismen en naar mogelijke effecten bij dieren in de vrije natuur en bij de mens. Ook de Gezondheidsraad heeft hierover twee adviezen uitgebracht (GR97, GR99). Daarin werd geconstateerd dat effecten op dieren in de vrije natuur aangetoond of aannemelijk zijn, maar dat aanwijzingen voor een acute bedreiging van de volksgezondheid ontbreken. De Teratology Society (Bar99) en het Scientific Committee for Toxicity, Ecotoxicity and the Environment van de Europese Unie (EU00) hebben zich in soortgelijke bewoordingen uitgelaten. Niettemin vond men dat de mogelijke inwerking van hormoonontregelaars op de menselijke gezondheid serieuze aandacht verdient, omdat bevolkingsbrede blootstelling optreedt aan dergelijke

stoffen en effecten op de voortplanting en ontwikkeling – zij het wellicht van subtiele aard – biologisch plausibel zijn (Bar99, GR97).

Het complexe systeem van de hormoonhuishouding biedt veel aangrijpingspunten voor toxische stoffen. Die kunnen op verschillende manieren de werking van hormonen verstoren (GR99; Big99):

- binding aan de hormoonreceptor waarbij de stof zich als een hormoon gedraagt; er ontstaat een actief receptor-‘hormoon’-complex (hormoonmimicry);
- binding aan de hormoonreceptor zonder dat activering plaatsvindt. Het echte hormoon kan zich daardoor niet meer binden aan de receptor (hormoonantagonisme);
- verstoring van de aanmaak, omzetting, afbraak, transport of uitscheiding van hormonen.

Van een groeiend aantal stoffen is vastgesteld of wordt vermoed dat ze de geslachtshormoonhuishouding kunnen verstoren (EU01). Daaronder bevinden zich ook bestrijdingsmiddelen. In tabel 6 noemt de commissie enkele voorbeelden. Een uitvoerigere bespreking is te vinden in bijlage C.

Tabel 6 Voorbeelden van bestrijdingsmiddelen met een hormoonontregelende werking.

stof	onderzochte soort	belangrijkste effecten	literatuurreferenties
Vinclozolin	rat	anti-androgeen; zowel met betrekking tot lichaamsbouw als gedrag;	Gra94, Kel94, Gra99a, Mon99, Hel000, Wol00, Gra01, Hot02
Procymidon	rat	anti-androgeen; feminisatie mannelijke nakomelingen	Ost99, Gra01, Nel03
Linuron	rat	anti-androgeen; afwijkingen in mannelijke geslachtsorganen, Leydig-cel tumoren	McI00, Coo93
Atrazin	rat	verstoring hypothalamus-hypofyse-gonaden-as; vruchtverlies; vertraagde geboorte; uitstel puberteit; remming testosteronproductie; prostatitis	EPA02c, Nar01, Law00, Sto00, Fri02, Sto99

Uit het onderzoek blijkt dat de aard en de ernst van effecten van hormoonverstoring niet alleen van de dosis afhangen. Het moment van blootstelling is evenzeer bepalend (Pry00). Effecten, zoals misvormingen en onvruchtbaarheid, zijn dan ook niet te voorspellen uit onderzoek waarbij volwassen dieren worden blootgesteld. Bovendien leidt blootstelling aan hormoonverstorende stoffen gedurende kritieke fasen van ontwikkeling vaak tot blijvende effecten, dit in tegenstelling tot de omkeerbare veranderingen die bij volwassen dieren optreden bij een tijdelijke blootstelling aan hormonen (Big99, Gra01). Veel functionele veranderingen komen pas aan het licht na de puberteit. Er zijn aanwijzingen dat bij hormoonverstoring de relatie tussen de dosis en het effect minder eenvoudig ligt dan bij andere effecten en dat U-vormige en omgekeerd-U-vormige dosis-effectcurves voorkomen. Dat betekent dat een middelste

dosis een minder sterk, of juist een sterker effect, heeft dan de laagste en de hoogste dosis. Ook de aard van het effect kan dosisafhankelijk zijn. Dit maakt het lastig om uit proeven met hoge doseringen af te leiden wat de effecten van lage doseringen zijn (Big99, Gra01). Voor de blootstelling van de mens zijn juist deze lage doses het meest relevant.

4.5 Conclusies

Uit proefdieronderzoek blijkt dat sommige stoffen, waaronder bestrijdingsmiddelen, de ontwikkeling van organen en orgaansystemen kunnen beïnvloeden. Jonge proefdieren kunnen onder meer schade oplopen aan hun hersenen, geslachtsorganen en immuunsysteem nadat ze zijn blootgesteld aan doseringen bestrijdingsmiddel die geen merkbare schadelijke invloed hebben op volwassen dieren. Bij lage doseringen treden bij volwassen dieren vaak pas effecten op na langdurige blootstelling. Bij jonge dieren kan echter een kortdurende of eenmalige blootstelling al gevolgen hebben. Voor zover bij volwassen dieren dezelfde effecten onderzocht en gevonden zijn als bij jonge dieren, zijn ze bij deze laatste vaak ernstiger en duren ze langer.

Of een lage blootstelling aan bestrijdingsmiddelen via de voeding soortgelijke effecten op de ontwikkeling van de mens kan hebben, is niet onderzocht. Meer is bekend over de invloed van bepaalde milieuvervuilende stoffen, bepaalde geneesmiddelen en enkele genotmiddelen. Die kunnen de ontwikkeling van het (ongeboren) kind verstoren bij blootstellingsniveaus die voor volwassenen onschadelijk zijn.

De huidige veiligheidsbeoordeling

In ons land beoordeelt het College voor de Toelating van bestrijdingsmiddelen (CTB) of de toepassing van een bestrijdingsmiddel in een landbouwgewas gevaar kan opleveren voor de gezondheid van consumenten. Het college heeft daarvoor twee soorten informatie nodig: gegevens over de giftigheid van het middel voor de mens en informatie over de te verwachten blootstelling. Daarbij moet men onderscheid maken tussen risico's die voortvloeien uit langdurige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en risico's van een kortdurende of eenmalige blootstelling. Hiermee is de indeling gegeven van dit hoofdstuk. Deze beschrijving van de thans gangbare procedure om de aard en de omvang van deze risico's voor de consument te schatten en binnen aanvaardbare grenzen te houden, is hoofdzakelijk gebaseerd op de uitvoerige beschrijving in de *Handleiding voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen* van het CTB (CTB02). Beknoper overzichten zijn te vinden in de literatuur (Dor02b, Lan02, Wal98, WHO97).

5.1 Risico's van langdurige blootstelling

5.1.1 *Schatting van de giftigheid*

De mate van giftigheid van een bestrijdingsmiddel kan worden uitgedrukt in een veilig geacht niveau van inneming. De veilig geachte dosis voor langdurige inneming is de zogenoemde *Acceptable Daily Intake*, meestal kortweg aangeduid met het acroniem

ADI*. De term is voor het eerst door de JECFA** gebruikt voor voedseladditieven, zoals kleur-, geur- en smaakstoffen. Tegenwoordig past men hem echter ook toe op bestrijdingsmiddelen. De ADI is gedefinieerd als ‘een schatting van de hoeveelheid van een stof in voedsel of drinkwater, uitgedrukt per kilogram lichaamsgewicht, die gedurende het hele leven dagelijks kan worden ingenomen zonder noemenswaardig gezondheidsrisico voor de consument, op basis van alle bekende feiten ten tijde van de beoordeling’ (WHO97). Het concept is gebaseerd op de veronderstelling dat de giftigheid een drempelwaarde kent: het organisme heeft een zeker vermogen om schadelijke effecten van een stof te voorkomen; gezondheidseffecten treden pas op als dit vermogen niet meer toereikend is.

De afleiding van de ADI gebeurt in twee stappen. De eerste stap behelst de karakterisering van de mogelijke gevaren van de stof, zowel kwalitatief als kwantitatief. Daartoe moet de fabrikant een serie toxiciteitsstudies verrichten met proefdieren, doorgaans ratten, muizen, konijnen of honden. Het onderzoek is erop gericht om het kritische effect van de stof op te sporen. Dat is het schadelijke effect dat zich het eerst, dat wil zeggen bij het laagste blootstellingsniveau, voordoet. Tabel 7 geeft een overzicht van de vereiste proeven. Als de resultaten daartoe aanleiding geven, of als men dat op grond van kennis over het werkingsmechanisme van de stof nodig vindt, wordt de fabrikant geacht aanvullende, specifiek op een probleem gerichte studies uit te voeren.

De acute toxiciteit, uitgedrukt in de ED₅₀ of LD₅₀ (de dosis waarbij 50 procent van de proefdieren een bepaald effect vertoont, respectievelijk sterft), is meestal van weinig betekenis voor de blootstelling via de voeding; ze is vooral van belang in arbeidssituaties. Van meer betekenis voor de consument zijn effecten die optreden na langdurigere blootstelling aan lagere doses. Uit de hierop gerichte studies worden zogeheten *No-Observed-Adverse-Effect-Levels* (NOAEL's) afgeleid. Een NOAEL is de hoogste in een test gebruikte concentratie of dosis die geen waarneembaar (dat wil zeggen geen statistisch significant) schadelijk effect teweegbrengt. De serie toxiciteitsstudies levert dus een set aan NOAEL's op. De laagste van deze NOAEL's is het blootstellingsniveau, waarbij zich het kritisch effect nog net niet voordoet en er dus ook geen andere effecten zijn. Tenzij er goede redenen zijn om anders te handelen, wordt deze laagste NOAEL gebruikt voor het afleiden van de ADI. Meestal is dat de NOAEL uit de chronische toxiciteitsstudie, de reproductietoxiciteitsstudie of de ontwikkelingstoxiciteitsstudie. Voor stoffen die genotoxisch*** carcinogeen zijn, kan volgens de heersende inzichten geen NOAEL en dus ook geen veilige dosis worden afgeleid. Dergelijke verbindingen komen daarom niet voor toelating in aanmerking (CTB02, Dor02b).

* In de VS hanteert men de (chronic) Reference Dose ((c)RfD). Deze is conceptueel gelijk aan de ADI, maar kan er in grootte van verschillen, soms zelfs aanzienlijk (Sch00a).

** JECFA: FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives

*** genotoxisch: het erfelijk materiaal beschadigend

Tabel 7 Vereiste toxiciteitsstudies.

Stofwisseling en toxicokinetiek
Acute toxiciteit
Subacute en semi-chronische toxiciteit
Chronische toxiciteit
Carcinogeniteit
Genotoxiciteit
Vertraagd intredende neurotoxiciteit (alleen bij organofosfaten en carbamaten)
Reproductietoxiciteit
Ontwikkelingstoxiciteit

In de tweede stap wordt uit de gekozen NOAEL de ADI berekend. Daartoe deelt men de NOAEL door een bepaalde factor, doorgaans een factor 100. Op deze wijze bouwt men een extra veiligheidsmarge in ter compensatie van allerlei onzekerheden. Daarom noemt men de gebruikte factor een veiligheidsfactor of onzekerheidsfactor. Deze is samengesteld uit twee deelfactoren 10. De eerste deelfactor 10 moet compenseren voor het feit dat de toxiciteitgegevens betrekking hebben op proefdieren. Indien gegevens over de giftigheid voor de mens beschikbaar zijn, bijvoorbeeld uit epidemiologisch onderzoek of onderzoek met vrijwilligers, kan men besluiten een kleinere factor toe te passen of deze factor geheel achterwege te laten. De tweede factor 10 is ingegeven door de overweging dat mensen onderling in gevoeligheid kunnen verschillen. Men wil niet alleen mensen met een gemiddelde gevoeligheid beschermen, maar ook degenen die extra kwetsbaar zijn op grond van hun erfelijke constitutie, hun voedings- of gezondheidstoestand of hun leeftijd. Deze mensen worden wel aangeduid als YOPIG's*. Als niet alle vereiste toxiciteitgegevens beschikbaar zijn, of als er aanwijzingen zijn dat het middel toxisch is voor het embryo of de foetus, dan kunnen ter afleiding van een (voorlopige) ADI nog aanvullende veiligheidsfactoren worden gebruikt (Dou02, Ren95).

In Nederland wordt de ADI officieel vastgesteld door het CTB. Het is echter al jaren praktisch om zoveel mogelijk aansluiting te zoeken bij internationaal vastgestelde ADI-waarden, zoals bijvoorbeeld die van de EU of de JMPR**. Toegelaten bestrijdingsmiddelen worden periodiek – ten minste elke tien jaar – opnieuw beoordeeld. Daarbij wordt ook de ADI opnieuw geëvalueerd op grond van de nieuwste beschikbare gegevens en toxicologische inzichten. Indien daartoe aanleiding bestaat, wordt de ADI

* young, old, pregnant, ill and genetically susceptible people

** FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Residues

bijgesteld. Het is dus geen vaste waarde die voor eens en voor altijd wordt vastgesteld (Dor02b, WHO97).

5.1.2 *Schatting van de blootstelling*

De mate waarin consumenten via het voedsel aan sporen van bestrijdingsmiddelen worden blootgesteld, hangt af van wat en hoeveel mensen eten en van de gehalten aan bestrijdingsmiddelen daarin. Informatie over het consumptiepatroon van de Nederlanders komt uit de Voedselconsumptiepeilingen (Voe98). Op grond daarvan is een soort gemiddeld nationaal dieet vastgesteld.

Met betrekking tot de gehalten aan bestrijdingsmiddelen gaat men, in eerste instantie, uit van de meest ongunstige, zogeheten *worst case* situatie: het te consumeren gewas bevat het maximaal toegestane gehalte van een bestrijdingsmiddel, de zogenoemde residutolerantie (Dor02b). In Engelstalige literatuur wordt deze aangeduid als *Maximum Residue Limit* (MRL). Een conceptwaarde hiervoor wordt, in eerste instantie, voorgesteld op grond van veldproeven. De fabrikant laat een gewas met de maximale, door hem voorgeschreven, dosering en spuitfrequentie behandelen en meet vervolgens wat er, na het verstrijken van een bepaalde veiligheidstermijn, aan sporen bestrijdingsmiddelen in het gewas achterblijft. Deze gegevens maken deel uit van het dossier dat de fabrikant moet inleveren bij zijn aanvraag. Om boeren en tuinders de zekerheid te bieden dat hun gewas bij bespuiting volgens de voorschriften niet teveel bestrijdingsmiddel zal bevatten, is de voorgestelde conceptresidutolerantie doorgaans een factor twee of drie hoger dan de gemiddelde uitkomst van de veldproeven. In de praktijk zullen de gehalten in het gewas dus bijna altijd lager zijn dan de conceptresidutolerantie, mede ook omdat boeren vaak niet met de maximaal toegestane dosering en frequentie hoeven te spuiten voor een effectieve plaagbestrijding en omdat gehalten in de landbouwproducten tijdens het bewaren kunnen afnemen.

Uit het voorgaande blijkt dat de residutolerantie geen gezondheidkundige, maar een landbouwkundige norm is. Hij is ingegeven door het streven naar een zo efficiënt mogelijke plaagbestrijding. Voordat de conceptwaarde echter een definitieve waarde kan worden, moet worden vastgesteld dat hij niet strijdig is met een voor de mens veilig blootstellingsniveau, de ADI. Daartoe wordt op grond van het nationale dieet en de voorgestelde conceptresidutolerantie een *National Theoretical Maximum Daily Intake* (NTMDI) geschat. Hierbij houdt men rekening met het feit dat een bestrijdingsmiddel in meerdere gewassen kan worden toegepast. Het CTB berekent deze NTMDI voor de totale Nederlandse bevolking én daarnaast apart voor kinderen van één tot zes jaar. Is de NTMDI lager dan de ADI, dan wordt de voorgestelde conceptresidutolerantie de definitieve residutolerantie. Is hij hoger, dan probeert men een realistischere schatting van de blootstelling, de *National Estimated Daily Intake* (NEDI), te maken door uit te

gaan van in de veldproeven gemeten mediane residuniveaus en door rekening te houden met oneetbare delen van het gewas en veranderingen in het residu door de bereiding (schillen, uitpersen, koken) van het voedsel. Vallen ook deze schattingen hoger uit dan de ADI, dan moet men de voorgeschreven maximale dosering of spuitfrequentie aanpassen, voor zover een effectieve plaagbestrijding dat toestaat. Biedt dit alles geen soelaas, dan wordt het bestrijdingsmiddel, althans voor toepassing op dat gewas, niet toegelaten.

De residutoleranties worden tegenwoordig zoveel mogelijk in internationaal verband vastgesteld om handelsbelemmeringen te voorkomen. Dit gebeurt door de Codex Alimentarius Commission* op advies van het Codex Committee on Pesticide Residues (CCPR).

5.2 Risico's van een kortdurende of eenmalige blootstelling

5.2.1 *Schatting van de giftigheid*

Tot voor kort ging men er vanuit dat de eventuele sporen van bestrijdingsmiddelen in ons voedsel niet kunnen leiden tot acute vergiftigingsverschijnselen. Sinds een jaar of tien is echter duidelijk dat de gehalten in individuele stuks groenten of fruit sterk uiteen kunnen lopen. In sommige individuele producten komen gehalten voor die aanzienlijk hoger zijn dan de MRL of dan op grond van gewone monitoringsgegevens werd verwacht. Die zijn namelijk altijd gebaseerd op mengmonsters. Door deze zwaarbeladen – men duidt ze wel aan als *hot* – producten kan de blootstelling op korte termijn soms hoger zijn dan men oorspronkelijk voor mogelijk hield. Dit is vooral relevant bij bestrijdingsmiddelen met een voor de mens hoge acute toxiciteit en bij landbouwproducten die per stuk worden geconsumeerd, zoals appels, peren, komkommers en wortelen (Har00, Mar00). Om hiertegen bescherming te bieden is de *Acute Reference Dose* (ARfD) ingevoerd. Dit is 'een schatting van de hoeveelheid van een stof in voedsel en/of drinkwater, doorgaans uitgedrukt per kilogram lichaamsgewicht, die gedurende een periode van 24 uur of minder kan worden ingenomen zonder noemenswaardig gezondheidsrisico voor de consument, op basis van alle bekende feiten ten tijde van de beoordeling' (JMPR02). Enkele uitzonderingen daargelaten (zie bijvoorbeeld JMPR01) is de ARfD altijd gelijk aan of hoger dan de ADI. Omdat de ADI een limiet is voor de chronische blootstelling, hoeft een kortdurende, beperkte overschrijding niet onmiddellijk een gezondheidsrisico in te houden, mits de dagelijkse inname gemiddeld

* Deze intergouvernementele commissie voert het 'Joint FAO/WHO Food Standards Programme' van de Verenigde Naties uit. Dit programma is erop gericht om, onder waarborging van de gezondheid van de consument, eventuele handelsproblemen op te lossen door het ontwikkelen van normen voor voedsel (Eck95)

over een langere periode maar niet hoger is dan de ADI (Her00, Mar00, Mor00). De ARfD geeft aan binnen welke grens de blootstellingspiek moet blijven (Mor00).

De ARfD wordt berekend door een NOAEL voor een acuut toxisch effect te delen door een veiligheidsfactor, gewoonlijk 100. Een probleem daarbij is dat het vereiste toxicologisch onderzoek nog onvoldoende is toegespitst op het afleiden van een ARfD (Bil00, Dew00b, Raa01, Raa02). Als relevante effecten worden onder meer neurotoxiciteit en effecten op het zich ontwikkelende organisme aangemerkt (Bil00, Har00, Her00, Mor00, Raa01, WHO97). In Nederland stelt het CTB de ARfD vast. Daarbij sluit het college zoveel mogelijk aan bij internationale instanties, zoals de EU en de JMPR.

5.2.2 Schatting van de blootstelling

De ARfD wordt vergeleken met een schatting van de acute blootstelling van consumenten, de *National Estimated Short-Term Intake* (NESTI). Deze schatting berust op informatie over korte-termijnconsumtiepatronen (de grootte van een ‘liefhebbersportie’, de grootte van afzonderlijke stuks groente en fruit) uit de Voedselconsumptiepeiling en gegevens over residugehalten in landbouwgewassen uit de eerder genoemde veldproeven van de fabrikant. Anders dan bij de schatting van de chronische blootstelling, houdt men daarbij rekening met de variatie in residugehalten tussen afzonderlijke stuks groenten of fruit. Meestal zijn echter alleen gegevens over mengpartijen beschikbaar. In dat geval vermenigvuldigt men het residugehalte van een mengpartij met een gekozen standaardwaarde om een schatting te verkrijgen van het maximale gehalte in een afzonderlijk stuk groente of fruit. Ook de NESTI wordt zowel voor de totale bevolking als apart voor kinderen van één tot zes jaar berekend.

De geschetste rekenmethode is deterministisch van aard en gaat uit van ongunstige omstandigheden (*worst case* situatie): een hoog residugehalte in combinatie met een grote liefhebbersportie. Dit levert per bevolkingsgroep (de totale Nederlandse bevolking en kinderen van één tot zes jaar) één getal op voor de inneming van een bestrijdingsmiddel. De laatste jaren neemt echter de belangstelling voor probabilistische rekenmethoden toe. Deze betreffen zowel de variatie in de hoeveelheid gegeten product als de variatie in het residugehalte bij de berekening. Dat resulteert in een kansverdeling die alle mogelijke niveaus van inneming weergeeft met de bijbehorende kans dat die niveaus vóórkomen. Een percentiel* van de inneming naar keuze kan dan worden vergeleken met de ARfD. Een groot voordeel van deze methode is, dat ze veel meer informatie oplevert (Boo02, Boo03a, Lóp03). Komt bij de deterministische berekening

* Percentiel: het x-percentiel is die waarde (in dit geval van de inneming) waarvoor geldt dat x procent van de waarden (innemingen) kleiner is en (100-x) procent groter.

de NESTI hoger uit dan de ARfD, dan voert het CTB, net als de EPA in de Verenigde Staten (Suh00b), sinds enige tijd de verfijndere, probabilistische berekening uit. Blijkt daaruit dat het 99,9-percentiel van de blootstelling de ARfD overschrijdt, dan acht men aanpassingen in het gebruik van het bestrijdingsmiddel nodig.

Behalve bij de toelaatbaarheidsbeoordeling van bestrijdingsmiddelen wordt de ARfD ook vaak gebruikt voor het schatten van de gezondheidsrisico's in concrete gevallen, waarin landbouwproducten met te hoge (hoger dan de MRL) gehalten aan bestrijdingsmiddelen in de handel zijn aangetroffen (Raa02).

Schatting van de risico's van een kortstondige blootstelling via de voeding aan relatief hoge doses bestrijdingsmiddelen gebeurt pas sinds enkele jaren. Slechts voor een beperkt aantal stoffen is inmiddels een ARfD afgeleid of is vastgesteld dat deze niet nodig is. Momenteel probeert men de aanpak internationaal te harmoniseren (Har00). Op tal van punten moet nog overeenstemming worden bereikt (JMPR01). Dit betreft onder meer de in beschouwing te nemen blootstellingsduur, criteria om te beslissen of voor een bepaalde stof wel of geen ARfD behoeft te worden afgeleid, de vraag welke toxische effecten daarvoor het meest relevant zijn en het gebruik van veiligheidsfactoren. Het RIVM heeft onlangs een richtlijn voor het afleiden van de ARfD gepubliceerd, waarin deze en andere vragen aan de orde komen (Raa01). Het document is ingebracht in de internationale besprekingen. Een ander RIVM-rapport schetst recente nationale en internationale ontwikkelingen op het gebied van de ARfD en de acute blootstelling aan bestrijdingsmiddelen (Raa02; zie ook JMPR02).

5.3 Conclusies

Bestrijdingsmiddelen ondergaan vóór hun toelating tot de markt een uitgebreide veiligheidsbeoordeling. Deze is mede gericht op de risico's die zouden kunnen voortvloeien uit de consumptie van bespoten gewassen. Men maakt een schatting van wat consumenten naar verwachting gedurende één dag en gedurende een langere periode aan bestrijdingsmiddel kunnen binnenkrijgen en vergelijkt dat met veilig geachte niveaus voor acute, respectievelijk chronische blootstelling. Deze laatste zijn gebaseerd op uitvoerig toxicologisch onderzoek met proefdieren. Alleen als de blootstelling van de consument onder de veilig geachte niveaus blijft, wordt een middel toegelaten. Het uitgangspunt is om bescherming te bieden aan alle bevolkingsgroepen, dus ook kinderen. Daarom wordt in het toxicologisch onderzoek aandacht besteed aan de mogelijkheid dat een bestrijdingsmiddel de ontwikkeling van een organisme schaadt. Bij de schatting van de blootstelling houdt men bovendien rekening met het specifieke consumptiepatroon van kinderen.

Toereikendheid van de huidige veiligheidsbeoordeling: het toxicologische onderzoek

Eerder in dit rapport werd besproken hoe kinderen en volwassenen van elkaar verschillen in blootstelling, toxicokinetiek en toxicodynamiek. In de volgende hoofdstukken gaat de commissie in op de vraag of er met deze verschillen voldoende rekening wordt gehouden bij de veiligheidsbeoordeling van bestrijdingsmiddelen. Daarbij komen achtereenvolgens aan de orde:

- 1 het kritisch effect (hoofdstuk 6)
- 2 de benodigde onzekerheidsfactoren (hoofdstuk 7)
- 3 de te verwachten blootstelling (hoofdstuk 8).

De beide eerste punten houden verband met het vaststellen van veilige niveaus van blootstelling voor alle consumenten, de ADI en de ARfD. Het laatste punt betreft de toetsing van de – op grond van de voorgestelde residutolerantie (MRL) – verwachte blootstelling aan de veilige niveaus van blootstelling. In dit hoofdstuk bespreekt de commissie de opsporing van het kritisch effect.

6.1 De gevoeligheid van kinderen

Zich ontwikkelende individuen verschillen in fysiologisch opzicht van volwassen individuen (zie hoofdstuk 3 en 4). De verschillen zijn groter naarmate het zich ontwikkelende individu in een prillere fase van ontwikkeling verkeert. Het gevolg is dat effecten van stoffen op zich ontwikkelende individuen kwalitatief en kwantitatief kunnen verschillen van effecten op volwassen individuen. De uitkomsten van

toxicologisch onderzoek met volwassen individuen kunnen dan ook niet zonder meer worden vertaald naar individuen die nog in ontwikkeling zijn. De enige manier om zich ontwikkelende individuen goede bescherming te bieden, is om in het toxicologisch onderzoek rekening te houden met deze doelgroep. Daarom besteedt het toxicologisch onderzoek dat standaard ten behoeve van de toelating moet worden uitgevoerd, ruim aandacht aan het zich ontwikkelende organisme. Dat gebeurt vooral in de ontwikkelingstoxiciteitsstudie en in de multigeneratie-reproductietoxiciteitsstudie. Samen dekken zij alle ontwikkelingsstadia van een organisme af.

Evaluaties van de toxicologische gegevens van een groot aantal stoffen (Koë83; Dou02; Mid03), waaronder bestrijdingsmiddelen, laten zien dat bij sommige stoffen het kritisch effect een effect is op het zich ontwikkelende individu. Een organisme is dan tijdens zijn ontwikkeling het meest gevoelig voor deze stoffen (Koë83; Dou02; Mid03). Bij andere stoffen is het kritisch effect een effect op het volwassen individu. Een organisme is dan het meest gevoelig in de volwassen levensfase. Hieruit blijkt dat de veel gestelde vraag 'Zijn kinderen gevoeliger voor chemische stoffen dan volwassenen?' (zie bijvoorbeeld Jub03) niet met eenvoudig 'ja' of 'nee' te beantwoorden is. Het antwoord varieert al naar gelang de stof.

Omdat de hele bevolking ongeacht de leeftijd bescherming behoeft, is doorgaans het uitgangspunt dat de veilige niveaus van inneming (ADI en de ARfD) moeten berusten op het meest gevoelige effect in de meest gevoelige leeftijdsgroep (zie bijvoorbeeld Lar98). In verband met de afleiding van de ARfD is er echter op gewezen dat een dergelijke aanpak kan resulteren in een onnodig conservatieve risicobeoordeling. Immers, als het kritisch effect een effect op de ontwikkeling van de foetus is, dan is dit zeer relevant voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd, maar niet voor andere volwassenen en voor kinderen. De JMPR pleit in dit geval voor de afleiding van aparte ARfD's voor verschillende bevolkingsgroepen (JMPR02). De Europese Unie acht dat echter niet wenselijk (EU03). Volgens de commissie betreft het hier vooral een beleidsmatige keuze.

6.2 Voldoet het huidige toxicologisch onderzoek?

Hoewel met de ontwikkelingstoxiciteitsstudie (teratogeniteitsstudie) en de multigeneratie-reproductietoxiciteitsstudie veel effecten op zich ontwikkelende organismen zijn op te sporen, is de commissie van mening dat beide studies niet in staat zijn om effecten op alle organen en orgaansystemen van zich ontwikkelende organismen aan het licht te brengen. Vooral eventuele effecten op het zich ontwikkelende zenuwstelsel en het zich ontwikkelende immuunsysteem kunnen onopgemerkt blijven. Iets minder stellig is de commissie hierover ten aanzien van effecten die voortvloeien uit hormoonontregeling. Wellicht is een zeer zorgvuldig uitgevoerde multigeneratie-reproductietoxiciteitsstudie wel afdoende om dergelijke effecten aan het licht te

brengen. Sommige deskundigen betwijfelen dat echter (Fos02, Gra01, McI00, NTP01). Ze wijzen erop dat diverse hormoonontregelende stoffen niet als zodanig zijn herkend in moderne multigeneratiestudies. De grootste kans om aan de aandacht te ontsnappen hebben functionele effecten die het gevolg zijn van blootstelling gedurende de ontwikkeling, maar die pas in het volwassen stadium aan het licht komen. Sommige effecten worden mogelijk pas zichtbaar in het verouderende organisme, als de veerkracht van allerlei systemen afneemt of als het organisme anderszins aan stress blootstaat. Ook internationaal worden deze tekortkomingen erkend (EU98, Lar98).

Er zijn verschillende redenen waarom de huidige toxiciteitsstudies ontoereikend zijn. In de meeste studies worden dieren pas na de zoogperiode blootgesteld aan bestrijdingsmiddelen. Deze dieren komen vóór hun geboorte en tijdens het zogen niet in contact met de te onderzoeken stof; er vindt dus gedurende een belangrijke periode van de ontwikkeling geen blootstelling plaats. Als een stof het vermogen bezit om ontwikkelingsprocessen in deze levensfase te verstoren, dan kan dat met deze studies dus niet worden aangetoond. In ontwikkelingstoxiciteitsstudies worden wel dieren (de zogenoemde F1-generatie) in de baarmoeder en eventueel tijdens het zogen blootgesteld, maar ze worden uiterlijk direct na de zoogperiode gedood. Dit resulteert in het verlies van informatie over eventuele langetermijneffecten. Alleen in een multigeneratie-reproductietoxiciteitsstudie krijgen de in de baarmoeder blootgestelde F1-dieren de gelegenheid om volwassen te worden en een volgende generatie (F2) voort te brengen. De informatie die de in de baarmoeder blootgestelde volwassen F1-dieren zouden kunnen opleveren, krijgt echter ook in dit onderzoek onvoldoende aandacht. De functionaliteit van het immuunsysteem (afweer) en het centrale zenuwstelsel (gedrag, leervermogen, geheugen, motoriek) wordt niet of te beperkt onderzocht. Parameters die kunnen duiden op subtiele verstoringen in de hormoonhuishouding worden evenmin routinematig gemeten. Het aantal F1-dieren dat wordt onderzocht is bovendien gering, waardoor hormoongerelateerde effecten met een lage incidentie onopgemerkt kunnen blijven (Gra01, McI00, Fos02, NTP01).

Een over het hoofd gezien effect zou het kritisch effect van de stof kunnen vertegenwoordigen. In dat geval is het van belang voor de vaststelling van het veilig geachte blootstellingsniveau. Er zijn aanwijzingen dat een uitvoerigere bestudering van functionele parameters in de F1-dieren inderdaad tot lagere NOAEL's, en daarmee tot lagere ADI's of ARfD's, kan leiden. Vooral op het gebied van de ontwikkelingsneurotoxicologie zijn voorbeelden bekend. In een retrospectieve analyse van 9 ontwikkelingsneurotoxiciteitstudies met bestrijdingsmiddelen die bij EPA zijn aangemeld (Mak98) bleek dat voor twee van de negen bestrijdingsmiddelen (carbaryl, emamectin) de NOAEL voor ontwikkelingsneurotoxiciteit lager was dan of gelijk was aan die voor ontwikkelingstoxiciteit, reproductietoxiciteit en acute en subchronische neurotoxiciteit. Middaugh e.a. evalueerden onlangs de bijdrage van gedragsneurologisch onderzoek aan

de F1-dieren aan de toxicologische karakterisering van stoffen (Mid03). Zij constateerden dat bij 15% van de beschouwde 174 stoffen – voor ruim 80% geneesmiddelen – F1-gedragsparameters naast andere F1-parameters medebepalend waren voor het *no-effect* niveau bij de F1-dieren. Bij 2,6% van de onderzochte stoffen vormden F1-gedragsparameters de gevoeligste F1-parameters en waren dus alleen bepalend voor de NOAEL bij de F1-dieren. Bij 3% van de stoffen bleken F1-gedragsparameters te worden beïnvloed in afwezigheid van enige maternale toxiciteit. Tot slot tonen ook de gegevens in bijlage C aan dat gericht onderzoek aan functionele en andere parameters van het zenuwstelsel van F1-dieren effecten aan het licht kan brengen die optreden bij blootstellingsniveaus waarbij in het standaardonderzoek geen effecten worden gevonden. Vermoedelijk zal een grondigere bestudering van eventuele immunotoxische en hormonale effecten bij de F1-dieren eveneens bij een aantal stoffen lagere NOAEL's kunnen opleveren. Dat is niet alleen van belang voor de afleiding van de ADI, maar evenzeer voor afleiding van de ARfD. Effecten op zich ontwikkelende organismen worden immers geacht al te kunnen optreden na een eenmalige blootstelling tijdens een gevoelige periode in de ontwikkeling (Bil00; EPA98, Har00; Mor00; Raa01; WHO97).

6.3 Voorstellen voor aanpassing van het toxicologisch onderzoek

6.3.1 Standaardonderzoek

De commissie meent dat verbetering van het huidige toxicologische onderzoek nodig is om eventuele effecten op het zich ontwikkelend individu beter te kunnen opsporen. Een werkgroep van het Amerikaanse *Environmental Protection Agency* (EPA) – de *10x Toxicology Working Group* – heeft aanbevolen de standaardreeks van uit te voeren studies uit te breiden met drie aanvullende typen studies (zie tabel 8): een voor acute of subchronische neurotoxiciteit bij volwassen proefdieren, een voor immunotoxiciteit bij volwassen dieren en, tot slot, een voor ontwikkelingsneurotoxiciteit (Kim01a, Kim01b, Sch00b, Sch00c zie ook Fen01). De beide aanvullende studies met volwassen organismen zijn van belang om organen te identificeren die een mogelijk doelwit vormen in jonge organismen en daarom nader moeten worden bestudeerd, vooral als blootstelling voor of vlak na de geboorte waarschijnlijk is. De derde aanvullende studie is nodig om de ontwikkelingstoxiciteit beter te karakteriseren.

Tabel 8 In de VS aanbevolen aanvullende studies voor alle bestrijdingsmiddelen (Kim01a).

Acute/Subchronische neurotoxiciteit

Immunotoxiciteit

Ontwikkelingsneurotoxiciteit

In Nederland (en andere EU-landen) worden bestrijdingsmiddelen, waarvan op grond van hun chemische structuur verwacht wordt dat ze neurotoxisch zijn, al standaard aan neurotoxicologisch onderzoek onderworpen (CTB02). Uit oogpunt van efficiëntie is de commissie van de Gezondheidsraad niet voor een verdere uitbreiding van het aantal verplichte studies. Ze geeft de voorkeur aan het inbouwen van aanvullende meetparameters in de bestaande standaardstudies. De inspanningen moeten erop gericht zijn de gevoeligheid van de standaardstudies als screeningsinstrument te vergroten, zodat de kans afneemt dat er uit de studies geen signalen komen, terwijl zich toch effecten op zich ontwikkelende organismen voordoen. De OECD^{*}-richtlijn voor de 28-dagen orale toxiciteitsstudie is enkele jaren geleden aangepast om eventuele immunotoxische effecten van stoffen aan het licht te kunnen brengen en er liggen voorstellen voor verdere aanpassingen (Bar02). In deze studie worden echter alleen jongvolwassen dieren blootgesteld. Om ook stoffen te kunnen herkennen die de ontwikkeling van het immuunsysteem schaden, bepleit de commissie de inbouw van immuunparameters in de multigeneratie-reproductietoxiciteitsstudie (zie Col99, Ric02, Hol03, Lov03). Dat zouden naast structurele parameters (histopathologie van lymfoïde organen, aantallen en typen lymfocyten in het bloed) ook functionele parameters (bijvoorbeeld een DTH-respons) moeten zijn (Lov03). De commissie beveelt aan om in deze studie tevens functionele, neurologische parameters in te bouwen, zodat ook een eerste indicatie verkregen kan worden over eventuele schadelijkheid van stoffen voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel. Een recente update van de OECD-richtlijn voor een tweegeneratie-reproductietoxiciteitsstudie bevat al een aanbeveling om bijvoorbeeld motorische activiteit, zintuigfuncties en reflexen bij F1-dieren te onderzoeken (OECD01). Verdere geschikte parameters kunnen worden ontleend aan de richtlijnen voor ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudies (zie hieronder). De OECD werkt momenteel aan een herziening van de richtlijnen voor de ontwikkelingstoxiciteitsstudie en de multigeneratie-reproductietoxiciteitsstudie om ook subtielere gevolgen van hormoonverstoring beter te kunnen opsporen (Tir02). In dit verband is reeds aanbevolen om meer dieren van de eerste generatie nakomelingen volwassen te laten worden en zich te laten voortplanten, opdat de kans toeneemt dat afwijkingen met een lage incidentie worden opgespoord (Gra01, Mcl00, Fos02, NTP01).

6.3.2 *Vervolgonderzoek*

Op basis van de resultaten van de aldus verbrede standaardstudies dient vervolgens een weloverwogen besluit te worden genomen over de noodzaak van eventueel gericht en

* Organisation for Economic Co-operation and Development, in het Nederlands Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO)

uitvoeriger vervolgonderzoek in zogenoemde *second tier studies*. Daartoe is het van groot belang dat er goede, gevalideerde onderzoeksmethoden beschikbaar komen die vastgelegd worden in richtlijnen. De al genoemde werkgroep van het EPA somt in dit verband een aantal studies op waarvoor richtlijnen nodig zijn (tabel 9).

Tabel 9 Nog te ontwikkelen *second tier* studies die alleen moeten worden uitgevoerd als daartoe aanleiding is (Kim01a).

Toxicokinetiek

Directe blootstelling pasgeborenen

Gespecialiseerde ontwikkelingsneurotoxiciteit

Ontwikkelingsimmunotoxiciteit

Ontwikkelingscarcinogeniteit

Hormoonverstoring

De commissie onderschrijft deze aanbeveling, maar beschouwt de ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudie, die de EPA-werkgroep verplicht wil stellen voor alle bestrijdingsmiddelen (zie tabel 8), eveneens als *second tier* studie. Voor deze studie is al ruim tien jaar een EPA-richtlijn beschikbaar en hij is inmiddels aan herziening toe (Kim01a, Kim01b, Cla00, Sch00c). Sinds enige jaren is er op dit gebied ook een conceptrichtlijn van de OECD (OECD99). Beide richtlijnen geven aan welke functionele eindpunten gemeten dienen te worden en bieden een zekere vrijheid in de keuze van meetmethoden. Sommige van de methoden die in de richtlijnen genoemd worden, zijn echter (nog) niet voldoende ontwikkeld en gevalideerd om een doeltreffende neurotoxicologische evaluatie mogelijk te maken (Has03; Kau03). Neuropathologische technieken behoeven verbetering en ook de methodologie voor het bestuderen van effecten op leren en geheugen tijdens neurotoxiciteitsscreening is nog onvoldoende.

Een herziening van de carcinogeniteitsstudie (met *in utero* blootstelling, zoals soms in de VS gebeurt) wordt vooralsnog binnen Europa niet overwogen (EU98). Ten aanzien van de betekenis van blootstelling tijdens vroege levensfasen voor de kans op kanker verwijst de commissie naar het definitieve EPA-rapport hierover dat binnenkort zal verschijnen (zie EPA03 en Sch03). Aan de hand daarvan kan worden bezien of een nadere advisering over dit onderwerp door een aparte Gezondheidsraadcommissie wenselijk is.

Het is van groot belang dat de aanpassing van bestaande en de ontwikkeling van nieuwe studieprotocollen in internationaal verband plaatsvindt. Immers, alleen internationaal erkende toxiciteitsstudies kunnen leiden tot internationaal erkende veiligheidsnormen. Er zijn op dit punt veel ontwikkelingen aan de gang. De commissie

meent dat deze internationale activiteiten alle steun verdienen en ze pleit voor een adequate inbreng van de Nederlandse expertise.

6.3.3 *Proefdiergebruik*

Verbetering van het toxicologische onderzoek kan gepaard gaan met een op zichzelf ongewenste toename van het aantal benodigde proefdieren. De commissie acht het van belang dat zo efficiënt mogelijk gebruik wordt gemaakt van proefdieren. Dat kan door studies zoveel mogelijk te combineren (zie ook Has03, Kim01a). In de multigeneratiereductietoxiciteitsstudie, bijvoorbeeld, zouden de F1-dieren die niet dienen voor het verkrijgen van de F2-generatie, kunnen worden gebruikt voor neurotoxicologisch of immunotoxicologisch onderzoek.

6.4 **Conclusies**

Organismen in ontwikkeling, en dus ook kinderen, zijn voor sommige stoffen gevoeliger dan volwassen organismen en voor andere stoffen juist minder gevoelig. Het toxicologisch onderzoek dat thans standaard ten behoeve van de toelating van bestrijdingsmiddelen moet worden uitgevoerd, is niet voldoende om effecten op alle organen en orgaansystemen van het organisme in ontwikkeling op te kunnen sporen. Vooral effecten op de ontwikkeling van het zenuwstelsel, op de ontwikkeling van het immuunsysteem en wellicht op hormoongestuurde ontwikkelingsprocessen kunnen onopgemerkt blijven. Deze effecten kunnen van belang zijn voor de vaststelling van veilige blootstellingsniveaus (ADI en ARfD). De commissie ziet geen noodzaak voor uitbreiding van het aantal verplichte toxiciteitsstudies. Ze geeft de voorkeur aan het inbouwen van aanvullende parameters in de standaardstudies om de genoemde effecten beter te kunnen opsporen. Als de resultaten van het standaardonderzoek daartoe aanleiding geven, dient gericht vervolgonderzoek te worden uitgevoerd. De commissie acht het van groot belang dat de hiervoor benodigde richtlijnen in internationaal verband worden opgesteld.

Toereikendheid van de huidige veiligheidsbeoordeling: de benodigde onzekerheidsfactoren

Ter berekening van de veilige blootstellingsniveaus, de ADI en de ARfD, worden op de NOAEL uit het toxicologische onderzoek een aantal onzekerheidsfactoren toegepast. Drie daarvan zal de commissie in dit hoofdstuk nader spreken en wel speciaal vanuit de optiek van de bescherming van het kind. Dat zijn de onzekerheidsfactoren voor

- extrapolatie van dier naar mens
- de variatie binnen de menselijke populatie
- het ontbreken van noodzakelijke toxiciteitsgegevens

Een toekomstige Gezondheidsraadscommissie zal zich binnenkort uitvoeriger bezighouden met het gebruik van onzekerheidsfactoren bij de afleiding van veilige blootstellingsniveaus.

7.1 Onzekerheidsfactor voor extrapolatie van dier naar mens

Om de ontwikkelingstoxiciteit van bestrijdingsmiddelen te bestuderen, zijn proeven met (ongeboren) jonge dieren nodig. De extrapolatie van de gegevens van dier naar mens is daarbij echter extra moeilijk. De timing van ieder ontwikkelingsstadium verschilt namelijk per diersoort (Den98, Gin04, Lar98, Øst98). Bij de mens start, bijvoorbeeld, de groeispuurt van de hersenen in het derde trimester van de zwangerschap, terwijl deze bij ratten en muizen pas plaatsvindt in de eerste drie tot vier weken na de geboorte. Ook de enzymsystemen waarmee milieuvreemde stoffen kunnen worden omgezet en afgebroken, ontwikkelen zich wat sneller bij mensen dan bij knaagdieren (Lar98,

Ren98a). Hiermee moet rekening gehouden worden bij het ontwerpen van proeven en bij de interpretatie van de resultaten.

Beschikbare gegevens over de mens, bijvoorbeeld uit epidemiologisch onderzoek of uit klinisch onderzoek met geneesmiddelen, kunnen de onzekerheid die verbonden is aan de extrapolatie van dier naar mens reduceren (Bur99). De laatste jaren gaan fabrikanten er bovendien toe over om bestrijdingsmiddelen rechtstreeks te testen op vrijwilligers, uiteraard alleen nadat de giftigheid eerst uitvoerig met proefdieren is onderzocht (EWG98). Op deze manier trachten ze de onzekerheidsfactor voor de doorvertaling van gegevens van proefdieren naar de mens geheel of gedeeltelijk overbodig te maken. Over de vraag of dit daadwerkelijk tot een betere risicoschatting leidt en over de mogelijke ethische bezwaren van het bewust toedienen van lage doses potentieel giftige stoffen aan mensen is veel discussie ontstaan, vooral in de Verenigde Staten (EWG98, EPA00b, NRC04). De commissie wijst erop dat dergelijk onderzoek hooguit in beperkte mate kan bijdragen aan een betere beoordeling van de risico's voor (ongeboren) kinderen, omdat het met volwassenen wordt uitgevoerd. Het bewust toedienen van neurotoxische stoffen aan proefpersonen die nog in ontwikkeling zijn, wordt in de Verenigde Staten niet overwogen. Men acht dat ethisch niet verantwoord (NRC04) vanwege 'te veel onbekende gevaren' (EPA00b). Extrapolatie vanuit onderzoek met jonge proefdieren blijft dus nodig.

7.2 Onzekerheidsfactor ter compensatie van variatie binnen de menselijke populatie

Er is discussie over de vraag in hoeverre de gebruikelijke factor 10 voor interindividuele variatie voldoende groot is om alle verschillen tussen mensen, en vooral die tussen kinderen en volwassenen, af te dekken. Renwick meent dat 10 een geschikte *default*-waarde is, al kan die in een aantal gevallen onvoldoende zijn (Ren98b). Hij stelt voor om de factor op te splitsen in een deel voor verschillen in de toxicokinetiek (4,0 of 3,2) en een deel voor verschillen in de toxicodynamiek (2,5 of 3,2) (Ren98a, Ren98b). Volgens hem is een verhoogde onzekerheids- of veiligheidsfactor voor kinderen die de zoogperiode voorbij zijn niet nodig in verband met leeftijdgerelateerde verschillen in toxicokinetiek. Hij wijst erop dat de vaak hogere snelheid (ten opzichte van die bij volwassenen) waarmee kinderen milieuvreemde stoffen uit het lichaam verwijderen, zelfs een eventueel grotere orgaangevoeligheid tijdens de ontwikkeling (deels) kan compenseren (Ren98a). Veel wetenschappers delen die opvatting (Bru00, Bur99, Dou02).

Recente studies tonen echter aan dat een factor 3.2 voor verschillen in toxicokinetiek in een aantal gevallen onvoldoende bescherming biedt aan pasgeboren en soms ook aan oudere kinderen (Dor01a,b; Dor02a; Dor03a,b). Kalberlah en Schneider

menen dat de traditionele factor 10 voor verschillen binnen de menselijke populatie waarschijnlijk voldoende is om te compenseren voor verschillen in toxicokinetiek tussen gezonde volwassenen (Kal98), al tekenen ze daarbij aan dat onduidelijk is in hoeverre de (grote) variatie is afgedekt, die het gevolg is van genetische polymorfismen in enzymen die milieuvreemde stoffen omzetten. Een onbekend deel van kwetsbare groepen, zoals kinderen, ouderen en zieken, achten zij onbeschermd. Bovendien wordt volgens hen in de factor 10 nauwelijks rekening gehouden met toxicodynamische verschillen. Kwantitatieve gegevens over dergelijke verschillen hebben ze in de literatuur nauwelijks gevonden. Ze pleiten daarom voor het gebruik van een factor 25 in plaats van 10. Deze bouwen ze op uit een factor 8 voor verschillen in toxicokinetiek en een factor 3 voor verschillen in dynamiek. Daarbij merken ze op dat in bijzondere gevallen de verschillen in toxicodynamiek tussen kinderen en volwassenen groter kunnen zijn. Voor lood bijvoorbeeld achten zij een factor 6 op zijn plaats, omdat het zenuwstelsel van kinderen nog in ontwikkeling is.

Een vroegere commissie van de Gezondheidsraad heeft over de variatie tussen mensen opgemerkt (GR85):

Wel kan worden opgemerkt dat een goed uitgevoerd toxiciteitsonderzoek naar het geen-nadelig-effect-niveau de blootstelling van drachtige dieren, zogende dieren, jonge en oude dieren omvat. Dit element is in de variatie reeds begrepen, zodat in het algemeen zwangeren, zuigelingen en kinderen niet als risicogroepen (...) bij de mens behoeven te worden aangemerkt.

Daarmee geeft die commissie aan dat een afwijkende gevoeligheid van zich ontwikkelende organismen verdisconteerd zou moeten zijn in de toxicologische database en niet in de onzekerheidsfactor voor variatie binnen de menselijke populatie. De huidige commissie sluit zich bij dat standpunt aan. Ze is echter van mening dat dit momenteel onvoldoende het geval is, door de eerder gesignaleerde lacunes in het gangbare toxicologische onderzoek op de terreinen van ontwikkelingsneurotoxiciteit, ontwikkelingsimmunotoxiciteit en hormoonontregeling. Ze acht de waarde 10 voor de onzekerheidsfactor voor intermenselijke variatie in het algemeen toereikend om kinderen te beschermen als afdoende onderzoek is verricht naar de ontwikkelings- en reproductietoxiciteit. Bij het ontbreken van gegevens hieromtrent kan niet worden gesteld dat dit wordt gecompenseerd door de factor 10 voor intermenselijke variatie, ook al wordt deze factor geacht leeftijdsafhankelijke verschillen in gevoeligheid af te dekken. Deze factor 10 wordt immers toegepast op een NOAEL die hoort bij één bepaald effect, dat als kritisch is aangemerkt. Dat kan bijvoorbeeld leverschade zijn. De factor dient dan ter compensatie van het feit dat sommige mensen bij lagere blootstellingsniveaus leverschade zullen oplopen dan anderen. Men kan echter niet voldoende zekerheid hebben dat bij een blootstelling die tien maal lager is dan de

NOAEL voor leverschade de ontwikkeling van het zenuwstelsel of het immuunsysteem niet wordt geschaad als gegevens hierover in de dataset ontbreken.

7.3 Onzekerheidsfactor ter compensatie van een onvolledige set van gegevens

7.3.1 De FQPA-factor in de Verenigde Staten

In de Verenigde Staten schrijft de uit 1996 daterende *Food Quality Protection Act* (FQPA) voor dat kinderen een verhoogd beschermingsniveau moet worden geboden en dat het EPA daarom een extra veiligheidsfactor van 10 (de FQPA-veiligheidsfactor) moet toepassen bovenop de factor 100 die traditioneel wordt gehanteerd (Lan04). De waarde 10 voor deze FQPA-factor borduurt voort op de extra factor 10 die het EPA traditioneel al toepaste als een bestrijdingsmiddelen schadelijk bleek te zijn voor de foetus. De wet betekent dus in feite een ruimere toepassing van deze reeds bestaande extra factor teneinde kinderen ook na hun geboorte tegen een verstoring van hun ontwikkeling te beschermen (NRC93). Wellicht is de waarde 10 mede ingegeven door de constatering van de Amerikaanse *National Research Council* dat verschillen in gevoeligheid tussen kinderen en volwassenen doorgaans hooguit een factor 10 bedragen (NRC93). Deze constatering had echter uitsluitend betrekking op kwantitatieve verschillen in gevoeligheid – de mogelijkheid dat bij kinderen en volwassenen dezelfde effecten bij verschillende blootstellingsniveaus optreden – en niet op kwalitatieve verschillen in gevoeligheid – de mogelijkheid dat bij kinderen andersoortige effecten optreden als bij volwassenen. Het EPA mag volgens de wet een kleinere factor (ook de waarde 1) toepassen, als uit de beschikbare toxiciteitsgegevens blijkt dat de veiligheid van kinderen daarmee voldoende blijft gewaarborgd (EPA02a). Een werkgroep van het EPA heeft onlangs geconcludeerd dat het vanuit wetenschappelijk oogpunt niet nodig is om een FQPA-veiligheidsfactor voor kinderen toe te passen als een bestrijdingsmiddel zorgvuldig getest is, dat wil zeggen als ook de aanvullende tests zijn uitgevoerd die ingegeven zijn door bezorgdheid op grond van de oorspronkelijke set van gegevens (Kim01a, zie ook Sch00a, Lan01). Het is dan wel belangrijk dat alle typen effecten en de meest gevoelige meetparameters bekeken zijn, evenals informatie over bioaccumulatie, helling van de dosis-respons curve en werkingsmechanisme. Alleen dan kan men er zeker van zijn dat alle bevolkingsgroepen – inclusief kinderen – afdoende worden beschermd. In feite moet de Amerikaanse FQPA-veiligheidsfactor voor kinderen dus worden beschouwd als een factor voor een, met betrekking tot de risico's voor kinderen, incomplete dataset. Het is een tijdelijke noodvoorziening, die vervalt zodra een stof zorgvuldig op de risico's voor kinderen is getest (Fen01).

Inmiddels is het EPA druk bezig alle bestrijdingsmiddelendossiers te beoordelen op hun volledigheid met betrekking tot de risico's voor kinderen. In die gevallen waarin men op grond van de beschikbare gegevens geen goede inschatting van de risico's voor kinderen meent te kunnen maken, wordt op basis van een *weight-of-the-evidence approach* een FQPA-veiligheidsfactor met een waarde groter dan 1 en maximaal 10 gespecificeerd. De omvang van de beschikbare database en de kwaliteit van de uitgevoerde studies spelen hierbij een rol. Tevens probeert men in te schatten hoe waarschijnlijk het is dat ontbrekende gegevens de karakterisering van de toxiciteit van de stof, en daarmee de uitkomst van de risicobeoordeling in zijn geheel, wezenlijk kunnen beïnvloeden. In de praktijk komt het er op neer dat de FQPA-veiligheidsfactor tot 1 wordt teruggebracht – dat betekent in feite afschaffing – als de standaardstudies (eventueel aangevuld met neurotoxiciteitsstudies met volwassen dieren) allemaal goed zijn uitgevoerd en er geen aanwijzing is gevonden voor een verhoogde gevoeligheid van zich ontwikkelende dieren (zie EPA98, EPA02a). Het ontbreken van gegevens – bijvoorbeeld over neurotoxiciteit in volwassen dieren, waardoor het niet goed mogelijk is om te bepalen of een aanvullende ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudie nodig is – wordt meestal gecompenseerd met een FQPA-veiligheidsfactor van 3. Vindt men in de gegevens van het standaardonderzoek of in de openbare wetenschappelijke literatuur concrete aanwijzingen voor ontwikkelingstoxiciteit zonder dat dit op adequate wijze in de ADI (in de VS cRfD genoemd) of ARfD is verdisconteerd (EPA98, EPA02a), dan wordt de wettelijk voorgeschreven waarde 10 gehandhaafd. Voor veel organofosfaten heeft het EPA inmiddels FQPA-veiligheidsfactoren gespecificeerd (CU01). Bij 36 van de 49 van deze stoffen heeft men de FQPA-factor afgeschaft, bij 7 stoffen teruggebracht tot 3 en bij 7 heeft men een factor 10 gehandhaafd (zie tabel 10). Ondertussen vraag het EPA zich af hoe, in afwachting van het beschikbaar komen van goede studies en studieresultaten, moet worden omgegaan met het ontbreken van gegevens over hormoonverstoring en ontwikkelingsimmunotoxiciteit (Gol00). Voor de hormoonontregelaar vinclozolin heeft het EPA inmiddels bepaald dat een FQPA-veiligheidsfactor van 10 gehandhaafd blijft (EPA00c).

Toepassing van de FQPA-veiligheidsfactor heeft in de Verenigde Staten geleid tot verschillende normen voor afzonderlijke bevolkingsgroepen, te weten kinderen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Dat komt omdat men alleen voor deze bevolkingsgroepen een FQPA-veiligheidsfactor nodig acht. Alleen bij deze bevolkingsgroepen deelt men de ADI (cRfD) en de ARfD door de FQPA-factor. Dit resulteert in nieuwe veilige-innameniveaus, die men aanduidt als *chronic*, respectievelijk *acute Population Adjusted Dose* (cPAD en aPAD)(EPA02a).

Tabel 10 Organofosfaatbestrijdingsmiddelen, waarvoor het EPA de *Food Quality Protection Act* veiligheidsfactor op 10 heeft gehandhaafd of heeft teruggebracht tot 3 (CU01).

FQPA-factor 10	FQPA factor 3
chloorpyrifos	cadusafos
chloorpyrifos-methyl	dichlorvos
dicrotophos	isofenphos
mevinphos (chronische toxiciteit)	methamidophos
parathion-methyl	mevinphos (acute toxiciteit)
S,S,S-tributyl phosphorotrithioate	phorate
trichlorfon	pirimiphos-methyl

7.3.2 *De Europese aanpak*

Bij Europese onderzoekers en risicobeoordelaars overheerst de mening dat er geen speciale onzekerheidsfactoren nodig zijn voor kinderen. Grotere onzekerheidsfactoren dan gebruikelijk moeten gereserveerd blijven voor gevallen waarin de toxicologische database als onvoldoende wordt beschouwd om de risico's voor de gezondheid, inclusief die van kinderen, goed te kunnen beoordelen (Kui00, Lar98, Nie01, Raa01, Ren00, Wol02). Onduidelijk blijft echter wanneer men zulks het geval acht. Het vroegere Scientific Committee for Food (SCF) van de EU heeft enkele jaren geleden aanbevolen na te gaan of alle (nu) verplicht te leveren gegevens beschikbaar zijn voor alle bestrijdingsmiddelen die vóór 1977 door de JMPR een ADI kregen toebedeeld én voor alle middelen waarvoor de JMPR nooit een ADI heeft vastgesteld. In die gevallen waarin gegevens ontbreken, zou per geval moeten worden bezien welke maatregelen nodig zijn. Geen pasklare oplossing had het SCF voor het geschetste probleem dat sommige stoffen ontwikkelingsneurotoxische, ontwikkelingsimmunotoxische of reproductietoxische effecten kunnen veroorzaken zonder dat de gangbare standaardstudies daarvoor aanwijzingen opleveren. Het SCF beval daarom aan verder advies in te winnen bij geschikte deskundigen (EU98).

7.3.3 *Standpunt van de commissie*

De Gezondheidsraadcommissie is van oordeel dat er op de genoemde terreinen inderdaad belangrijke lacunes zitten in de set van toxicologische gegevens die wordt vereist, ook al behoren bestrijdingsmiddelen tot de best onderzochte stoffen. In feite is er sprake van een onvolledige dataset, waardoor een volledige evaluatie van de risico's voor het zich ontwikkelende individu niet altijd mogelijk is. Hoe met de hieruit voortvloeiende onzekerheid moet worden omgegaan, kan volgens de commissie het best

per bestrijdingsmiddel door deskundigen worden beoordeeld (zie ook Das04). Bestaat er op grond van alle beschikbare toxicologische gegevens een redelijk vermoeden dat het kritisch effect optreedt bij het organisme in ontwikkeling, zonder dat daar adequaat (vervolg)onderzoek naar is verricht, dan acht de commissie een extra onzekerheidsfactor boven op de traditioneel toegepaste factor 100 op zijn plaats bij de berekening van de ARfD en de ADI.

Bij reeds toegelaten bestrijdingsmiddelen kan dit vermoeden gebaseerd zijn op gegevens in de openbare, wetenschappelijke literatuur. Onderzoekers kunnen op grond van onderzoek aan parameters, die geen deel uitmaken van het standaardonderzoek een verhoogde gevoeligheid van het zich ontwikkelende individu hebben vastgesteld. Als deze gegevens niet via de NOAEL in de ADI of de ARfD zijn verdisconteerd, kan een extra onzekerheidsfactor aangewezen zijn.

Ook gegevens in het standaarddossier kunnen duiden op een grote gevoeligheid van het zich ontwikkelende individu. Dat betreft in de eerste plaats de resultaten van de multigeneratie-reproductietoxiciteitsstudie. De eerste generatie nakomelingen kan bijvoorbeeld vanaf een bepaald blootstellingsniveau een afwijkend gewicht van de hersenen of de thymus vertonen. Er is dan een aanzienlijke kans dat andere neurologische of immunologische parameters, bijvoorbeeld functionele parameters, die geen deel uitmaken van het standaardonderzoek, al bij lagere doseringen effecten laten zien. Ook in zo'n geval is een extra onzekerheidsfactor op zijn plaats.

Als in een subacute of semi-chronische studie met jongvolwassen dieren blijkt dat het immuunsysteem of het zenuwstelsel tot de voor de betreffende stof meest gevoelige orgaansystemen behoren, dan dient ook de invloed van die stof op de ontwikkeling van deze orgaansystemen nader te worden onderzocht. Zolang hierover gegevens ontbreken, is een extra onzekerheidsfactor nodig.

Tot slot kan een vermoeden van een verhoogde gevoeligheid van het zich ontwikkelende individu voor een bepaalde stof ook berusten op gegevens over nauw verwante stoffen.

Indien het standaardonderzoek volledig en conform de bestaande richtlijnen is uitgevoerd en er noch op grond van dat onderzoek noch op grond van literatuurgegevens of structuurovereenkomst een vermoeden bestaat voor een grotere gevoeligheid van zich ontwikkelende individuen, dan is er geen aanleiding voor een extra onzekerheidsfactor.

Vaak zullen de beschikbare toxicologische gegevens onvoldoende aanknopingspunten bieden voor een goede, wetenschappelijke onderbouwing van de benodigde grootte van de extra onzekerheidsfactor. In dat geval kan men in Nederland (Europa) kiezen voor de waarde 10 op grond van de traditie om bij het ontbreken van relevante onderzoeksgegevens standaard een extra factor 10 toe te passen (Dou02; EPA02a). Men kan ook aansluiten bij de Amerikaanse *Food Quality Protection Act*-waarden 10 of 3.

De commissie ziet de invoering van een extra onzekerheidsfactor als een tijdelijke maatregel. Zodra de benodigde aanvullende onderzoeksgegevens beschikbaar komen, moet worden nagegaan of ze aanleiding geven tot bijstelling van de ADI en de ARfD. Internationale samenwerking is bij dit alles onontbeerlijk, omdat het ongewenst is dat verschillende landen verschillende ADI's en ARfD's vaststellen.

De commissie beveelt aan om bij deze evaluatie voorrang te geven aan die bestrijdingsmiddelen waarvoor in de VS een FQPA-factor groter dan 1 geldt (voor een overzicht verwijst de commissie naar CU01; zie ook tabel 10). Prioriteit verdienen ook die bestrijdingsmiddelen, waarbij de marges tussen de berekende of gemeten niveaus van acute of chronische blootstelling enerzijds, en de veilig geachte niveaus van inneming, de ARfD respectievelijk de ADI, anderzijds smal zijn.

7.4 Conclusies

Verschillen in de timing van de ontwikkeling tussen proefdieren en de mens bemoeilijken de extrapolatie van de onderzoeksresultaten van dier naar mens. Met deze verschillen moet rekening worden gehouden bij de studieopzet en bij de interpretatie van de resultaten. Onderzoek met (volwassen) proefpersonen kan maar beperkt plaatsvinden en niet alle toxicologische gegevens opleveren die nodig zijn voor een volledige beoordeling van de risico's van een stof. Dat geldt zeker ten aanzien van de risico's voor (ongeboren) kinderen. Onderzoek met proefdieren en vooral ook jonge proefdieren, blijft mede daarom noodzakelijk.

Als afdoende onderzoek is verricht naar de ontwikkelings- en reproductietoxiciteit, acht de commissie de waarde 10 voor de onzekerheidsfactor voor de variatie tussen mensen toereikend om kinderen te beschermen. Bij het ontbreken van gegevens – bijvoorbeeld over de invloed van een stof op de ontwikkeling van het zenuwstelsel, op de ontwikkeling van het immuunsysteem of op hormonaal gestuurde ontwikkelingsprocessen – kan niet worden gesteld dat dit wordt opgevangen door de factor 10 voor interindividuele variatie. Deze factor 10 wordt immers toegepast op een NOAEL die hoort bij een ander effect. Men kan dan niet voldoende zekerheid hebben dat bij een blootstelling die tien maal lager is dan die NOAEL de ontwikkeling van het zenuwstelsel of het immuunsysteem niet wordt geschaad als gegevens hierover in de dataset ontbreken.

De commissie beveelt aan dat men in Europa, net zoals in de VS, per stof gaat beoordelen hoe met de lacunes in het toxicologisch standaardonderzoek moet worden omgegaan. Ze acht een extra onzekerheidsfactor bij de berekening van de ARfD en de ADI boven op de traditionele onzekerheidsfactor 100 op zijn plaats als er een redelijk vermoeden bestaat dat het kritisch effect optreedt bij het organisme in ontwikkeling, zonder dat daar adequaat (ver)volgonderzoek naar is verricht. Aanwijzingen hiervoor

kunnen komen uit het toxicologisch standaardonderzoek, de openbare wetenschappelijke literatuur of uit gegevens van nauw verwante stoffen. Een wetenschappelijke onderbouwing van de benodigde grootte van de extra onzekerheidsfactor is vaak niet mogelijk. Hier rest slechts een pragmatische aanpak. De commissie ziet de toepassing van een extra onzekerheidsfactor als een tijdelijke maatregel, die heroverwogen dient te worden zodra de benodigde aanvullende onderzoeksgegevens beschikbaar komen.

Toereikendheid van de huidige veiligheidsbeoordeling: de blootstellingsschatting

De risicobeoordeling behelst een vergelijking van het – op grond van de gevraagde toelating – verwachte blootstellingsniveau met een veilig geacht blootstellingsniveau. In dit hoofdstuk beoordeelt de commissie of bij het schatten van de verwachte consumentenblootstelling voldoende rekening wordt gehouden met het specifieke consumptiepatroon en het specifieke gedrag van kinderen. Daarbij gaat ze ook in op de gelijktijdige blootstelling aan meerdere bestrijdingsmiddelen en op blootstelling aan één bestrijdingsmiddel vanuit verschillende toepassingen.

8.1 Consumptie- en residuegegevens

In Nederland zijn door de Voedselconsumptiepeilingen betrouwbare gegevens beschikbaar over de consumptie van voedingsmiddelen door verschillende bevolkingsgroepen vanaf een leeftijd van 1 jaar (VCP98). Daaruit blijkt dat kinderen van één tot en met zes jaar per kilogram lichaamsgewicht vier tot vijf maal zoveel fruit eten als volwassenen en ongeveer twee maal zoveel groenten, aardappelen en graanproducten (zie tabel 1). Aangezien kinderen van die leeftijd nauwelijks nog speciaal voor baby's en jonge kinderen bestemde voedingsproducten consumeren (Voe02) – daar mogen op last van de EU bijna geen residuen van bestrijdingsmiddelen in zitten (EU98, EU99) – moet worden verondersteld dat de blootstelling aan residuen van bestrijdingsmiddelen bij kinderen evenredig hoger is dan bij volwassenen (zie hoofdstuk 2). De commissie meent daarom dat het een goede zaak is dat het College voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen (CTB) voor kinderen van één tot en met zes jaar inmiddels een aparte

risicobeoordeling uitvoert op grond van het specifieke consumptiepatroon van deze bevolkingsgroep. Omdat consumptiepatronen van bevolkingsgroepen in de loop van de tijd kunnen veranderen, acht de commissie het van belang dat ook in de toekomst op systematische wijze gegevens over consumptiepatronen worden verzameld.

Kinderen jonger dan één jaar zijn tot nu toe niet in beschouwing genomen in de voedselconsumptiepeilingen. Uit recent onderzoek onder peuters is echter gebleken dat kinderen van negen maanden per kilogram lichaamsgewicht drie tot vier maal zoveel fruit eten als kinderen van één tot en met zes jaar (Voe02, zie hoofdstuk 2). Omdat de fruitconsumptie van de eerstgenoemden voor een belangrijk deel uit speciale fruithapjes voor jonge kinderen bestaat, is de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen bij negen maanden oude kinderen waarschijnlijk slechts een factor 1,5-2 hoger dan bij kinderen van één tot en met 6 jaar. Niettemin toont dit volgens de commissie aan dat het aanbeveling verdient om ook consumptiegegevens van kinderen in de leeftijd van zes tot twaalf maanden systematisch te verzamelen. Alleen op grond van dergelijke gegevens kan gefundeerd worden beslist of en wanneer een aparte risico-evaluatie voor deze leeftijdscategorie nodig is. Omdat de voedingsgewoonten in deze levensperiode sterk veranderen, moet eerst worden onderzocht hoe een goed monitoringssysteem voor de groenten- en fruitconsumptie door deze leeftijdsgroep eruit zou moeten zien.

Ten aanzien van het onderzoek naar de aanwezigheid van residuen van bestrijdingsmiddelen in landbouwproducten stelt de commissie vast dat de bemonsteringsprogramma's vaak zijn gericht op wetshandhaving, dat wil zeggen handhaving van de residutolerantie. Daarom worden vooral verdachte partijen voedsel onderzocht. De gegevens die hieruit voortkomen zijn ongeschikt om de werkelijke blootstelling van bevolkingsgroepen te schatten. Er zijn op dit moment geen protocollen beschikbaar voor een meer representatieve bemonstering. Andere beperkingen vormen het gebrek aan gegevens over de invloed van de voedselbereiding op de residugehalten en over de variatie in residugehalten tussen individuele stuks groenten en fruit (Kro02). Opvulling van deze lacunes zal de betrouwbaarheid van de risicobeoordeling ten goede komen.

8.2 Blootstellingsniveaus

Om te controleren of de blootstelling aan toegelaten bestrijdingsmiddelen ook werkelijk beneden de veilige niveaus (ADI en ARfD) blijft, zijn in binnen- en buitenland zogeheten *total diet* studies uitgevoerd. Daarin wordt het voedsel dat consumenten gedurende één dag tot zich nemen op dezelfde wijze bereid als consumenten dat thuis doen en vervolgens geanalyseerd op de aanwezigheid van bestrijdingsmiddelen. Er zijn verschillende soorten total diet studies, waarbij complete dagvoedingen, groepen voedingsmiddelen of individuele voedingsmiddelen worden geanalyseerd. Met behulp van deze studies kan relatief snel een ruwe indruk worden verkregen van de inneming

van een brede range van stoffen, mits de analyses zijn gebaseerd op monsters van voedingsmiddelen die representatief zijn met betrekking tot het seizoen, de leeftijd en het geslacht van de consument en andere relevante karakteristieken. Wanneer de gegevens van individuele voedingsmiddelen worden gecombineerd met voedselconsumptiegegevens moet ook rekening worden gehouden met de beperkingen van de voedselconsumptiedatabase. Uit enkele, wat oudere Nederlandse en Amerikaanse studies bleek de gemiddelde of de maximale blootstelling aan bestrijdingsmiddelen bij zowel kinderen als volwassenen ruimschoots beneden de ADI te blijven (Bau99, Goe87, Gre87a,b,c, Gre88a,b, Gun95a,b). Deze studies waren echter niet geschikt om na te gaan of ook de blootstelling van consumenten met een (chronisch) veel hogere dan gemiddelde inname (bijvoorbeeld het 95-, 99- of 99,9-percentiel), beneden het nog veilig geachte niveau blijft.

Boon e.a. (Boo03a) en López e.a. (Lóp03) onderzochten met behulp van *total diet* studies wat kinderen van acht tot twaalf maanden oud per dag aan bestrijdingsmiddelen binnenkrijgen in Nederland, respectievelijk in Baskenland. Voor de onderzochte pesticiden – zes per studie – bleek het 99,9-percentiel van de inname nog ruimschoots onder de ARfD te liggen. De gemeten blootstellingen waren lager dan de met probabilistische methoden berekende blootstellingen, die op hun beurt weer lager waren dan deterministische *worst case* berekeningen. Deze rekenmethoden, die bij de beoordeling van de toelaatbaarheid van bestrijdingsmiddelen worden gehanteerd, lijken de werkelijke acute blootstelling van de consument dus niet te onderschatten.

De laatste jaren wordt de blootstelling van consumenten aan bestrijdingsmiddelen ook onderzocht door middel van urineanalyses (Apr00, Bar04, CDC03, Cur03, Heu01, Heu04). Dit onderzoek is tot nu toe vooral gericht geweest op (omzettingsproducten van) organofosfaten. Deze urineanalyses lijken soms een minder gunstiger beeld van de blootstelling op te leveren dan de voedselanalyses (Cur03, Heu01, Heu04, Sch04). De interpretatie van de gegevens is echter vooralsnog moeilijk (CDC03). Diverse organofosfaten, met sterk uiteenlopende ADI's, leveren namelijk dezelfde omzettingsproducten in urine op. Dat bemoeilijkt de terugrekening naar ingenomen organofosfaten en de vergelijking met ADI's. Bovendien is onduidelijk in hoeverre de in urine aanwezige omzettingsproducten al in het voedsel aanwezig waren en dus niet als bestrijdingsmiddel zijn ingenomen (Heu01, Heu04, Kri03). Daar staat tegenover dat wellicht niet de volledige, door het lichaam opgenomen dosis organofosfaat als omzettingsproducten via de urine wordt uitgescheiden (Cur03). Tot slot kunnen ook andere bronnen dan het voedsel, bijvoorbeeld insectenbestrijding in en rond het huis, bijdragen aan de aanwezigheid van omzettingsproducten in de urine. Nader onderzoek zal uitsluitel moeten geven over de oorzaken van de discrepanties tussen de uitkomsten van voedselanalyses en urineonderzoek.

Hoewel een inname boven het niveau van de ADI ongewenst is, kan een kortdurende, incidentele overschrijding van de ADI acceptabel zijn, mits de blootstelling over de wat langere termijn gemiddeld beneden de ADI blijft; de ADI is immers een veilig niveau voor de langetermijninname (Lar99, WHO97). De commissie acht een overschrijding van de ARfD echter wel onacceptabel. Dat geldt vooral voor zwangere vrouwen en kinderen, omdat een eenmalige piekblootstelling tijdens een gevoelig ontwikkelingsvenster blijvende gezondheidsschade kan veroorzaken. Ook het RIVM is die mening toegedaan (Raa02). Om die reden haalt de Voedsel en Waren Autoriteit producten met een hoger residugehalte dan op grond van de MRL wettelijk is toegestaan onmiddellijk van de markt, als consumptie ervan leidt tot een overschrijding van de ARfD (VWA04). Volgens de WHO hoeft een lichte overschrijding niet meteen tot schadelijke effecten te leiden, omdat de ARfD een veiligheidsfactor 100 bevat (WHO97). De commissie ziet hierin echter geen reden om bij overschrijding van de ARfD maatregelen achterwege te laten.

Bij een probabilistische blootstellingsschatting ten behoeve van de risicobeoordeling toetst het CTB momenteel het 99,9-percentiel van de blootstelling aan de ARfD. Dit betekent dat een bestrijdingsmiddel toelaatbaar wordt geacht als dagelijks ten hoogste 1 op de 1000 Nederlanders de ARfD van dat bestrijdingsmiddel overschrijdt. De keuze van het te hanteren percentiel is in wezen een beleidsmatige kwestie. De commissie geeft echter in overweging om een hoger percentiel te kiezen, omdat ze overschrijding van de ARfD in principe onacceptabel acht. Wel is de commissie zich ervan bewust dat de onzekerheid in de berekeningen met de hoogte van het percentiel snel toeneemt. Verder beveelt ze aan om praktische invulling te geven aan het gebruik van probabilistische blootstellingsschattingen voor zowel volwassenen als voor kinderen. De probabilistische methoden zijn internationaal nog volop in ontwikkeling. Op diverse punten zijn nog geen definitieve keuzes gemaakt. De commissie vindt het belangrijk dat aan de discussie hierover vanuit Nederland een bijdrage wordt geleverd.

8.3 Cumulatieve en geaggregeerde blootstelling

Mensen kunnen min of meer gelijktijdig worden blootgesteld aan meerdere bestrijdingsmiddelen met hetzelfde werkingsmechanisme. Dit duidt men aan als cumulatieve blootstelling. Een voorbeeld vormt de groep van de organofosfaten, insecticiden die allemaal het enzym acetylcholinesterase remmen. Ook al blijft de blootstelling aan elk afzonderlijk bestrijdingsmiddel beneden een veilig niveau, dan nog kan de werking van alle middelen samen zo sterk zijn, dat toch schadelijke effecten optreden. Deze problematiek is niet specifiek voor kinderen. Maar juist met het oog op gezondheidsrisico's voor deze leeftijdsgroep is door de Amerikaanse *National Research Council* (NRC93) op de mogelijke gevaren van cumulatieve blootstelling gewezen. De

aanbevelingen van de NRC hebben ertoe geleid dat in de *Food Quality Protection Act* wettelijk is verankerd dat bij de risicobeoordeling van bestrijdingsmiddelen rekening wordt gehouden met cumulatieve blootstelling. Dat kan door aan elke verbinding met hetzelfde werkingsmechanisme een zogenoemde ‘toxiciteitsequivalentiefactor’, kortweg TEF, toe te wijzen. Deze drukt de relatieve giftigheid van een stof uit ten opzichte van een bepaalde referentiestof. Daarmee kan voor elke individuele stof de blootstelling worden omgerekend naar een overeenkomstige blootstelling aan de referentiestof. Door deze voor alle stoffen op te tellen (dosis-additie), berekent men dan wat de totale blootstelling aan de referentiestof is. Die kan dan worden vergeleken met de ADI of ARfD van de referentiestof. Een dergelijke aanpak wordt internationaal – ook in Nederland – al jaren toegepast bij de risicobeoordeling van dioxines, furanen en dioxineachtige PCB’s (zie bijvoorbeeld Ber98). Inmiddels heeft het EPA deze methode verder ontwikkeld en de risico’s beoordeeld van cumulatieve blootstelling aan organofosfaten (EPA01a, EPA02b). Andere instanties in de VS, Denemarken en Nederland hebben soortgelijke berekeningen uitgevoerd voor deze groep van bestrijdingsmiddelen, hetzij op basis van voedselanalyses, hetzij op basis van urineonderzoek (Boo03b, Cas03, Coc02, Jen03, Lef00, Luij00, NRC93, Wil98, Wil99). De berekeningen laten een wisselend beeld zien. Uit sommige volgt dat een (klein) deel van de kinderen en zwangere vrouwen wellicht meer acetylcholinesteraseremmers binnenkrijgt dan op grond van de veilige niveaus voor chronische of acute inname verantwoord wordt geacht. Andere daarentegen lijken erop te duiden dat cumulatieve blootstelling aan acetylcholinesteraseremmers geen risico vormt. Ook voor andere groepen van bestrijdingsmiddelen met een gemeenschappelijk werkingsmechanisme, zoals triazine-herbiciden, is het EPA van plan een cumulatieve risicobeoordeling uit te voeren (EPA02c).

Behalve via de voeding kunnen mensen ook langs andere weg met bestrijdingsmiddelen in contact komen, bijvoorbeeld door de bestrijding van insecten in of rond het huis, door het verdelgen van onkruid op bestratingen of door gebruik van schimmelwerende middelen. Sommige bestrijdingsmiddelen worden bovendien tevens als geneesmiddel of als diergeneesmiddel gebruikt. Al deze toepassingen kunnen bijdragen aan de blootstelling aan een en hetzelfde pesticide. Men spreekt in dit verband van geaggregeerde blootstelling. In de Verenigde Staten schrijft de *Food Quality Protection Act* voor dat al deze blootstellingsroutes bij de risicobeoordeling in ogenschouw moeten worden genomen. Men is druk doende de benodigde methodes hiervoor te ontwikkelen (EPA01b).

Buiten de Verenigde Staten maken, althans voor zover de commissie bekend, cumulatieve en geaggregeerde risicobeoordeling nog geen deel uit van de toelatingsprocedure. De JMPR heeft geconcludeerd dat eerst een aantal knelpunten moeten worden opgelost, voordat beide deel uit kunnen maken van het JMPR/CCPR-

proces (Dor00). Geopperd is dat geaggregeerde risico's voornamelijk gekoppeld zijn aan nationale omstandigheden en daarom moeten worden aangepakt op nationaal niveau. Cumulatieve risico's daarentegen zijn gekoppeld aan stoffeigenschappen en kunnen daarom goed worden beschouwd op internationaal niveau, dat wil zeggen door het CCPR.

Een eerdere commissie van de Gezondheidsraad heeft aanbevolen om de risico's van blootstelling aan combinaties van stoffen met een overeenkomstig werkingsmechanisme die elkaars werking niet beïnvloeden, te beoordelen met behulp van toxiciteitsequivalentiefactoren (TEF's) en dosis-additie (GR02). Het Britse Food Standards Agency kwam onlangs met een soortgelijke aanbeveling (FSA02). De huidige commissie onderschrijft deze aanbeveling. Ze voegt er echter aan toe dat een cumulatieve beoordeling van de risico's voor kinderen vooralsnog wordt belemmerd door een gebrekkige kennis van de voor kinderen relevante werkingsmechanismen van bestrijdingsmiddelen. Deze kunnen namelijk bij kinderen anders zijn dan bij volwassenen, zoals uit onderzoek aan chloorpyrifos is gebleken (zie hoofdstuk 4). Niettemin acht de commissie het van belang dat bij de risicobeoordeling van individuele bestrijdingsmiddelen rekening wordt gehouden met de mogelijkheid van gelijktijdige blootstelling aan andere bestrijdingsmiddelen en met de mogelijkheid van blootstelling via verschillende routes (zie ook FSA02). Ze beveelt daarom aan de internationale activiteiten op dit gebied waar mogelijk met Nederlandse expertise te ondersteunen.

8.4 Conclusies

De commissie acht het juist dat het CTB voor kinderen van één tot en met zes jaar in verband met hun specifieke consumptiepatroon een aparte risicobeoordeling uitvoert. Met het oog op de veranderlijkheid van consumptiepatronen, beveelt ze aan om ook in de toekomst gegevens te blijven verzamelen over de eetpatronen van kinderen en daarbij ook kinderen van een half tot één jaar te betrekken. Voor deze leeftijdscategorie moet echter nog een goed monitoringssysteem worden ontwikkeld.

Voor een grotere betrouwbaarheid van de blootstellingsberekening zijn bemonsteringsprogramma's voor residuanalyse nodig die meer dan nu gericht zijn op het verkrijgen van een representatief beeld van de blootstelling van de bevolking. Er zijn meer gegevens nodig over de invloed van voedselbereiding op de residugehalten en over de variatie in residugehalten tussen individuele stuks groenten en fruit. Voedselconsumptieanalyses duiden erop dat de blootstelling van volwassenen en kinderen aan toegelaten bestrijdingsmiddelen ruimschoots beneden de ADI en ARfD blijft, maar urineanalyses lijken een minder gunstig beeld op te leveren. Op dit punt is nader onderzoek nodig.

De commissie beveelt aan om probabilistische methoden ter berekening van de blootstelling van volwassenen en kinderen aan bestrijdingsmiddelen verder te ontwikkelen. Ze acht het van groot belang dat vooral zwangere vrouwen en kinderen de ARfD niet overschrijden, omdat een eenmalige piekblootstelling tijdens een gevoelige ontwikkelingsfase blijvende schade kan veroorzaken. In verband hiermee geeft de commissie in overweging om bij een probabilistische berekening van de acute blootstelling de toelaatbaarheid van een bestrijdingsmiddel te toetsen aan een hoger dan het nu gebruikelijke 99,9-percentiel.

De commissie pleit ervoor dat bij de risicobeoordeling van individuele bestrijdingsmiddelen rekening wordt gehouden met de mogelijkheid van gelijktijdige blootstelling aan andere bestrijdingsmiddelen met hetzelfde werkingsmechanisme en met blootstelling langs andere weg dan via de voeding. Ze beveelt aan om de internationale activiteiten ter ontwikkeling van de hiervoor benodigde methoden met Nederlandse expertise te ondersteunen.

Conclusies en aanbevelingen

Tot slot presenteert de commissie haar conclusies en aanbevelingen. Daarmee geeft ze tevens antwoord op de vragen van de bewindslieden.

Bevindingen en conclusies van de commissie:

- 1 Evaluatie van de toxicologische gegevens van een groot aantal verschillende stoffen, waaronder bestrijdingsmiddelen, laat zien dat bij sommige stoffen het kritisch (gevoeligste) effect optreedt bij het zich ontwikkelend organisme en dat bij andere stoffen dit effect optreedt bij het volwassen organisme. Afhankelijk van de stof kunnen kinderen dus gevoeliger of ongevoeliger zijn dan volwassenen.
 - 2 Zich ontwikkelende organismen verschillen in fysiologisch opzicht van volwassen organismen. De verschillen zijn groter naarmate het organisme zich in een vroegere ontwikkelingsfase bevindt. Het gevolg is dat effecten van stoffen op zich ontwikkelende organismen kwalitatief én kwantitatief kunnen verschillen van die op volwassen organismen. De uitkomsten van toxicologisch onderzoek bij volwassen organismen kunnen daarom niet zonder meer worden vertaald naar organismen die nog in ontwikkeling zijn. Daarom is het noodzakelijk om alle ontwikkelingsstadia van organismen in het toxicologisch onderzoek te betrekken.
 - 3 In het standaard-toxicologisch onderzoek wordt expliciet aandacht besteed aan het zich ontwikkelende organisme. Dat gebeurt in de ontwikkelingstoxiciteitsstudie en in de multigeneratie-reproductietoxiciteitsstudie. Samen omvatten deze studies alle ontwikkelingsstadia. De parameters die in het gangbare onderzoek worden gemeten,
-

zijn echter te beperkt van aard om effecten op alle belangrijke organen en orgaansystemen op te kunnen sporen. In het bijzonder kunnen effecten op de ontwikkeling van het zenuwstelsel en de ontwikkeling van het immuunsysteem onopgemerkt blijven. Dat geldt wellicht ook voor effecten die voortvloeien uit hormoonontregeling. De grootste kans om te worden gemist, hebben veranderingen die het gevolg zijn van blootstelling gedurende de ontwikkeling, maar die pas op latere leeftijd aan het licht komen. Hierdoor bestaat er onvoldoende inzicht in wat veilige blootstellingsniveaus zijn voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel, de afweer en hormonaal gereguleerde processen.

- 4 Informatie over de invloed van bestrijdingsmiddelen op de ontwikkeling van het zenuwstelsel, het immuunsysteem en hormonaal gereguleerde processen is niet alleen van belang voor de afleiding van veilige niveaus voor chronische blootstelling, de ADI. Ze is ook relevant voor het afleiden van een veilig niveau voor kortdurende inname, de ARfD. Voor sommige stoffen geldt immers dat een kortdurende blootstelling tijdens een gevoelige periode in de ontwikkeling van een organisme kan leiden tot blijvende structurele of functionele schade.
 - 5 Men kan niet zonder meer aannemen dat het ontbreken van gegevens over ontwikkelingstoxiciteit wordt gecompenseerd door de factor 10 voor intermenselijke variatie. Die factor 10 wordt immers toegepast op een NOAEL die hoort bij één bepaald, als kritisch aangemerkt effect, bijvoorbeeld leverschade in het volwassen organisme. Het is onmogelijk om vast te stellen of bij één tiende maal die NOAEL geen ontwikkelings- of reproductieschade optreedt als gegevens hierover in de dataset ontbreken. Daarmee is ook onduidelijk of de huidige berekende veilige innameniveaus (ADI en ARfD) altijd voldoende bescherming bieden aan jonge individuen in perioden van verhoogde gevoeligheid tijdens de ontwikkeling.
 - 6 Als de foetus de meest gevoelige levensfase blijkt te zijn voor kortdurende blootstelling aan een bepaalde stof, kan een daarop gebaseerd veilig niveau van inneming, de ARfD, onnodig streng zijn voor kinderen en voor andere volwassenen dan vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Of men dan voor deze bevolkingsgroepen afzonderlijke (hogere) ARfD's wenst af te leiden, zoals sommigen bepleiten, dan wel de ARfD voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd van toepassing verklaart voor alle bevolkingsgroepen, is een beleidsmatige kwestie.
 - 7 In de huidige risicobeoordeling wordt terecht rekening gehouden met het specifieke consumptiepatroon van kinderen tussen één en zes jaar.
 - 8 Op dit moment zijn er geen concrete aanwijzingen dat kinderen daadwerkelijk in hun ontwikkeling worden geschaad door de aanwezigheid van residuen van bestrijdingsmiddelen in het voedsel. Op dit punt is echter onvoldoende onderzoek verricht. Eventuele effecten op bijvoorbeeld het gedrag, het leervermogen, de motoriek, de afweer of de vruchtbaarheid zijn bovendien moeilijk op het spoor te
-

komen. Dat sommige stoffen de ontwikkeling van kinderen kunnen schaden, is uit onderzoek gebleken. PCB's, dioxines en lood kunnen als voorbeeld dienen.

De commissie komt tot de volgende aanbevelingen:

- 1 Op grond van de resultaten van proefdieronderzoek meent de commissie dat in het toxicologisch onderzoek ten behoeve van de veiligheidsbeoordeling van bestrijdingsmiddelen meer aandacht moet worden gegeven aan het zich ontwikkelende organisme. Het aantal toxicologische studies dat de producent standaard moet uitvoeren, behoeft daartoe geen uitbreiding. Wel moeten de bestaande onderzoeksprotocollen worden verbeterd. In het bijzonder het onderzoeksprotocol voor de multigeneratie-reproductietoxiciteitsstudie behoeft uitbreiding met parameters die gericht zijn op de opsporing van eventuele effecten op de ontwikkeling van het zenuwstelsel, het immuunsysteem en de hormoonhuishouding. Als men meer dieren van de eerste generatie nakomelingen volwassen laat worden en zich laat voortplanten, stijgt de kans dat uit hormoonontregeling voortvloeiende afwijkingen met een lage incidentie worden opgespoord.
- 2 Door de bestaande onderzoeksprotocollen te verbeteren en de verschillende toxiciteitsstudies zo veel mogelijk te combineren, kan met een beperkte extra onderzoeksinspanning en via efficiënter proefdiergebruik meer relevante informatie worden verkregen over de toxiciteit van een bestrijdingsmiddel.
- 3 Het standaardonderzoek, inclusief de (uitgebreidere) multigeneratie-reproductie-toxiciteitsstudie, moet fungeren als screeningsinstrument. Als daaruit een aanwijzing komt dat de ontwikkeling van organismen mogelijk wordt geschaad, moet aanvullend, specifiek op het probleem gericht vervolgonderzoek worden uitgevoerd. Dat is in feite nu ook al voorgeschreven. Daarom is het belangrijk dat er goede, gevalideerde methoden voor vervolgonderzoek beschikbaar komen. Dat geldt bijvoorbeeld voor ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudies of ontwikkelings-immunotoxiciteitsstudies. Aan de opstelling van onderzoeksprotocollen wordt in internationaal verband gewerkt. Het verdient aanbeveling om deze activiteiten vanuit Nederland te ondersteunen.
- 4 Zolang de huidige onderzoeksprocedures nog leemten vertonen met betrekking tot het vaststellen van mogelijke schade tijdens ontwikkelingsfasen, is er feitelijk sprake van een incomplete set van gegevens over de toxiciteit van een bestrijdingsmiddel. Hoe hiermee moet worden omgegaan, kan volgens de commissie het best per bestrijdingsmiddel door deskundigen worden beoordeeld. Bestaat er op grond van alle beschikbare toxicologische gegevens een redelijk vermoeden dat het kritisch effect optreedt bij het organisme in ontwikkeling, zonder

- dat daar adequaat (vervolg)onderzoek naar is verricht, dan acht de commissie een extra onzekerheidsfactor bovenop de traditioneel toegepaste factor 100 op zijn plaats bij de berekening van de ARfD en de ADI. Internationale samenwerking is daarbij onontbeerlijk om te voorkomen dat verschillende landen verschillende ADI's en ARfD's vaststellen.
- 5 Een wetenschappelijke onderbouwing van de grootte van een eventuele extra onzekerheidsfactor zal in veel gevallen niet goed mogelijk zijn. Men kan in dat geval aansluiten bij de factor 10 die traditioneel wordt gebruikt bij het ontbreken van relevante toxiciteitsgegevens, of bij de waarden 3 of 10 die men in de VS hanteert.
 - 6 De commissie ziet de invoering van een extra onzekerheidsfactor als een tijdelijke maatregel. Zodra de ontbrekende gegevens beschikbaar komen, dient te worden nagegaan of ze aanleiding geven tot bijstelling van de ADI of ARfD.
 - 7 Bestrijdingsmiddelen waarbij in de VS een extra onzekerheidsfactor ter bescherming van kinderen (de zogenoemde *Food Quality Protection Act* factor) na herbeoordeling door het EPA gehandhaafd blijft, dienen in Nederland/Europa met voorrang te worden herbeoordeeld op hun schadelijkheid voor zich ontwikkelende organismen. Dat geldt ook voor bestrijdingsmiddelen waarvoor de marge tussen de berekende of gemeten blootstelling en de veilig geachte blootstelling klein is.
 - 8 Voedselconsumptiepatronen van mensen veranderen in de loop van de tijd. Dat geldt ook voor die van kinderen. Daarom acht de commissie het van groot belang dat toekomstige voedselconsumptiepeilingen mede gericht blijven op het verkrijgen van informatie over de voedselconsumptie door kinderen. Het verdient aanbeveling om dergelijke gegevens ook te verzamelen voor kinderen van zes tot twaalf maanden, omdat alleen met behulp van deze gegevens kan worden beslist of een aparte risicobeoordeling voor deze leeftijdscategorie nodig is. De voedingsgewoonten veranderen echter sterk in dat halve jaar. Daarom dient eerst te worden onderzocht hoe een goed monitoringssysteem voor de voedselconsumptie door deze leeftijdsgroep eruit moet zien.
 - 9 'De mogelijkheid van gelijktijdige blootstelling aan meerdere bestrijdingsmiddelen met hetzelfde werkingsmechanisme en van gelijktijdige blootstelling vanuit verschillende bronnen (voeding, water, toepassingen in en rond het huis) verdient systematisch aandacht te krijgen in de risicobeoordeling van individuele bestrijdingsmiddelen. De methoden die dit mogelijk moeten maken zijn echter nog in ontwikkeling. De commissie pleit ervoor de internationale activiteiten op dit gebied waar mogelijk met Nederlandse expertise te ondersteunen.

Het bestrijdingsmiddelenbeleid, inclusief de wijze waarop de risico's van deze stoffen worden beoordeeld, wordt in toenemende mate vastgesteld door de Europese Unie.

Daarom dringt de commissie erop aan dat de Nederlandse overheid deze aanbevelingen ter sprake brengt binnen de Europese Unie (inclusief de European Food Safety Authority, EFSA), waar centrale besluitvorming kan plaatsvinden.

Literatuur

- Ahl94 Ahlbom J, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to a type-I pyrethroid (bioallethrin) induces dose-response changes in brain muscarinic receptors and behaviour in neonatal and adult mice. *Brain Res* 1994; 645: 318-324.
- Apr00 Aprea C, Strambi M, Novelli MT, e.a. Biological monitoring of exposure to organophosphorus pesticides in 195 Italian children. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 521-5.
- Ash02 Ashby J, Tinwell H, Stevens J, Pastoor T, Breckenridge CB. The effects of atrazine on the sexual maturation of female rats. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2002; 35: 468-73.
- Ath86 Atherton DJ, Rook A. The newborn. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, e.a., red. *Textbook of dermatology*. Blackwell Scientific Publications, 1986; 229-64.
- Bak00 Bakker JM, Kavelaars A, Kamphuis PJ, Cobelens PM, van Vugt HH, van Bel F, Heijnen CJ. Neonatal dexamethasone treatment increases susceptibility to experimental autoimmune disease in adult rats. *J Immunol* 2000; 165: 5932-7.
- Bal03 Balduini L, Matoga M, Cavalli E, Seilles E, Riethmuller D, Thomassin M, Guillaume YC. Triazinic herbicide determination by gas chromatography - mass spectrometry in breast milk. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 794(2): 389-95.
- Bar80 Barnett JB, Spyker-Cranmer JM, Avery DL, Hoberman AM. Immunocompetence over the lifespan of mice exposed in utero to carbofuran or diazinon: 1. Changes in serum immunoglobulin concentrations. *J Environ Pathol Toxicol* 1980; 4: 53-63.
- Bar85a Barnett JB, Soderberg LSF, Menna JH. The effect of prenatal chlordane exposure on the delayed hypersensitivity response of balb/c mice. *Toxicol Lett* 1985a; 25: 173-83.
- Bar85b Barnett JB, Holcomb W, Menna JH, Soderberg LSF. The effect of prenatal chlordane on specific anti-influenza cell-mediated immunity. *Toxicol Lett* 1985b; 25: 229-38.
-

- Bar87 Barnett JB, Barfield L, Walls R, Joyner R, Owens R, Soderberg LSF. The effect of in utero exposure to hexachlorobenzene on the developing immune response in balb/c mice. *Toxicol Lett* 1987; 39: 263-74.
- Bar90a Barnett JB, Blaylock BL, Gandy J, Menna JH, Denton R, Soderberg LSF. Long-term alteration of bone marrow colony formation by prenatal chlordane exposure. *Fund Appl Toxicol* 1990a; 14: 688-95.
- Bar90b Barnett JB, Blaylock BL, Gandy J, Menna JH, Denton R, Soderberg LSF. Alteration of fetal liver colony formation by prenatal chlordane exposure. *Fund Appl Toxicol* 1990b; 15: 820-2.
- Bar96 Barnett JB. Developmental immunotoxicology. In Smialowicz RJ, Holsapple MP, red. *Experimental immunotoxicology*. Boca Raton: CRC Press, 1996; 47-62.
- Bar99 Barlow S, Kavlock RJ, Moore JA e.a. Teratology Society Public Affairs Committee position paper: developmental toxicity of endocrine disruptors to humans. *Teratol* 1999; 60: 365-75.
- Bar02 Barlow SM, Greig JB, Bridges JW e.a. Hazard identification by methods of animal-based toxicology. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 145-91.
- Bar04 Barr DB, Bravo R, Weerasekera G, e.a. Concentrations of dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus pesticides in the U.S. population. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 186-200.
- Bau99 Baumann RA, Hoogerbrugge R, van Zoonen P. Duplicate 24-hour diet study 1994 – organochlorine and organophosphorus pesticides. Bilthoven: RIVM, 1999; publicatie nr 515004011.
- Ber95 Van den Berg M, Van de Meent D, Peijnenburg WJGM, e.a. Transport, accumulation and transformation processes. In: Van Leeuwen CJ, Hermens JLM, red. *Risk assessment of chemicals: an introduction*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995; pp 37-102.
- Ber98 Van den Berg M, Birnbaum L, Bosveld ATC, e.a. Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 775-92.
- Ber04 Berkowitz GS, Wetmur JG, Birman-Deych E, e.a. In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 388-91.
- Big99 Bigsby R, Chapin RE, Daston GP e.a. Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. *Environ Health Perspect* 1999; 107(Suppl 4): 613-8.
- Bil00 Billington R, Carmichael N. Setting of acute reference doses for pesticides based on existing regulatory requirements and regulatory test guidelines. *Food Addit Contam* 2000; 17: 621-6.
- Bla86 Blakley BR, Blakley PM. The effect of prenatal exposure to the n-butylester of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) on the immune response in mice. *Teratol* 1986; 33: 15-20.
- Bla99 Blakley BR, Yole MJ, Brousseau P, Boermans H, Fournier M. Effect of chlorpyrifos on immune function in rats. *Vet Hum Toxicol* 1999; 41: 140-4.
- BMW62 Wet van 12 juli 1962, Stb. 288, houdende vaststelling van nieuwe regelen met betrekking tot de handel in en het gebruik van bestrijdingsmiddelen (Bestrijdingsmiddelenwet 1962), zoals herplaatst in Stb. 2002, 462, zoals deze is gewijzigd en/of aangevuld bij wet van 6 februari 2003, Stb. 62.
- Boo02 Boon PE, van Donkersgoed G, van Klaveren JD. Human acute exposure assessment of pesticides in fruits and vegetables. Wageningen: RIKILT, 2002; publicatie nr 2002.002.
- Boo03a Boon PE, van der Voet H, van Klaveren JD. Validation of a probabilistic model of dietary exposure to selected pesticides in Dutch infants. *Food Addit Contam* 2003; 20(Suppl 1): S36-S49.

- Boo03b Boon PE, van Klaveren JD. Cumulative exposure to acetylcholinesterase inhibiting compounds in the Dutch population and young children. Wageningen: RIKILT, 2003; publicatie nr 2003.003.
- Bra03 Bradman A, Barr DB, Claus Henn BG, e.a. Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1779-82.
- Bru00 Bruckner JV. Differences in sensitivity of children and adults to chemical toxicity: the NAS panel report. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2000; 31: 280-5.
- Bun00 Bunn TL, Marsh JA, Dietert RR. Gender differences in developmental immunotoxicity to lead in the chicken: analysis following a single early low-level exposure in ovo. *J. Toxicol Environ Health A* 2000; 61: 677-93.
- Bun01a Bunn TL, Parsons PJ, Kao E, Dietert RR. Gender-based profiles of developmental immunotoxicity to lead in the rat: assessment in juveniles and adults. *J. Toxicol Environ Health A* 2001; 64: 223-40.
- Bun01b Bunn TL, Parsons PJ, Kao E, Dietert RR. Exposure to lead during critical windows of embryonic development: differential immunotoxic outcome based on stage of exposure and gender. *Toxicol Sci* 2001; 64: 57-66.
- Bur99 Burin GJ, Saunders DR. Addressing human variability in risk assessment – the robustness of the intraspecies uncertainty factor. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 1999; 30: 209-16.
- Cam97 Campbell CG, Seidler FJ, Slotkin TA. Chlorpyrifos interferes with cell development in rat brain regions. *Brain Res Bull* 1997; 43: 179-189.
- Car00 Cartledge P. The epidermal barrier. *Semin Neonatol* 2000; 5: 273-80.
- Cas03 Castorina R, Bradman A, McKone TE, e.a. Cumulative organophosphate pesticide exposure and risk assessment among pregnant women living in an agricultural community: a case study from the CHAMACOS cohort. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1640-8.
- CDC03 Centers for Disease Control and Prevention. Second national report on human exposure to environmental chemicals. Atlanta: CDC, 2003. (<http://www.cdc.gov/exposurereport/2nd/pdf/secondner.pdf>)
- Che99 Chen S, Golemboski KA, Sanders FS, Dietert RR. Persistent effect of in utero meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) on immune function and lead-induced immunotoxicity. *Toxicol* 1999; 132: 67-79.
- Cla00 Claudio L, Kwa WC, Russell AL, Wallinga D. Contemporary issues in toxicology. Testing methods for developmental neurotoxicity of environmental chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 164: 1-14.
- Coc02 Cochran RC. Appraisal of risks from nonoccupational exposure to chlorpyrifos. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 35: 105-21.
- Col93 Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 378-84.
- Col99 Collins TFX, Sprando RL, Shackelford ME, e.a. Food and Drug Administration proposed testing guidelines for reproduction studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 1999; 30: 29-38. Zie tevens: Office of Food Additive Safety. Redbook 2000. Toxicological Principles for the safety assessment of food ingredients. IV.C.9.a. Guidelines for reproduction studies. Washington DC: FDA, 20 juli 2000; (<http://www.cfsan.fda.gov/~redbook/redivc9a.html>).
-

- Coo93 Cook JC, Mullin LS, Frame SR, Biegel LB. Investigation of a mechanism for Leydig cell tumorigenesis by linuron in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 119: 195-204.
- Cre98 Creteil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit Contam* 1998; 15(Suppl): 45-51.
- Cre00 Creteil T. The development of metabolic mechanisms for xenobiotics (met aansluitende discussie). Nestlé Nutrition Workshop Series, Paediatric Programme, Vol 44, Vevey: Nestec Ltd / Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 5-21.
- CTB02 College voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen. Handleiding voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen. Versie HTB 0.2. Wageningen: CTB, mei 2002 (<http://www.ctb-wageningen.nl>).
- CU01 Consumers Union of United States, Inc. A report card for the EPA. Successes and failures in implementing the Food Quality Protection Act. Yonkers, NY: Consumers Union of United States, Inc., Februari 2001. (http://www.consumersunion.org/pdf/fqpa/ReportCard_final.pdf)
- Cur03 Curl C, Fenske RA, Elgethun K. Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 377-82.
- Das04 Daston G, Faustman E, Ginsberg G e.a. A framework for assessing risks to children from exposure to environmental agents. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 238-56.
- Den98 Dencker L, Eriksson P. Susceptibility *in utero* and upon neonatal exposure. *Food Additives Contam* 1998; 15(Suppl): 37-43.
- Dew00a Dewailly E, Ayotte P, Bruneau S, e.a. Susceptibility to infections and immune status in Inuit infants exposed to organochlorines. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 205-11.
- Dew00b Dewhurst IC. The use and limitations of current 'standard' toxicological data packages in the setting of acute reference doses. *Food Addit Contam* 2000; 17: 611-5.
- Die00 Dietert RR, Etzel RA, Chen D, e.a. Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: immune and respiratory systems work group summary. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 483-90.
- Die02 Dietert RR, Lee JE, Bunn TL. Developmental immunotoxicology: emerging issues. *Human Exp Toxicol* 2002; 21: 479-85.
- Dor00 Dornseiffen JW, van Eck WH. Pesticide residue variability – implications for Codex MRLs and world trade. *Food Addit Contam* 2000; 17: 649-52.
- Dor01a Dorne JLCM, Walton K, Renwick AG. Uncertainty factors for chemical risk assessment. Human variability in pharmacokinetics of CYP1A2 probe substrates. *Food Chem Toxicol*. 2001; 39: 681-96.
- Dor01b Dorne JLCM, Walton K, Renwick AG. Human variability in glucuronidation in relation to uncertainty factors for risk assessment. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 1153-73.
- Dor02a Dorne JLCM, Walton K, Slob W, Renwick AG. Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism: is the kinetic default uncertainty factor adequate? *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1633-56.
- Dor02b Dornseiffen JW. Residuen van bestrijdingsmiddelen. *Jaarnaal Warenwet* 2002; 10: 11-5.
- Dor03a Dorne JLCM, Walton K, Renwick AG. Human variability in CYP3A4 metabolism and CYP3A4-related uncertainty factors for risk assessment. *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 201-24.

- Dor03b Dorne JLCM, Walton K, Renwick AG. Polymorphic CYP2C19 and N-acetylation: human variability in kinetics and pathway-related uncertainty factors. *Food Chem Toxicol* 2003; 225-45.
- Dou02 Dourson M, Charnley G, Scheuplein R. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. II. Risk and regulation. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2002; 35: 448-67.
- Eck95 Van Eck WH, Dornseiffen JW. Residuen van landbouwbestrijdingsmiddelen. *Gewasbescherming* 1995; 26(3): 79-85.
- EPA97 Exposure factors handbook. Washington DC: EPA, 1997. (<http://www.epa.gov/ncea/pdfs/efh/front.pdf>)
- EPA98 Hazard Identification Assessment Review Committee / FQPA Safety Factor Committee. FQPA safety recommendations for the organophosphates. Washington DC: EPA, 1998. (<http://www.epa.gov/pesticides/op/hiarcfqp.pdf>)
- EPA00a EPA. Toxicology Chapter for Chlorpyrifos. DP Barcode D263892, Case 818975, Submission S576466, PC Code 059191. Washington DC: Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, USEPA, 2000. (<http://www.epa.gov/pesticides/op/chlorpyrifos/toxchapter.pdf>)
- EPA00b Science Advisory Board / FIFRA Scientific Advisory Panel. Comments on the use of data from the testing of human subjects (inclusief minderheidsstandpunt). Washington DC: EPA, 2000; publicatie nr EPA-SAB-EC-00-017. (<http://www.epa.gov/sab/ec0017.pdf>)
- EPA00c EPA. R.E.D. Facts. Vinclozolin. Washington DC: U.S. Environmental Protection Agency, oktober 2000. (<http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/factsheets/2740fact.pdf>)
- EPA01a EPA. Preliminary OP cumulative risk assessment. Washington DC: U.S. Environmental Protection Agency, december 2001. (<http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/pr-a-op>)
- EPA01b Office of Pesticide Programs. General principles for performing aggregate exposure and risk assessment. Washington DC: U.S. Environmental Protection Agency, 28 november 2001; (<http://www.epa.gov/pesticides/trac/science/aggregate.pdf>)
- EPA02a Office of Pesticide Programs. Determination of the appropriate FQPA safety factor(s) in tolerance assessment. Washington DC: U.S. Environmental Protection Agency, 2002; (<http://www.epa.gov/oppfod01/trac/science/determ.pdf>)
- EPA02b EPA. Revised OP cumulative risk assessment. Washington DC: U.S. Environmental Protection Agency, juni 2002. (<http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/rra-op>)
- EPA02c Office of Pesticide Programs. The grouping of a series of triazine pesticides based on a common mechanism of toxicity. Washington DC: U.S. Environmental protection Agency, maart 2002; (<http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/triazines/triazinescommonmech.pdf>)
- EPA03 Risk Assessment Forum. Supplemental guidance for assessing cancer susceptibility from early-life exposure to carcinogens. Washington DC: US EPA, februari 2003; (<http://www.epa.gov/ncea/raf/cancer2003.htm>)
- Eri90 Eriksson P, Nordberg A. Effects of two pyrethroids, bioallethrin and deltamethrin, on subpopulations of muscarinic and nicotinic receptors in the neonatal mouse brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 102: 456-463.

- Eri91 Eriksson P, Fredriksson A. Neurotoxic effects of two different pyrethroids, bioallethrin and deltamethrin, on immature and adult mice: Changes in behavioural and muscarinic receptor variables. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 108: 78-85.
- Eri97 Eriksson P. Developmental neurotoxicity of environmental agents in the neonate. *Neurotoxicol* 1997; 18: 719-726.
- Eri00 Eriksson P, Talts U. Neonatal exposure to neurotoxic pesticides increases adult susceptibility: a review of current findings. *Neurotoxicol* 2000; 21(1-2): 37-48.
- Esk04 Eskenazi B, Harley K, Bradman A, e.a. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect* 2004; gepubliceerd op het internet op 11 maart 2004; (<http://ehp.niehs.nih.gov/members/2004/6789/6789.pdf>).
- EU98 Scientific Committee for Food. Further advice on the opinion of the Scientific Committee for Food expressed on the 19 September 1997 on a Maximum Residue Limit (MRL) of 0.01 mg/Kg for pesticides in foods intended for infants and young children (adopted by the SCF on 4 June 1998). Brussel: Europese Unie, 1998. (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out09_en.html)
- EU99 Richtlijn 1999/39/EG van de Commissie van 6 mei 1999 tot wijziging van Richtlijn 96/5/EG inzake bewerkte voedingsmiddelen op basis van granen en babyvoeding voor zuigelingen en peuters. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen L 124/8, 18 mei 1999.
- EU00 Scientific Committee for Toxicity, Ecotoxicity and the Environment. Opinion on BKH Consulting Engineers Report "Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption" - Opinion adopted at the 17th CSTE plenary meeting, Brussels, 5 September, 2000. Brussel: Europese Unie, 2000.
- EU01 Commissie van de Europese Gemeenschappen. Mededeling van de Commissie aan de Raad en het Europese Parlement over de tenuitvoerlegging van de communautaire strategie voor hormoonregelaar – een groep stoffen waarvan wordt vermoed dat ze de hormoonhuishouding van mensen en in het wild levende dieren ontregelen (COM(1999)706). Brussel: EU, 14-6-2001; COM(2001) 262 def.
- EU03 European Community position for the 35th session of the Codex Committee on Pesticides Residues, Rotterdam, 31 March-5 April 2003. Brussel: EU, 17 maart 2003; (http://europa.eu.int/comm/food/fs/ifsi/eupositions/ccpr/ccpr_ec-comments_35th_en.pdf).
- EU04 Technical Working Group on priority diseases, subgroup neurodevelopmental disorders. Baseline report on neurodevelopmental disorders in the framework of the European Environmental Health Strategy. Interim rapport. Brussel: Europese Commissie DG ENV, 14 januari 2004; (http://www.rome-conference.org/conference/documents/baselinerreportneurodevelopmentaldisorders_001.PDF)
- Eva86 Evans NJ, Rutter N. Development of the epidermis in the newborn. *Biol Neonate* 1986; 49: 74-80.
- EWG98 Environmental Working Group. The English patients – Human experiments and pesticide policy. Washington DC: EWG, 1998. (<http://www.ewg.org>)
- Fai77 Faith RE, Moore JA. Impairment of thymus-dependent immune functions by exposure of the developing immune system to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *J Toxicol Environ Health* 1977; 3: 451-64.
- Fai79 Faith RE, Luster MI, Kimmel CA. Effect of chronic developmental lead exposure on cell-mediated immune functions. *Clin Exp Immunol* 1979; 35: 413-20.

- FAO99 Joint meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. Permethrin. Rome, 20-29 September 1999.
- Fen00 Fenner-Crisp PA. FQPA science issues : common mechanism of toxicity and cumulative risk assessment. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2000; 31: 308-10.
- Fen01 Fenner-Crisp PA. The FQPA 10x safety factor: How much is science? How much is sociology? *HERA* 2001; 7(1): 107-16.
- Fin89 Fine JS, Gasiewicz TA, Silverstone AE. Lymphocyte stem cell alterations following perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Mol Pharmacol* 1989; 35: 18-25.
- Fos02 Foster PMD, McIntyre BS. Endocrine active agents: implications of adverse and non-adverse changes. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 59-65.
- Fre01 Freeman NC, Jimenez M, Reed KJ e.a. Quantitative analysis of children's microactivity patterns: The Minnesota Children's Pesticide Exposure Study. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001; 11 : 501-9.
- Fre04 Freeman NC, Hore P, Black K e.a. Contributions of children's activities to pesticide hand loadings following residential pesticide application. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004; publicatie online 24 maart 2004.
- Fri02 Friedmann AS. Atrazine inhibition of testosterone production in rat males following peripubertal exposure. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 275-9.
- FSA02 Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. Risk assessment of mixtures of pesticides and similar substances. Londen: Food Standards Agency, september 2002; publicatie nr FSA/0691/0902. (<http://www.pestlaw.com/x/international/FSA-20021015.pdf>).
- Gar02 Garcia SJ, Seidler FJ, Qiao D, Slotkin TA. Chlorpyrifos targets developing glia: effects on glial fibrillary acidic protein. *Dev Brain Res* 2002; 133: 151-161.
- Gar03 Garcia SJ, Seidler FJ, Slotkin TA. Developmental neurotoxicity elicited by prenatal or postnatal chlorpyrifos exposure: effects on neurospecific proteins indicate changing vulnerabilities. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 297-303.
- Ger99 Gehrs BC, Smialowicz RJ. Persistent suppression of delayed-type hypersensitivity in adult F344 rats after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicol* 1999; 79-88.
- Gin04 Ginsberg G, Slikker W, Bruckner J, Sonawane B. Incorporating children's toxicokinetics into a risk framework. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 272-83.
- Goe87 Goewie CE, Hogendoorn EA. Bestrijdingsmiddelen in duplicaat 24-uursvoedingen (deelrapport 2: carbaryl, carbofuran en prpoxur). Bilthoven: RIVM, 1987; publicatie nr 388474002.
- Gol00 Goldman LR, Koduru S. Chemicals in the environment and developmental toxicity to children: a public health and policy perspective. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 443-8.
- GR85 Gezondheidsraad. Uitgangspunten voor normstelling. Den Haag: Gezondheidsraad, 1985; publicatie nr 1985/31.
- GR97 Gezondheidsraad. Hormoonontregelaars in de mens. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/08.
- GR99 Gezondheidsraad. Hormoonontregelaars in ecosystemen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatie nr 1999/13.

- GR02 Gezondheidsraad. Blootstelling aan combinaties van stoffen: een systematiek voor het beoordelen van gezondheidsrisico's. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/05.
- Gra94 Gray LE, Ostby JS, Kelce WR. Developmental effects of an environmental antiandrogen: the fungicide vinclozolin alters sex differentiation of the male rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 129: 46-52.
- Gra99a Gray LE, Jr, Ostby J, Monosson E, e.a. Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Ind health* 1999; 15: 48-64.
- Gra99b Gray LE, Jr, Wolf C, Lambright C e.a. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in male rats. *J toxicol Ind health* 1999; 15: 94-118.
- Gra01 Gray LE, Jr, Ostby J, Furr J, e.a. Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Human Reproduction Update* 2001; 7: 248-64.
- Gre87a Greve PA, van Harten DC, Heusinkveld HAG, e.a. Bestrijdingsmiddelen in duplicaat 24-uurs voedingen (deelrapport 1: organochloorbestrijdingsmiddelen). Bilthoven: RIVM, 1987; publicatie nr 388474001.
- Gre87b Greve PA, van Harten DC, van der Heijden CA. Bestrijdingsmiddelen in duplicaat 24-uursvoedingen (deelrapport 3: pentachloorfenol). Bilthoven: RIVM, 1987; publicatie nr 388474003.
- Gre87c Greve PA, 't Hart-de Klein VM, Knaap AGAC. Bestrijdingsmiddelen in duplicaat 24-uursvoedingen (deelrapport 4: captan / folpet / captafol). Bilthoven: RIVM, 1987; publicatie nr 388474004.
- Gre88a Greve PA e.a. Bestrijdingsmiddelen in duplicaat 24-uurs voedingen (deelrapport 5: carbendazim / thiabendazool). Bilthoven: RIVM, 1988; publicatie nr 388474007.
- Gre88b Greve PA e.a. Bestrijdingsmiddelen in duplicaat 24-uurs voedingen (deelrapport 6: profam en chloorprofam). Bilthoven: RIVM, 1988; publicatie nr 388474011.
- Gui98 Guillette EA, Meza MM, Aquilar MG, e.a. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 347-53.
- Gun95a Gunnerson EL. Dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals: FDA total diet study, June 1984 – April 1986. *J AOAC Int* 1995; 78: 910-21.
- Gun95b Gunnerson EL. FDA total diet study, July 1986 – April 1991, dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals. *J AOAC Int* 1995; 78: 1353-63.
- Gur98 Gurunathan S, Robson M, Freeman N, e.a. Accumulation of chlorpyrifos on residential surfaces and toys accessible to children. *Environ Health perspect* 1998; 106: 9-16.
- Han01 Hanekamp JC, Bast A. Bestrijdingsmiddelen. De verstandsverbijstering van belangenorganisaties. Amsterdam: Stichting Heidelberg Appeal Nederland, 5 april 2001; <http://www.stichting-han.nl/download/ha010405.pdf>.
- Har00 Harris CA, Mascall JR, Warren SFP, Crossley SJ. Summary report of the international conference on pesticide residues variability and acute dietary risk assessment. *Food Addit Contam* 2000; 17: 481-5.
- Has03 Hass U. Current status of developmental neurotoxicity: regulatory review. *Toxicol Lett* 2003; 140/1: 155-9.
- Hei01 Heinemeyer G. Conclusions drawn from the lectures and posters. In: Workshop on exposure of children to substances used as ingredients in pesticides. Berlijn: Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz
-

und Veterinärmedizin (thans Bundesinstitut für Risikobewertung), 27-29 september 2001; 83-8. (http://www.bfr.bund.de/cm/252/exposure_of_children_to_plant_protection_agents.pdf)

- Hel00 Hellwig J, van Ravenzwaay B, Mayer M e.a. Pre- and postnatal oral toxicity of vinclozolin in Wistar and Long-Evans rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000; 32: 42-50.
- Hem78a Hemberger JA, Schanker LS. Pulmonary absorption of drugs in the neonatal rat. *Am J Physiol* 1978; 234: C191-7.
- Hem78b Hemberger JA, Schanker LS. Effect of thyroxine on permeability of the neonatal rat lung to drugs. *Biol Neonate* 1978; 34: 299-304.
- Her00 Herrman JL. Acute intake assessment: evolution within the Codex Committee on Pesticide Residues. *Food Addit Contam* 2000; 17: 551-5.
- Heu01 Heudorf U, Angerer J. Metabolites of organophosphorus insecticides in urine specimens from inhabitants of a residential area. *Environ Res Section A* 2001; 86 : 80-7.
- Heu04 Heudorf U, Angerer J, Drexler H. Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 67-72.
- Hob98 Hoberman AM. Developmental neurotoxicity study of chlorpyrifos administered orally via gavage to Crl:CD, BR VAF/Plus, presumed pregnant rats. Argus Research Laboratories, Inc., Horsham, PA, laboratory project No. 304-001, May 1, 1998. MRID 44556901. Unpublished.
- Hol94a Holladay SD, Luster MI. Developmental immunotoxicology. In: Kimmel CA, Buelke-Sam J, red. *Developmental toxicology*. New York: Raven Press, Ltd, 1994; 93-118.
- Hol94b Holladay SD en Smith BJ. Fetal hematopoietic alterations after maternal exposure to benzo[a]pyrene: a cytometric evaluation. *J Toxicol Environ Health* 1994; 42: 259-73.
- Hol00 Holladay SD, Smialowicz RJ. Development of the murine and human immune system: differential effects of immunotoxicants depend on time exposure. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 463-73.
- Hol03 Holsapple MP. Developmental immunotoxicity testing: a review. *Toxicol* 2003; 193-203.
- Hos93a Hosokawa S, Murakami M, Ineyama M, e.a. The affinity of procymidone to androgen receptor in rats and mice. *J Toxicol Sci* 1993; 8: 83-93.
- Hos93b Hosokawa S, Murakami M, Ineyama M, e.a. Effects of procymidone on reproductive organs and serum gonadotropins in male rats. *J Toxicol Sci* 1993; 18: 111-24.
- Hot02 Hotchkiss AK, Ostby JS, Vandenberg JG, e.a. Androgens and environmental antiandrogens affect reproductive development and play behavior in the Sprague-Dawley rat. *Environ Health Perspect* 2002; 110(Suppl 3): 435-9.
- IEH96 Institute for Environment and Health. Report on perinatal developmental neurotoxicity. Leister UK: MRC Institute for Environment and Health, 1996.
- IEH02 Institute for Environment and Health. A review of the effects of low-level exposure to organophosphate pesticides on fetal and childhood health. Leister UK: MRC Institute for Environment and Health, 2002.
- Ima02 Imamura L, Hasegawa H, Kurashina K, e.a. Neonatal exposure of newborn mice to pyrethroid (permethrin) represses activity dependent c-fos mRNA expression in cerebellum. *Arch Toxicol* 2002; 76: 392-397.
-

- Jen03 Jensen AF, Petersen A, Granby K. Cumulative risk assessment of the intake of organophosphorus and carbamate pesticides in the Danish diet. *Food Addit Contam* 2003; 20: 776-85.
- JMPR81 Joint meeting of the FAO panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. Cypermethrin. Geneva, 23 November-2 December 1981.
- JMPR84 Joint meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. Fenvalerate. Rome, 24 September - 3 October 1984.
- JMPR99 Joint meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. Chlorpyrifos. Rome, 20-29 September 1999.
- JMPR00a JMPR Statement on the Sensitivity of infants and children to pesticides. 1 mei 2000; <http://www.pestlaw.com/x/international/CODEX-20000501A.html>.
- JMPR00b Pesticide residues in food – 2000 Rome: FAO, 2000.
- JMPR01 JMPR. Pesticide residues in food – 2001. Plant production and protection paper 167. Rome: FAO, 2001.
- JMPR02 JMPR. Pesticide residues in food – 2002. Rome: FAO, 2002.
- Joh86 Johnson KW, Holsapple MP, Munson AE. An immunotoxicological evaluation of g-chlordane. *Fund Appl Toxicol* 1986; 6: 317-26.
- Jub03 Juberg DR, red. Are children more vulnerable to environmental chemicals? Scientific and regulatory issues in perspective. New York: American Council on Science and Health, 2003.
- Kal98 Kalberlah F, Schneider K. Quantification of extrapolation factors. Final report of the research project no. 11606113 of the Federal Environmental Agency (UBA). Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Fb 796. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 1998.
- Kau03 Kaufmann W. Current status of developmental neurotoxicity: an industrie perspective. *Toxicol Lett* 2003; 140/1: 161-9.
- Kay Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. In: Mackay IR, Rosen FS, red. *Advances in immunology*. New Engl J Med 2001; 344: 30-7.
- Kel94 Kelce WR, Monosson E, Gamcsik MP, e.a. Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 126: 276-85.
- Kim01a Kimmel CA. 1999 Warkany Lecture: Improving the science for predicting risks to children's health. *Teratol* 2001; 63: 202-9.
- Kim01b Kimmel CA, Makris SL. Recent development in regulatory requirements for developmental toxicology. *Toxicol Lett* 2001; 120: 73-82.
- Kli02 Klip H, Verloop J, van Gool JD, e.a. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1102-7.
- Koë83 Koëter HBWM. Relevance of parameters related to fertility and reproduction in toxicity testing. *Am J Ind Med* 1983; 4: 81-6.
- Koo94 Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, e.a. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Ped Res* 1994; 36: 468-73.

- Koo96 Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, e.a. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics* 1996; 97: 700-6.
- Kri03 Krieger RI, Dinoff TM, Williams RL, Zhang X. Preformed biomarkers in produce inflate human organophosphate exposure assessments. *Environ Health Perspect* 2003; 111: A688-9.
- Kro02 Kroes R, Müller D, Lambe J, e.a. Assessment of intake from the diet. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 327-85.
- Kui00 Kuiper HA. Conclusions. In: Aggett PJ, Kuiper HA, red. Risk assessment in the food chain of children. Nestlé Nutrition Workshop Series, Paediatric Programme, Vol 44, Vevey: Nestec Ltd / Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 261-71.
- LaK01 LaKind JS, Berlin CM, Naiman DQ. Infant exposure to chemicals in breast milk in the United States: what we need to learn from a breast milk monitoring program. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 75-88.
- Lam00 Lambright C, Ostby J, Bobseine K e.a. Cellular and molecular mechanisms of action of linuron: an antiandrogen herbicide that produces reproductive malformations in male rats. *Toxicol Sci* 2000; 56: 389-99.
- Lan01 Landrigan PJ, Mattison DR, Boardman B, e.a. Comments on 'Children's health, susceptibility, and regulatory approaches to reducing risk from chemical carcinogens'. *Environ Health Perspect* 2001; 109(9): A412-3.
- Lan02 Lans M, Vijftigschild RAN. De toelating van bestrijdingsmiddelen in Nederland en de beoordeling van de risico's voor de volksgezondheid. *Journaal Warenwet* 2002; 10: 16-21.
- Lan04 Landrigan PJ, Kimmel CA, Correa A, Eskenazi B. Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 257-65.
- Lar98 Larsen JC, Pascal G. Workshop on the applicability of the ADI to infants and children : consensus summary. *Food Additives Contam* 1998; 15(Suppl): 1-9.
- Lar99 Larsen JC, Richold M. Report of workshop on the significance of excursions of intake above the ADI. *Regul Toxicol Pharmacol* 1999; 30: S2-S12.
- Law98 Lawrie CA. Different dietary patterns in relation to age and the consequences for intake of food chemicals. *Food Additives Contam* 1998; 15(Suppl): 75-81.
- Law00 Laws SC, Ferrell JM, Stoker TE, Schmid J, Cooper RL. The effects of atrazine on female Wistar rats: an evaluation of the protocol for assessing pubertal development and thyroid function. *Toxicol Sci* 2000; 58: 366-76.
- Laz01 Lazarini CA, Florio JC, Lemonica IP, Bernardi MM. Effects of prenatal exposure to deltamethrin on forced swimming behavior, motor activity, and striatal dopamine levels in male and female rats. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 665-673.
- Lee01a Lee JE, Chen S, Golemboski KA, Parsons PJ, Dietert RR. Developmental windows of differential lead-induced immunotoxicity in chickens. *Toxicol* 2001; 156: 161-70.
- Lee01b Lee K, Johnson VL, Blakley BR. The effect of exposure to a commercial 2,4-D formulation during gestation on the immune response in CD-1 mice. *Toxicol* 2001; 165: 39-49.
- Lee02 Lee JE, Naqi SA, Kao E, Dietert RR. Embryonic exposure to lead: comparison of immune and cellular responses in unchallenged and virally stressed chickens. *Arch Toxicol* 2002; 75: 717-24.

- Lef00 Lefferts LY. Pesticide residues variability and acute dietary risk assessment: a consumer perspective. *Food Addit Contam* 2000; 17: 511-7.
- Lem00 Lemasters GK, Perreault SD, Hales BF, Hatch M, e.a. Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: reproductive health in children and adolescents work group summary. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 505-9..
- Lev02 Levin ED, Addy N, Baruah A, e.a. Prenatal chlorpyrifos exposure in rats causes persistent behavioral alterations. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24: 733-741.
- Lin87 Lindhout D, Hageman G. Amyoplasia congenita-like condition and maternal malathion exposure. *Teratol* 1987; 36: 7-9.
- Liu99 Liu J, Olivier K, Pope CN. Comparative neurochemical effects of repeated methyl parathion or chlorpyrifos exposures in neonatal and adult rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 158: 186-96.
- Lon00 London E, Etzel RA. The environment as an etiologic factor in autism: a new direction for research. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 401-4.
- Lóp03 López A, Rueda C, Armentia A, e.a. Validation and sensitivity analysis of a probabilistic model for dietary exposure assessment to pesticide residues with a Basque Country duplicate diet study. *Food Addit Contam* 2003; 20(Suppl 1): S87-S101.
- Lov03 Van Loveren H, Voss J, Putman E, Piersma A. Immunotoxicological consequences of perinatal chemical exposures: a plea for inclusion of immune parameters in reproduction studies. *Toxicol* 2003; 185: 185-91.
- Lue02 Luebke B. Pesticide-induced immunotoxicity: are humans at risk? *Human Ecol Risk Assess* 2002; 8: 293-303.
- Luij00 Luijk R, Schalk S, Muilerman H. Verliezen we het verstand? Restanten zenuwgif schadelijk voor de hersenontwikkeling van onze kinderen. Den Haag: Consumentenbond / Utrecht: Stichting Natuur en Milieu november 2000.
- Lus78 Luster MI, Faith RE, Kimmel CA. Depression of humoral immunity in rats following chronic developmental lead exposure. *J Environ Pathol Toxicol* 1978; 1: 397-402.
- Lus79 Luster MI, Faith RE, Clark G. Laboratory studies on the immune effects of halogenated aromatics. *Ann NY Acad Sci* 1979; 320: 473-85.
- Lus03 Luster MI, Dean JH, Germolec DR. Consensus workshop on methods to evaluate developmental immunotoxicity. *Environ Health Perspect* 2003; 111(4): 579-83.
- Mak98 Makris S, Raffaele K, Sett W, Seed J. A retrospective Aanalysis of Twelve Developmental Neurotoxicity Studies Submitted to the USEPA Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances (OPPTS), 1998. (<http://www.epa.gov/scipoly/sap/1998/december/neuro.pdf>)
- Mal93 Malaviya M, Husain R, Seth PK, Husain R. Perinatal effects of two pyrethroid insecticides on brain neurotransmitter function in the neonatal rat. *Vet Hum Toxicol* 1993; 35: 119-122.
- Mar00 Marrs TC. The health significance of pesticide variability in individual commodity items. *Food Addit Contam* 2000; 17: 487-9.
- McI00 McIntyre BS, Barlow NJ, Wallace DG, Maness SC, Gaido KW, Foster PMD. Effects of *in utero* exposure to linuron on androgen-dependent reproductive development in the male Crl:CD(SD)BR rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 167: 87-99.
-

- Mey03 Meyer A, Seidler FJ, Cousins MM, Slotkin TA. Developmental neurotoxicity elicited by gestational exposure to chlorpyrifos: when is adenylyl cyclase a target? *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1871-6.
- Mid03 Middaugh LD, Dow-Edwards D, Li AA, e.a. Neurobehavioral assessment: a survey of use and value in safety assessment studies. *Toxicol Sci* 2003; 76: 250-61.
- Mil98 Miller TE, Golemboski KA, Ha RS, Bunn T, Sanders FS, Dietert RR. Developmental exposure to lead causes persistent immunotoxicity in Fischer 344 rats. *Toxicol Sci* 1998; 42: 129-35.
- Mon99 Monosson E, Kelce WR, Lambright C, e.a. Peripubertal exposure to the antiandrogen fungicide vinclozolin, delays puberty, inhibits the development of androgen-dependent tissues, and alters androgen receptor function in the male rat. *Toxicol Ind Health* 1999; 15: 65-79.
- Mor00 Moretto A. Acute reference doses: theory and practical approaches. *Food Addit Contam* 2000; 17: 617-9.
- Nar01 Narotsky MG, Best DS, Guidici DL, Cooper RL. Strain comparisons of atrazine-induced pregnancy loss in the rat. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 61-9.
- Nav01 Navarro HA, Basta PV, Seidler FJ, Slotkin TA. Neonatal chlorpyrifos administration elicits deficits in immune function in adulthood: a neural effect? *Dev Brain Res* 2001; 130: 249-52.
- Nel03 Nellesmann C, Dalgaard M, Lam HR, e.a. The combined effects of vinclozolin and procymidone do not deviate from expected additivity in vitro and in vivo. *Toxicol Sci* 2003; 71: 251-62.
- Nie01 Nielsen E, Thorpu I, Schnipper A, Hass U, Meyer O, Ladefoged O, Larsen JC, Østergaard G, Larsen PB. Children and the unborn child. Danish Environmental Protection Agency, 2001; environmental project no. 589.
- NRC93 National Research Council. Committee on Pesticides in the Diets of Infants and Children. Pesticides in the diets of infants and children. Washington DC: National Academy Press, 1993.
- NRC04 National Research Council. Committee on the Use of Third-Party Toxicity Research with Human Research Participants. Intentional Human Dosing Studies for EPA Regulatory Purposes: Scientific and Ethical Issues. Washington DC: National Academies Press, 2004.
- NTP01 Low-Dose Peer Review Panel. National Toxicology Program's Report of the Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review. Research Triangle Park, NC: NTP, augustus 2001. zie <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/liason/LowDoseWebPage.html>
- OECD99 OECD Guideline for testing of chemicals. Proposal for a new guideline 426, developmental neurotoxicity study, draft document. Parijs: OECD, 1999.
- OECD01 OECD Guideline for testing of chemicals. Proposal for updating guideline 416, two-generation reproduction toxicity study, adopted 22nd January 2001. Parijs: OECD, 2001.
- Øst98 Østergaard G, Knudsen I. The applicability of the ADI (Acceptable Daily Intake) for food additives to infants and children. *Food Additives Contam* 1998; 15(Suppl): 63-74.
- Ost99 Ostby J, Kelce WR, Lambright C, e.a. The fungicide procymidone alters sexual differentiation in the male rat by acting as an androgen-receptor antagonist in vivo and in vitro. *Toxicol Ind Health* 1999; 15: 80-93.
- Ost02 Ostrea EM, Morales V, Ngoumga E, et. al. Prevalence of fetal exposure to environmental toxins as determined by meconium analysis. *Neurotoxicol* 2002; 23(3): 329-39.
- Pad00 Padilla S, Buzzard J, Moser VC. Comparison of the role of esterases in the differential age-related sensitivity to chlorpyrifos and methamidophos. *Neurotoxicol* 2000; 21: 49-56.

- Pat97 Patro N, Mishra SK, Chattopadhyay M, Patro IK. Neurotoxicological effects of deltamethrin on the postnatal development of cerebellum of rat. *J Biosci* 1997; 22: 117-130.
- Pat98 Patandin S, Koopman-Esseboom C, de Ridder MA, e.a. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Ped Res* 1998; 44: 538-45.
- Per03 Perera FP, Rauh V, Tsai WY, e.a. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multi-ethnic population. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 201-5.
- Pet98 Peters PWJ. Developmental toxicity: adequacy of current methods. *Food Additives Contam* 1998; 15(Suppl): 55-62.
- Plu92 Plunkett LM, Turnbull D, Rodricks JV. Differences between adults and children affecting exposure assessment. In: Guzelian PS, Henry CJ, Olin SS, red. *Similarities and differences between children and adults: implications for risk assessment*. Washington DC: ILSI Press, 1992; 79-94.
- Pop97 Pope CN, Liu J. Age-related differences in sensitivity to organophosphorus pesticides. *Environ Toxicol Pharmacol* 1997; 4: 309-14.
- Por00 Porterfield SP. Thyroidal dysfunction and environmental chemicals – Potential impact on brain development. *Environ Health Perspect* 2000; 108(Suppl 3): 433-8.
- Pry00 Pryor JL, Hughes C, Foster W, e.a. Critical windows of exposure for children's health: the reproductive system in animals and humans. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 491-503.
- Qia02 Qiao D, Seidler FJ, Padilla S, Slotkin TA. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: what is the vulnerable period? *Environ Health Perspect* 2002; 110: 1097-1103.
- Qia03 Qiao D, Seidler FJ, Tate CA, Cousins MM, Slotkin TA. Fetal chlorpyrifos exposure: Adverse effects on brain cell development and cholinergic biomarkers emerge postnatally and continue into adolescence and adulthood. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 536-544.
- Raa01 Van Raaij MTM. Guidance document for setting an acute reference dose in Dutch national pesticide evaluations. Bilthoven: RIVM, 2002; publicatie nr 620555002.
- Raa02 Van Raaij MTM, Ossendorp BC. De 'Acute Reference Dose' en acute blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. Nationale en internationale ontwikkelingen. Bilthoven: RIVM, 2002; publicatie nr 601900001.
- Ren95 Renwick AG. The use of an additional safety or uncertainty factor for nature of toxicity in the estimation of Acceptable Daily Intake and Tolerable Daily Intake values. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 1995; 22: 250-61.
- Ren98a Renwick AG. Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. *Food Additives Contam* 1998; 15(Suppl): 17-35.
- Ren98b Renwick AG, Lazarus NR. Human variability and noncancer risk assessment – An analysis of the default uncertainty factor. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 1998; 27: 3-20.
- Ren00 Renwick AG, Dorne JL, Walton K. An analysis of the need for an additional uncertainty factor for infants and children. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2000; 31: 286-96.
- Ric00a Rice DC, Barone Jr S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 511-33.
-

- Ric00b Rice DC. Parallels between attention deficit hyperactivity disorder and behavioral deficits produced by neurotoxic exposure in monkeys. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 405-8.
- Ric02 Richter-Reichhelm HB, Althoff J, Schulte A, e.a. Workshop report. Children as a special subpopulation: focus on immunotoxicity. Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine (BgVV), 15-16 November 2001, Berlin, Germany. *Arch Toxicol* 2002; 76: 377-82.
- Ric03 Ricceri, L, Markina, N, Valanzano, A, e.a. Developmental exposure to chlorpyrifos alters reactivity to environmental and social cues in adolescent mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 191: 189-201.
- Rob97 Robinson K, Broxup B. A developmental neurotoxicity study of orally administered carbaryl, technical grade, in the rat. ClinTrials RioResearch Ltd., Quebec, Canada, Laboratory Project I.D. 97391, September 23, 1997. MRID 44393701. Unpublished.
- Rod95 Rodier PM. Developing brain as a target of toxicity. *Environ health Perspect* 1995; 103(Suppl 6): 73-6.
- Rod96 Rodgers K. Immunotoxicity of pesticides. In: Smialowicz RJ, Holsapple MP, red. *Experimental immunotoxicology*. Boca Raton: CRC Press, 1996; 245-63.
- Roo03 Rooney AA, Matulka RA, Luebke RW. Developmental atrazine exposure suppresses immune function in male, but not female Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 76: 366-75.
- Roy98 Roy TS, Andrews JE, Seidler FJ, Slotkin TA. Chlorpyrifos elicits mitotic abnormalities and apoptosis in neuroepithelium of cultured rat embryos. *Teratol* 1998; 58: 62-68.
- San03 Sanghi R, Pillai MKK, Jayalekshmi TR, Nair A. Organochlorine and organophosphorus pesticide residues in breast milk from Bhopal, Madhya Pradesh, India. *Human Exper Toxicol* 2003; 22: 73-6.
- Sch98 Schilter B, Huggett AC. The ADI as a basis to establish standards for pesticide residues in food products for infants and children. *Food Additives Contam* 1998; 15(Suppl): 83-9.
- Sch00a Scheuplein RJ. Pesticides and infant risk: is there a need for an additional safety margin? *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2000; 31: 267-79.
- Sch00b Scheuplein RJ. The FQPA: a challenge for science policy and pesticide regulation. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2000; 31: 248-66.
- Sch00c Schetler T, Stein J, Reich F, e.a. In harm's way: toxic threats to child development. Cambridge MA: Greater Boston Physicians for Social Responsibility (GBPSR), mei 2000.
- Sch02 Scheuplein R, Charnley G, Dourson M. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. I. Biological basis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 35: 429-47.
- Sch03 Schmidt CW. Adjusting for youth. Updated cancer risk guidelines. *Environ Health Perspect* 2003; 111(13): A708-10.
- Sch04 Schafer KS, Reeves M, Spitzer S, Kegley S. Chemical trespass - Pesticides in our bodies and corporate accountability. San Francisco: Pesticide Action Network North America, 2004. ([http://www.panna.org/campaigns/docsTrespass/ChemTresMain\(screen\).pdf](http://www.panna.org/campaigns/docsTrespass/ChemTresMain(screen).pdf))
- SeI00 Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identifying critical windows of exposure for children health. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 451-5.
- She94 Sheets LP, Doherty JD, Law MW, e.a. Age-dependent differences in the susceptibility of rats to deltamethrin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 126: 186-190.

- She00 Sheets LP. A consideration of age-dependent differences in susceptibility to organophosphorus and pyrethroid insecticides. *Neurotoxicol* 2000; 21(1-2): 57-64.
- Slo01 Slotkin TA, Cousins MM, Tate CA, Seidler FJ. Persistent cholinergic presynaptic deficits after neonatal chlorpyrifos exposure. *Brain Res* 2001; 902: 229-243.
- Slo02 Slotkin TA, Tate CA, Cousins MM, Seidler FJ. Functional alterations in CNS catecholamine systems in adolescence and adulthood after neonatal chlorpyrifos exposure. *Dev Brain Res* 2002; 133: 163-173.
- Smi88 Smialowicz RJ, Riddle MM, Rogers RR. Immunologic effects of perinatal exposure of rats to dioctyltin dichloride. *J Toxicol Environ Health* 1988; 25: 403-22.
- Smi89 Smialowicz RJ, Riddle MM, Rodgers RR, Luebke RW, Copeland CB. Immunotoxicity of tributyltin oxide in rats exposed as adults or pre-weanlings. *Toxicol* 1989; 97-111.
- Sno92 Snodgrass WR. Physiological and biochemical differences between children and adults as determinants of toxic response to environmental pollutants. In: Guzelian PS, Henry CJ, Olin SS, red. *Similarities and differences between children and adults: implications for risk assessment*. Washington DC: ILSI Press, 1992; 35-42.
- Son97 Song X, Seidler FJ, Saleh JL, e.a. Cellular mechanisms for developmental toxicity of chlorpyrifos: targeting the adenylyl cyclase signaling cascade. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 145: 158-174.
- Spy82 Spyker-Cranmer JM, Barnett JB, Avery DL, Cranmer MF. Immunoteratology of chlordane: cell-mediated and humeral immune responses in adult mice exposed *in utero*. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 62: 402-8.
- Sta91 Stahlmann R, Chahoud I, Korte M, Theil R, van Loveren H, Vos JG, Foerster M, Merker HJ, Neubert D. Structural anomalies of thymus and other organs and impaired resistance to *Trichinella spiralis* infection in rats after prenatal exposure to Aciclovir. In: Kendall MD, Ritter M, red. *Thymus update 4. The thymus in immunotoxicology*. Chur: Harwood Academic Publishers, 1991; 129-55.
- Sta92 Stahlmann R, Korte M, Van Loveren H, Vos JG, Thiel R, Neubert D. Abnormal thymus development and impaired function of the immune system in rats after prenatal exposure to aciclovir. *Arch Toxicol* 1992; 66: 551-9.
- Ste01 Steenbekkers LP. Methods to study everyday use of products in households: the Wageningen Mouthing Study as an example. *Ann Occup Hyg* 2001; 45(Suppl 1): S125-9.
- Sto99 Stoker TE, Robinette CL, Cooper RL. Maternal exposure to atrazine during lactation suppresses suckling-induced prolactin release and results in prostatitis in the adult offspring (MRID 45166902). *Toxicol Sci* 1999; 52: 68-79.
- Sto00 Stoker TE, Laws SC, Guidici DL, Cooper RL. The effect of atrazine on puberty in male Wistar rats: an evaluation in the protocol for the assessment of pubertal development and thyroid function. *Toxicol Sci* 2000; 58: 50-9.
- Suh00a Suhre FB. Variability in pesticides residues – the US experience. *Food Addit Contam* 2000; 17: 497-501.
- Suh00b Suhre FB. Pesticide residues and acute risk assessment – the US EPA approach. *Food Addit Contam* 2000; 17: 569-73.
- Tir02 Tirado C. Pesticides. In: Tamburlini G, von Ehrenstein OS, Bertollini R, red. *Children's health and the environment: a review of evidence*. Environmental issue report no. 29. Copenhagen: European Environment Agency, 2002; Rome: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2002; 152-60.
-

- Try04 Tryphonas H, Cooke G, Caldwell D, e.a. Oral (gavage), in utero and post-natal exposure of Sprague-Dawley rats to low doses of tributyltin chloride: Part II: effects on the immune system. *Food Chem Toxicol* 2004; 42: 221-35.
- Tsu02 Tsuji R, Kobayashi K, Ikeda M e.a. Lack of changes in brain muscarinic receptor and motor activity of mice after neonatal exposure to d-allethrin. *J Appl Toxicol* 2002; 22: 423-9.
- Urs80 Urso P, Gengozian N. Depressed humoral immunity and increased tumor incidence in mice following *in utero* exposure to benzo[a]pyrene. *J Toxicol Environ Health* 1980; 6: 569-76.
- Urs82 Urso P, Gengozian N. Alterations in the humoral immune response and tumor frequencies in mice exposed to benzo[a]pyrene and X-rays before or after birth. *J Toxicol Environ Health* 1982; 10: 817-35.
- Urs84 Urso P, Gengozian N. Subnormal expression of cell-mediated and humoral immune responses in progeny disposed toward a high incidence of tumors after *in utero* exposure to benzo[a]pyrene. *J Toxicol Environ Health* 1984; 14: 569-84.
- Uyl98 Uylings HBM, Swaab DF, Hofman MA. Hersenen in wording. In: Rietveld WJ, Birfelder EJ, Hartman GT, e.a., red. *Ontwikkeling van de hersenen. Cahiers Bio-Wetenschappen en Maatschappij* 1998; 19(4): 5-15.
- Voc99 Voccia I, Blakely B, Brousseau P, Fournier M. Immunotoxicity of pesticides: a review. *Toxicol Ind Health* 1999; 15: 119-32.
- Voe98 Voedingscentrum. *Zo eet Nederland 1998. Resultaten van de Voedselconsumptiepeiling 1998*. Den Haag: Voedingscentrum 1998.
- Voe01 Voedingscentrum. *Actueel: Onderzoek Voedingscentrum: zeer veel consumenten bezorgd over risico's bestrijdingsmiddelen*; 12 november 2001. Den Haag: Voedingscentrum, 2001; <http://www.voedingscentrum.nl>.
- Voe02 Voedingscentrum. *Zo eten jonge peuters in Nederland 2002. Resultaten van het Voedingsstoffen Inname Onderzoek 2002*. Den Haag: Voedingscentrum, 2002.
- Vos74 Vos JG, Moore JA. Suppression of cellular immunity in rats and mice by maternal treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1974; 47: 777-94.
- Vos79a Vos JG, van Logten MJ, Kreeftenberg JG, Kruizinga W. Hexachlorobenzene-induced stimulation of the humoral immune response in rats. *Ann N Y Acad Sci* 1979a; 320: 535-50.
- Vos79b Vos JG, van Logten MJ, Kreeftenberg JG, Steerenberg PA, Kruizinga W. Effect of hexachlorobenzene on the immune system of rats following combined pre- and postnatal exposure. *Drug Chem Toxicol* 1979b; 2: 61-76.
- Vos83 Vos JG, Brouwer GMJ, van Leeuwen FXR, Wagenaar S. Toxicity of hexachlorobenzene in the rat following combined pre- and post-natal exposure: comparison of effects on immune system, liver and lung. In: Parke DV, Gibson GG, Hubbard R, red. *Immunotoxicology*. Londen: Academic Press, 1983; 219-35.
- Vos86 Vos JG. Immunotoxicity of hexachlorobenzene. In: Morris CR, Cabral JRP, red. *Hexachlorobenzene: proceedings of an international symposium*. IARC Scientific Publications no 77. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986.
- Vos89 Vos JG, Luster MI. Immune alterations. In: Kimbrough, Jenson, red. *Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxines and related products*. New York: Elsevier Science Publishers, 1989; 295-302.
- VWA04 Voedsel en Waren Autoriteit (<http://vwa.nl>) (dossier bestrijdingsmiddelen)

- Wal98 Walker R. Toxicity testing and derivation of the ADI. *Food Additives Contam* 1998; 15(Suppl): 11-6.
- Wei00a Weiss B. Vulnerability of children and the developing brain to neurotoxic hazards. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 375-81.
- Wei00b Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GAM, e.a. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 1203-7.
- Whi95 Whitney KD, Seidler FJ, Slotkin TA. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: cellular mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 134: 53-62.
- WHO89 International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 82. Cypermethrin. Genève: WHO, 1989.
- WHO90 International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 97. Deltamethrin. Genève: WHO, 1990.
- WHO96a World Health Organization. Principles and methods for assessing direct immunotoxicity associated with exposure to chemicals. International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 180. Genève: WHO, 1996.
- WHO96b WHO/FAO data sheets on pesticides. No. 90. Fenvalerate. July, 1996.
- WHO97 World Health Organization. Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (revised). Genève: WHO, 1997; publicatie nr WHO/FSF/FOS/97.7.
- Why01 Whyatt RM, Barr DB. Measurement of organophosphate metabolites in postpartum meconium as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. *Environ Health Perspect* 2001; 109(4): 417-20.
- Why03 Whyatt RM, Barr DB, Camann DE, e.a. Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns. *Environ Health Perspect* 2003; 111(5): 749-56.
- Why04 Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, e.a. Prenatal insecticide exposures, birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect* 2004; gepubliceerd op het internet op 22 maart 2004; (<http://ehp.niehs.nih.gov/members/2004/6641/6641.pdf>).
- Wil98 Wiles R, Davies K, Campbell C. Overexposed. Organophosphate Insecticides in Children's Food. Washington DC: Environmental Working Group, januari 1998. (<http://www.ewg.org>)
- Wil99 Wiles R, Cook KA, Hettenbach T, Campbell C. How 'bout them apples? Pesticides in children's food ten years after Alar. Washington DC: Environmental Working Group, februari 1999. (<http://www.ewg.org>)
- Win03 Winrow CJ, Hemming ML, Allen DM, e.a. Loss of neuropathy target esterase in mice links organophosphate exposure to hyperactivity. *Nature Genetics* 2003; 33: 477-85.
- Wis97 Wise, LD, Allen, HL, Hoe, CL, Verbeke, DR, Gerson, RJ. Developmental neurotoxicity evaluation of the Avermectin pesticide, Emamectin benzoate, in Sprague-Dawley rats. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19(4): 315-326.
- Wol00 Wolf CJ, LeBlanc GA, Ostby JS, e.a. Characterization of the period of sensitivity of fetal male sexual development to vinclozolin. *Toxicol Sci* 2000; 55: 152-61.
- Wol02 Wolterink G, Piersma AH, van Engelen JGM. Risk assessment of chemicals: what about children. Bilthoven: RIVM, 2002; publicatie nr 613340005.
-

- WPPR98 Working Party on Pesticide Residues. Annual report of the Working Party on Pesticide Residues: 1997. Londen: Ministry of Agriculture Fisheries and Food; Health and Safety Executive, 1998.
- Zwa02 De Zwart LL, Haenen HEMG, Versantvoort CHM, Sips AJAM. Pharmacokinetics of ingested xenobiotics in children: a comparison with adults. Bilthoven: RIVM, 2002; publicatie nr 623860011.

-
- A De adviesaanvraag
-
- B Samenstelling van de commissie
-
- C Ontwikkelingstoxiciteit

Bijlagen

De adviesaanvraag

De Vice-Voorzitter van de Gezondheidsraad ontving de volgende brief (kenmerk GZB/VVB-993063) van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport op 2 augustus 1999:

Geachte heer Hautvast,

In 1993 heeft de Amerikaanse “National Academy of Sciences” (NAS) een rapport uitgebracht betreffende “Pesticides in the Diets of Infants and Children”. In dit rapport wordt aanbevolen zowel de potentieel grotere gevoeligheid van kinderen voor pesticiden alsmede de grotere blootstelling daaraan expliciet mee te nemen bij de vaststelling van toegelaten maximale residuen van pesticiden (MRL’s) in voedsel. Eind 1996 zijn in de VS de belangrijkste aanbevelingen van de NAS in de wetgeving opgenomen en is de EPA begonnen de hieruit voortvloeiende procedurele aanpassingen (waaronder invoering van een extra veiligheidsfactor voor kinderen) te implementeren.

Hoewel de problematiek in principe het brede(re) terrein van de opname van chemische stoffen in het algemeen bestrijkt, is zij, mede vanwege hun potentiële giftigheid, toegespitst op de normstelling voor residuen van pesticiden in voedingsmiddelen.

In Nederland en in de EU is tot voor kort bij de vaststelling van MRL’s voor pesticiden geen rekening gehouden met kinderen als een eventueel apart te onderscheiden risicogroep; er gold de aanname dat bij de ontwikkeling van de voor een bestrijdingsmiddel vastgestelde ADI (het toxicologische eindpunt voor de chronische opname) voldoende rekening is gehouden met de gevoeligheid van kinderen en dat de

toegepaste veiligheidsfactoren voldoende “ruimte” bieden om de ADI toepasbaar te doen zijn voor alle bevolkingsgroepen en voor de gemiddelde blootstelling gedurende het leven. In de EU is dit onderwerp thans in discussie, mede naar aanleiding van de normstelling voor zuigelingen- en kindervoeding, waarbij een strenge vorm van het voorzorgprincipe is gehanteerd voor deze bewerkte voedingsmiddelen. Bij de toetsing van de toelaatbaarheid van reguliere MRL's voor plantaardige producten wordt door sommige landen reeds uitgegaan van voedingspatronen van kinderen of van de extreme consumenten voor deze voedingsmiddelen. T.a.v. de ADI is er in het kader van advisering over de normstelling voor zuigelingen- en kindervoeding een recente uitspraak van het “Scientific Committee for Food” (SCF), dat concludeerde dat een voor een bestrijdingsmiddel vastgestelde ADI toepasbaar zou moeten zijn voor alle bevolkingsgroepen, en dat een eventuele grotere gevoeligheid van kinderen in de waarde van een dergelijke ADI verdisconteerd zou moeten worden. Het (Europese) SCF wijkt daarin af van de benadering die de Amerikanen in principe voorstaan. Verder geeft het SCF o. a. aanbevelingen over de criteria voor de opstelling en voor de herevaluatie van ADI's en voor de toetsing van de aanvaardbaarheid van MRL's.

Daarnaast is de potentiële acute giftigheid van (de éénmalige opname van) sommige bestrijdingsmiddelen de laatste tijd sterk in de belangstelling komen te staan.

In het verleden is mijn ministerie al meerdere keren vragen gesteld over hoe Nederland nu reageert op de bevindingen van het NAS-rapport. Nu de Amerikanen er daadwerkelijk invulling aan hebben geven in hun wetgeving terzake en er tevens een discussie hierover in de EU in gang is gezet, is het wenselijk ons ook in Nederland te beraden over de beleidsmatige aspecten van een en ander.

Met betrekking tot de eventuele grotere gevoeligheid van kinderen voor chemische stoffen zoals pesticiden zijn nauwelijks of geen gegevens voorhanden, en is het onduidelijk hoe hiermee beleidsmatig moet worden omgegaan, mede gelet op de verschillende herkomst, gegevensbasis en het tijdstip van vaststelling van de vigerende ADI's.

Met betrekking tot de mogelijk grotere blootstelling van kinderen aan residuen van bestrijdingsmiddelen bestaat het voornemen om dit verder te verwerken in de toetsing van de toelaatbaarheid van MRL's, maar zijn er vragen over de wetenschappelijke beschikbaarheid, bruikbaarheid en relevantie van gegevens over extreme aspecten van voedselconsumptiepatronen van bevolkings- en leeftijdsgroepen (mede ook in relatie met de acute inname).

In het kader van de toetsing van de toelaatbaarheid van MRL's zou ik, gelet op het voorgaande, mede namens de Staatssecretaris van LNV de opvatting van de Gezondheidsraad willen vernemen m. b. t. een mogelijk grotere gevoeligheid van kinderen voor xenobiotische stoffen en met name voor pesticiden, de betekenis hiervan voor het niveau van de toxicologische eindpunten zoals de ADI voor de (semi)chronische opname en de Acute Reference Dose (ARfD) voor de kortdurende (doorgaans eenmalige) opname voor

deze stoffen én over de vraag op welke wijze zou kunnen worden omgegaan met een blootstelling aan deze stoffen die afwijkt van de gemiddelde, in relatie tot voedselconsumptiepatronen van o. a. kinderen.

Met vriendelijke groet,
de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,
voor deze,
de Secretaris-Generaal,

mr. R. Bekker

Samenstelling van de commissie

-
- de heer prof. dr PJJ Sauer, *voorzitter*
hoogleraar kindergeneeskunde; AZ, Groningen
 - mevrouw dr ir JH Brussaard
voedingskundige; TNO-Voeding, Zeist
 - de heer drs JW Dornseiffen, *adviseur*
ministerie van VWS, Den Haag
 - de heer prof. dr VJ Feron
emeritus hoogleraar toxicologie; Zeist
 - de heer dr HFP Joosten
toxicoloog; Organon NV, Oss
 - de heer dr JHCM Lammers
neurotoxicoloog; TNO-Voeding, Zeist
 - de heer prof. dr D Lindhout
kinderarts, hoogleraar medische genetica; UMC, Utrecht
 - de heer prof dr H van Loveren
hoogleraar immunotoxicologie; Universiteit Maastricht; tevens RIVM, Bilthoven
 - de heer dr PWJ Peters, *adviseur*
oudhoogleraar teratologie; hoofdinspecteur Levensmiddelen en Genotmiddelen,
Voedsel en Waren Autoriteit, Den Haag
 - mevrouw prof. dr IMCM Rietjens
hoogleraar toxicologie; WUR, Wageningen
-

- de heer dr HFG van Dijk, *secretaris*
Gezondheidsraad Den Haag

Ontwikkelingstoxiciteit

In deze bijlage gaat de commissie nader in op de gevoeligheid van zich ontwikkelende orgaansystemen voor toxische stoffen. Ze illustreert dat aan de hand van het zenuwstelsel, het immuunsysteem en het voortplantingssysteem. Deze orgaanstelsels kenmerken zich door een langdurige en complexe ontwikkeling, die zich uitstrekt tot ver na de geboorte, deels zelfs tot in de adolescentie levensfase. Dat geldt in feite ook voor vele andere orgaansystemen, zoals het ademhalingssysteem en het cardiovasculaire systeem. Die hadden evenzeer als voorbeeld kunnen dienen.

Stoffen die giftig zijn voor het zenuwstelsel

De ontwikkeling van het zenuwstelsel is een in tijd en plaats zeer precies vastgelegd proces (Ric00a). Er zijn voldoende gegevens uit dierproeven die aantonen dat blootstelling aan bestrijdingsmiddelen tijdens de ontwikkeling kan leiden tot verstoring van dit proces en daardoor tot permanente veranderingen in het zenuwstelsel (EPA00, IEH96). Tabel 11 geeft voorbeelden van dierstudies met bestrijdingsmiddelen uit verschillende klassen (organofosfaten, carbamaten, pyrethroïden) waarin effecten gevonden zijn tijdens de ontwikkeling van het zenuwstelsel bij lagere blootstellingsniveaus dan die waarbij effecten gevonden zijn op het gerijpte zenuwstelsel.

Eriksson en zijn medewerkers hebben verschillende studies uitgevoerd met bestrijdingsmiddelen die hun werking uitoefenen door aan te grijpen op natriumkanalen in de zenuwcelmembranen (pyrethroïden, DDT). Daaruit bleek dat orale toediening van het pyrethroïde bioallethrin aan muizen van dag tien t/m dag zeventien na de geboorte

het cholinerge systeem beïnvloedt. Dit induceert veranderingen in de dichtheid van muscarine receptoren in de hersenschors en heeft invloed op de motorische activiteit, zowel tijdens de ontwikkeling als later, in het volwassen stadium (Ahl94, Eri91). De neonatale hersenen zijn gevoelig voor lage doseringen van deze bestrijdingsmiddelen, die geen permanente effecten sorteren als volwassen dieren worden blootgesteld. Bovengenoemde effecten konden niet worden gerepliceerd in een vergelijkbare studie met inhalatoire blootstelling aan het pyrethroïde d-allethrin (Tsu02).

Neonatale blootstelling aan DDT veroorzaakt een grotere gevoeligheid voor pyrethroïden op volwassen leeftijd. Dit betekent dat verstoringen van de normale ontwikkeling van het brein kunnen leiden tot permanente veranderingen, die tot uiting komen zodra volwassen dieren opnieuw worden blootgesteld (Eri97). Bij muizen blijkt een korte periode van blootstelling aan lage doses van verschillende bestrijdingsmiddelen gedurende de neonatale periode genoeg te zijn om de gevoeligheid van het volwassen dier te verhogen voor hernieuwde blootstelling aan doses die geen blijvende effecten veroorzaken wanneer ze toegediend worden aan in de neonatale periode onbehandelde volwassen dieren (Eri00). Onder andere op grond van de studies van Eriksson en zijn medewerkers werd in een rapport van het Britse Institute for Environment and Health (IEH96) geconcludeerd dat blootstelling aan lage doseringen tijdens de periode waarin snelle ontwikkeling van het zenuwstelsel plaatsvindt, kan leiden tot onomkeerbare veranderingen in functies op volwassen leeftijd.

Bovenstaande geldt ook voor stoffen uit andere klassen, zoals de organofosfaten. Het Hazard Identification and Assessment Review Committee van het US EPA concludeerde op basis van dierexperimentele gegevens dat er voldoende aanwijzingen zijn voor een verhoogde gevoeligheid van pasgeboren dieren voor chloorpyrifos (EPA98). Het verschil in gevoeligheid tussen jonge en volwassen dieren is een functie van de dosis, duur van de blootstelling, tijdstip van blootstelling en effectmeting, en van de gekozen toxicologische eindpunten. Bij LD₁₀ of MTD* zijn pasgeboren dieren tot vijf maal gevoeliger dan volwassen dieren voor cholinesteraseremming in brein en bloed, het meest bekende effect van organofosfaten, en voor klinische en gedrags-effecten. Cholinerge receptoren, die een belangrijke rol spelen bij de normale ontwikkeling van het zenuwstelsel, nemen in aantal af bij een veel lagere acute dosis in pups dan in volwassen dieren. Herhaalde blootstelling blijkt geen grotere cholinesteraseremming te veroorzaken in jonge dieren, met één uitzondering: de ED₅₀ voor cholinesteraseremming bij zeven dagen oude pups is tweederde van de ED₅₀ bij volwassen dieren. Bij dagelijkse doses gelijk aan 3 mg/kg/dag of daarboven worden effecten op gewicht en gedrag gevonden bij drie maal lagere doses in neonaten vergeleken met adulten. In het Toxicology Chapter for Chlorpyrifos (EPA00a)

* MTD: Maximum Tolerated Dose

concludeert het US EPA nogmaals dat er aanwijzingen zijn voor een verhoogde gevoeligheid van de foetus en het jonge dier voor biochemische, morfologische of gedragsveranderingen door blootstelling aan chloorpyrifos gedurende de ontwikkeling van het zenuwstelsel. Volgens het Chapter vertonen jonge dieren een grotere gevoeligheid voor cholinesteraseremming dan volwassen dieren, zelfs bij relatief lage doseringen. Er is een twee tot vijf maal verschil in respons tussen jonge en volwassen dieren na acute blootstelling. Na herhaalde blootstelling is het jonge dier tot negen maal gevoeliger, maar op het niveau van de LD₁₀ en MTD.

In een review over de effecten van blootstelling aan lage doseringen organofosfaten stelt het Institute for Environment and Health (IEH02) dat foeten en jonge dieren gevoeliger zijn voor de effecten van organofosfaten omdat hun zenuwstelsel niet rijp is, waardoor het anders reageert dan in volwassen toestand en onomkeerbare veranderingen kan ondergaan. Sommige organofosfaten (o.a. chloorpyrifos) hebben effect op het gedrag van volwassen dieren na blootstelling tijdens de ontwikkeling. Bij blootstelling van volwassen dieren aan vergelijkbare doseringen treden dergelijke effecten niet op. Hierbij kunnen mechanismen een rol spelen die niet direct verband houden met het hoofdeffect van organofosfaten, acetylcholinesteraseremming. In het Toxicology Chapter for Chlorpyrifos van het EPA (EPA00a) worden verschillende studies in de openbare literatuur (Cam97, Roy98, Son97, Whi95) en een ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudie (Hob98) geciteerd die mogelijk wijzen op een effect van chloorpyrifos op de vroege ontwikkeling van het zenuwstelsel via mechanismen anders dan cholinesterase remming (bijv. veranderingen in synapsontwikkeling, veranderingen in DNA, RNA en eiwitsynthese, remming van celdeling, en verstoring van de structurele architectuur van het brein), wat kan resulteren in blijvende veranderingen in structuur en/of functie van het zenuwstelsel. In een aantal andere studies, voor een groot deel uitgevoerd in hetzelfde laboratorium, zijn eveneens effecten van lage doses gevonden op eindpunten die geen direct verband houden met cholinesteraseremming. Het betreft onder meer veranderingen in de synthese van macromoleculen, veranderingen in cell signaling, een afname in het aantal muscarine receptoren en morfologische veranderingen in het brein (Cam97, Gar02, Gar03, Lev02, Qia02, Qia03, Slo01, Slo02, Son97). Uit deze studies blijkt dat chloorpyrifos ingrijpt in verschillende processen tijdens de ontwikkeling van het zenuwstelsel en dat een deel van de effecten daarvan ook op volwassen leeftijd tot uiting komt. Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens om vast te kunnen stellen of bovenstaande voor de hele klasse van organofosfaten geldt (IEH02).

Verschillen in gevoeligheid tussen jonge en volwassen dieren kunnen behalve op verschillen in werkingsmechanismen (toxicodynamische verschillen) ook berusten op verschillen in de manier waarop het lichaam de stof verwerkt (toxicokinetiek). Zo bleken de leeftijdsafhankelijke verschillen in gevoeligheid veel groter te zijn bij

chloorpyrifos dan bij methamidofos (Pad00). Dat hangt vermoedelijk samen met de wijze waarop beide bestrijdingsmiddelen worden gedetoxificeerd. Bij chloorpyrifos vindt detoxificatie plaats via carboxylesterases en A-esterases. Deze enzymsystemen zijn in jonge dieren nog niet goed ontwikkeld. Methamidofos wordt via een andere route gedetoxificeerd.

Leeftijdsafhankelijke verschillen in gevoeligheid van ratten zijn ook beschreven voor deltamethrin (She94). Jonge ratten (21 dagen oud) en volwassen ratten (72 dagen oud) lieten beide een 50 procent reductie van de akoestische schrikreactie zien bij een dosis van 4 mg/kg. Bij deze dosis bleek echter de concentratie in de hersenen van jonge ratten hoger dan die in volwassen dieren, duidend op een lagere gevoeligheid van jonge dieren bij een lage dosis. Daarentegen is de LD₅₀ voor jonge dieren veel lager dan voor volwassen dieren. Echter, de inwendige concentraties waren ongeveer gelijk, wat duidt op een verschil in toxicokinetiek en niet zozeer op een verschil in gevoeligheid van het doelorgaan.

Wanneer gevoeligheid van organismen bepaald wordt aan de hand van LD₅₀ waarden, dan kan gesteld worden dat neonatale ratten ruwweg negen keer gevoeliger zijn dan adulte dieren voor bepaalde organofosfaten en twintig keer gevoeliger voor bepaalde pyrethroïden (She00). Dit effect wordt veroorzaakt doordat enzymsystemen die betrokken zijn bij detoxificatie van deze stoffen nog niet voldoende ontwikkeld zijn bij jonge dieren. Voor risico-evaluatie van residuen van bestrijdingsmiddelen in voedsel zijn deze gegevens niet bruikbaar en is het nodig de relatieve gevoeligheid van jonge dieren te bepalen voor lagere doses.

Sheets (She00) laat gegevens van studies met organofosfaten zien waaruit blijkt dat de NOEL's voor cholinesteraseremming veel lager zijn voor volwassen dieren dan voor jonge dieren. Dat verschil schrijft hij toe aan het feit dat de volwassen dieren direct blootgesteld zijn aan de betreffende dosis, terwijl de jonge dieren indirect via de moeder zijn blootgesteld aan slechts een fractie van de dosis. Uit studies met vier pyrethroïden en directe orale blootstelling van ratten op dag 21 en dag 72 bleek dat jonge dieren niet gevoeliger zijn dan volwassen dieren.

De doseringen die gebruikt zijn in de studies genoemd in tabel 11 zijn uitwendige blootstellingconcentraties. Bovendien zijn in veel studies de jongen indirect blootgesteld via de moederdieren. De gebruikte doseringen zeggen niet zo veel over de inwendige blootstelling in het doelorgaan en over de gevoeligheid van het zich ontwikkelende individu voor de (neuro)toxiciteit van een bepaalde stof. Na blootstelling aan chloorpyrifos werden in de moedermelk 5 maal hogere concentraties gevonden dan in het bloed van de moeders (Mak98). Daarentegen werd een heel lage concentratie aldicarb gemeten in moedermelk, wat erop wijst dat in dit geval de nakomelingen heel weinig van deze stof binnen kregen. Voor een goede evaluatie van perinatale neurotoxiciteit zouden deze dieren postnataal rechtstreeks blootgesteld dienen te

worden. Toxicokinetische gegevens zijn derhalve belangrijk bij het schatten van de werkelijke blootstelling van de nakomelingen.

Leeftijdsafhankelijke verschillen in gevoeligheid komen heel goed tot uiting in de no-observed-effect-levels (NOEL) die voor verschillende leeftijdsgroepen gevonden worden. Deze NOEL's kunnen gebaseerd zijn op verschillende effecten. In een retrospectieve analyse van negen ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudies met bestrijdingsmiddelen die bij het EPA aangemeld zijn (Mak98), bleek voor acht van de negen bestrijdingsmiddelen de NOEL voor ontwikkelingsneurotoxiciteit lager dan de NOEL voor foeten uit de prenatale toxiciteitsstudie, en gelijk voor het negende pesticide. Vergeleken met de twee-generatiereproductiestudie was de NOEL uit de ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudie lager voor zes van de negen bestrijdingsmiddelen en gelijk voor een van de negen. De NOEL voor ontwikkelingsneurotoxiciteit was lager dan of ongeveer gelijk aan die voor acute en/of subchronische neurotoxiciteit voor zes van de negen bestrijdingsmiddelen. Alles bij elkaar was voor twee van de negen bestrijdingsmiddelen (carbaryl, emamectin) de NOEL voor ontwikkelingsneurotoxiciteit lager dan of gelijk aan die voor elk van de andere genoemde toxiciteitsstudies.

Uit diverse publicaties blijkt dat voor sommige bestrijdingsmiddelen effecten op het zenuwstelsel gemeten kunnen worden na blootstelling tijdens de ontwikkeling aan doseringen die lager zijn dan de NOEL's waarop de ADI of de ARfD van het betreffende pesticide zijn gebaseerd. Voor chloorpyrifos bijvoorbeeld zijn effecten bij jonge en volwassen dieren gevonden bij de laagste gebruikte dosering van 1 mg/kg/dag, toegediend prenataal via de moeder of rechtstreeks in de postnatale periode (Lev02, Qia02, Qia03, Slo01, Slo02, Son97) (zie tabel 11). Een NOAEL is voor deze effecten niet bekend. In een aantal andere studies met chloorpyrifos werden eveneens effecten gevonden bij de laagste dosering en kon geen NOAEL vastgesteld worden (Gar02, Whi95). In weer andere studies, inclusief een ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudie (Hob98), werd een NOAEL van 1 mg/kg/dag gevonden (Cam97, Gar03).

Ook in de groep van de pyrethroïden worden effecten op het zich ontwikkelend zenuwstelsel beschreven van blootstelling aan doseringen lager dan de NOEL's waarop de ADI en ARfD zijn gebaseerd. Voor deltamethrin worden verschillende effecten waargenomen tijdens de ontwikkeling (Pat97, She00) of op volwassen leeftijd (Eri90, Eri91, Laz01) na blootstelling aan zeer lage doseringen (zie tabel 11). Vergelijkbare of andere effecten worden beschreven voor bioallethrin (Ahl94, Eri90, Eri91), permethrin (Ima02), cypermethrin (Mal93, She00) en fenvaleraat (Mal93). Voor enkele van deze stoffen werden effecten weliswaar bij wat hogere doseringen gevonden, maar werd geen NOAEL vastgesteld en is derhalve niet bekend of deze lager dan wel hoger is dan de NOAEL waarop de ADI berust.

Maternale blootstelling aan carbaryl, een carbamaat, induceerde morfologische veranderingen in de hersenen van de nakomelingen (Rob97). Ook in dit geval ligt de

NOAEL voor dit effect lager dan de NOAEL van de ADI en de ARfD. In de eerdergenoemde retrospectieve studie van negen ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudies (Mak98) werd carbaryl samen met emamectin genoemd als stoffen waarvoor de NOEL voor ontwikkelingsneurotoxiciteit lager was dan of gelijk aan de NOEL van andere toxiciteitsstudies.

Tabel 11 Bestrijdingsmiddelen die de ontwikkeling van het zenuwstelsel bij dieren kunnen beïnvloeden.

Pesticide	Species	Blootstelling	Route	Doses	LOAEL Dev. Neurotox.	NOAEL Dev. Neurotox.	Effect	NOEL adults Neurotox.	NOEL gebruikt bij vaststelling (incl. effect)		Ref.
									ARfD	ADI	
<i>Organofosfaten</i>											
Chloorpyrifos	Rat	GD6-PND11	Mater-naal, gavage	0.3, 1, 5 mg/kg/dag	5 mg/kg/dag	1 mg/kg/dag	AChE remming, veranderde hersenmorfometrie	15 mg/kg/dag (rat, 90 dgn) (JMPR99)	1 mg/kg/dag (AChE remming in erythrocyten, human, single dose) (JMPR99)	1 mg/kg/dag (AChE remming, rat, 2 jaar dieet) (JMPR99)	Hob98 (In: Mak98)
Chloorpyrifos	Rat	GD9-12, GD17-20	Mater-naal, sub-cutaan	1, 2, 5, 10, 20, 40 mg/kg/dag	1 mg/kg/dag	-	Veranderde Proteïne/DNA ratio, verhoogd ChAT in foetale hersenen				Qia02
Chloorpyrifos	Rat	GD17-20	Mater-naal, sub-cutaan	1, 5 mg/kg/dag	1 mg/kg/dag	-	Verminderde neuronale activiteit, verhoogd ChAT in postnatale hersenen				Qia03
Chloorpyrifos	Rat	GD17-20	Mater-naal, sub-cutaan	1, 5 mg/kg/dag	1 mg/kg/dag	-	Lange-termijn veranderingen in cognitieve prestaties (juveniel, adult)				Lev02
Chloorpyrifos	Rat	PND1	Sub-cutaan	2 mg/kg	2 mg/kg	-	Remming DNA and proteïne synthese				Whi95
Chloorpyrifos	Rat	PND1-4, PND11-14	Sub-cutaan	1, 5, 25 mg/kg/dag	5 mg/kg/dag	1 mg/kg/dag	Cel verlies in hersenen				Cam97

Chloorpyrifos	Rat	PND1-4, PND11-14	Subcutaan	1, 5 mg/kg/dag	1 mg/kg/dag		Cholinesterase remming, veranderde adenylyl cyclase signaling cascade				Son97
Chloorpyrifos	Rat	PND1-4, PND11-14	Subcutaan	1, 5 mg/kg/dag	1 mg/kg/dag		Cholinerge synaptische activiteit				Slo01
Chloorpyrifos	Rat	PND1-4, PND11-14	Subcutaan	1, 5 mg/kg/dag	1 mg/kg/dag		Veranderde catecholamine turnover				Slo02
Chloorpyrifos	Rat	PND11-14	Subcutaan	5 mg/kg/dag	5 mg/kg/dag		Verandering in GFAP gehalte				Gar02
Chloorpyrifos	Rat	GD17-20, PND1-4, PND11-14	Subcutaan	1-40 mg/kg/dag (GD17-20); 1 mg/kg/dag (PND1-4); 5 mg/kg/dag (PND11-14)	5 mg/kg/dag	1 mg/kg/dag	Veranderingen in neuroproteïne markers voor oligodendrocyten, neuronen en axonen				Gar03
Chloorpyrifos	Muis	PND1-4, PND11-14	Subcutaan	1, 3 mg/kg/dag	1 mg/kg/dag		Cholinesterase remming, ↑ motor activiteit, ↑ agonistisch gedrag				Ric03

Carbamaten

Carbaryl	Rat	GD6-PND10	Mater-naal, gavage	0.1, 1, 10 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	1 mg/kg/dag	Veranderde morfometrie in voorhersenen en/of cerebellum (PND11,60)	1 mg/kg/dag (rat, 90 dgn) (JMPR01)	3.8 mg/kg/dag (hond, 5 weken, AChE remming in plasma) (JMPR01)	<15 mg/kg/dag (muis, 2 jaar, carcinogeniteit) (JMPR01)	Rob97 (In: Mak98)
----------	-----	-----------	--------------------	----------------------	--------------	-------------	--------------------------------------------------------------------	------------------------------------	----------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------	-------------------

Pyrethroiden

Bioallethrin	Muis	PND10-16	Gavage	0.21, 0.42, 0.7, 42 mg/kg/dag	0.21 mg/kg/dag		↑ MACHR dichtheid in cortex (PND17); ↓ MACHR, ↑ motor activiteit (4 mnd)				Ahl94
Bioallethrin	Muis	PND10-16	Gavage	0.7 mg/kg/dag	0.7 mg/kg/dag		↓ MACHR dichtheid in cortex, ↑ motor activiteit (4 mnd)				Eri90; Eri91

Delta-methrin	Muis	PND10-16	Gavage	0.7 mg/kg/dag	0.7 mg/kg/dag	↑ motor activiteit (4 mnd)	2,5 mg/kg (rat, 90 dgn) (WHO 90)	5 mg/kg (rat, single-dose neurotoxiciteit) (JMPR00b)	1 mg/kg/dag (rat, 2 jaar, algemene toxiciteit) (JMPR00b)	Eri90; Eri91
Delta-methrin	Rat	GD6-15	Mater-naal, gavage	0.08 mg/kg/dag	0.08 mg/kg/dag	Verlaagde immobiliteit latentie bij zwemmen, verminderde open field locomotie (M, PND60); verhoogde dopaminerge activiteit (M, PND140)				Laz01
Delta-methrin	Rat	PND21	Gavage	1, 2, 4 mg/kg	1 mg/kg	Verminderde acoustic startle respons				She00
Delta-methrin	Rat	PND9-13	Intra-peritoneaal	0.7 mg/kg/dag	0.7 mg/kg/dag	Vertraagde cytogenese en morfogenese in cerebellum; schade aan vaatstelsel hersenen				Pat97
Permethrin	Muis	PND1-PND7,14,21	Mater-naal	7.7, 120, 1200 µg/dag, drinkwater	7.7 µg/dag, drinkwater	c-fos mRNA in cerebellum onderdrukt	15.5 mg/kg (rat, 90 dgn) (FAO99)		5 mg/kg/dag (rat, langetermijn toxiciteit) (FAO99)	Ima02
cis-Permethrin	Muis	PND1-21	Mater-naal, gavage	1 mg/dag	1 mg/dag	c-fos mRNA in cerebellum onderdrukt				
Cypermethrin	Rat	PND21	Gavage	9, 19, 38 mg/kg	9 mg/kg	Verlaagde acoustic startle respons	37.5 mg/kg (rat, 4 wkn) (WHO 89)		7.5 mg/kg/dag (rat, 2 jaar, lichaamsgegewicht, levertoxiciteit) (JMPR81)	She00
Cypermethrin	Rat	GD5-PND21	Mater-naal, gavage	15 mg/kg/dag	15 mg/kg/dag	Veranderingen in AchE, Na ⁺ K ⁺ -ATPase; veranderingen in dopaminerge en cholinerge receptor dichtheid in striatum				Mal93

Fenvale- raat	Rat	GD5- PND21	Mater- naal, gavage	10 mg/kg/dag	10 mg/ kg/dag	-	Veranderingen in MAO, AchE, Na ⁺ K ⁺ -ATPase; veranderingen in dopaminerge en cholinerge recep- tor dichtheid in striatum	200 mg/ kg (rat, acuut) (WHO 96b)		3.5 mg/kg/ dag (muis, dieet) (JMPR84)	Mal93
Antibiotica derivaten											
Emamec- tin	Rat	GD6- PND20	Mater- naal, gavage	0.1, 0.6, 3.6/ 2.5 mg/kg/ dag	0.6 mg/ kg/dag	0.1 mg/ kg/dag	↓ motor activiteit (V, PND17)		0.075 mg/ kg/dag	0.075 mg/kg/ dag	Wis97

GDx (gestational day x): dag x van de dracht; PNDx (postnatal day x): dag x na de geboorte; ↑: verhoogd; ↓: verlaagd; M: bij mannelijke dieren; V: bij vrouwelijke dieren.

Stoffen die giftig zijn voor het zich ontwikkelend immuunsysteem

De commissie presenteert geen volledige lijst van stoffen waarvan is aangetoond dat ze schadelijk zijn voor het immuunsysteem in ontwikkeling. Uitvoerige lijsten zijn te vinden in diverse overzichtspublicaties (Bar96, Die00, Hol94a, Hol00, Lus03 en Lov03). Ze bespreekt hier slechts enkele karakteristieke voorbeelden. Tot de stoffen waarvan de schadelijkheid voor het zich ontwikkelend immuunsysteem het best is gedocumenteerd, behoren 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD), hexachloorbenzeen, chloordaan, benzo[*a*]pyreen, lood, organotinverbindingen en enkele geneesmiddelen. Moderne bestrijdingsmiddelen zijn op dit punt nauwelijks onderzocht (Tabel 12).

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD)

TCDD is een zeer giftige gechloreerde koolwaterstof die als verontreiniging in sommige commerciële producten zit. De stof tast vooral de zich ontwikkelende thymus aan, in het bijzonder de epitheelcellen in de schors (Vos89). Tevens verstoort ze de rijping van thymocyten tot de diverse soorten T-lymfocyten. Er zijn ook aanwijzingen dat stamcellen in het beenmerg, waaruit de thymocyten ontstaan, worden aangetast (Fin89, Lus79).

Vos en Moore (Vos74) toonden aan dat in jonge ratten en muizen allerlei T-lymfocyt afhankelijke immuunfuncties, zoals de afstoting van huidtransplantaten, de zogeheten *graft-versus-host* (GVH) reactie en de reactie op PHA en ConA – stoffen die T-lymfocyten aanzetten tot vermenigvuldiging –, zijn geremd, wanneer het moederdier tijdens de dracht of het zogen enkele malen werd blootgesteld aan doses TCDD van 5 µg

per kg lichaamsgewicht. Rechtstreekse blootstelling van vier maanden oude muizen aan enkele doses TCDD van 25 µg per kg lichaamsgewicht had daarentegen geen invloed op de reactie op PHA en de GVH-reactie. Vos en Moore (Vos74) concludeerden daaruit dat blootstelling tijdens de ontwikkeling van het immuunsysteem een voorwaarde lijkt te zijn voor remming van de genoemde afweerfuncties.

Toediening van enkele doses TCDD van 5 µg per kg lichaamsgewicht aan moederratten op verschillende dagen tijdens de dracht en de zoogperiode leidde bij de jongen tot verlies van weefsel in de thymusschors en een verstoorde thymusweefselstructuur (Fai77). Bij dieren die zowel voor als na de geboorte via de moeder waren blootgesteld, was de schade aan de thymus nog steeds zichtbaar op een leeftijd van 145 dagen. De thymus van alleen tijdens het zogen blootgestelde dieren zag er daarentegen op die leeftijd weer normaal uit. Beide groepen dieren lieten op een leeftijd van 145 dagen een verminderde overgevoeligheidsreactie van het vertraagde type (DTH) – een afweerfunctie die berust op de werking van T-lymfocyten en macrofagen – zien. Dit is opmerkelijk, omdat de dieren die alleen na de geboorte waren blootgesteld, op dat tijdstip weer over een ogenschijnlijk normale thymus beschikten. De gevolgen van de blootstelling via de moeder bleken langdurig (ten minste vier maanden) te zijn en bovendien ernstiger bij blootstelling vóór de geboorte.

Meer recent meldden Gehrs en Smialowicz (Geh99) dat één enkele dosis TCDD van 0,1 µg per kg lichaamsgewicht, toegediend aan drachtige vrouwtjesratten op dag 14 van de dracht, voldoende was om de DTH bij mannelijke nakomelingen van 14 maanden oud te onderdrukken. De jongen waren nog vier weken door de behandelde moederdieren gezoogd. Voor onderdrukking van dezelfde immunofunctie in even oude vrouwelijke nakomelingen was een driemaal zo hoge dosis nodig.

Proefdieronderzoek laat zien dat blootstelling aan TCDD voor of vlak na de geboorte vrijwel alleen de van T-lymfocyten afhankelijke afweerfuncties beïnvloedt. De functies die afhangen van B-lymfocyten blijven nagenoeg ongemoeid. Dit is anders bij blootstelling van volwassen dieren: dan worden zowel van T- als van B-lymfocyten afhankelijke functies gestoord (Bar96).

Onderzoek aan Nederlandse kinderen heeft aangetoond dat er een verband bestaat tussen perinatale blootstelling aan dioxines en PCB's en een verhoogde vatbaarheid voor infectieziekten en een verminderde respons op vaccinaties (Wei00b).

Alles bij elkaar duiden de onderzoeksresultaten erop dat effecten op het immuunsysteem groter zijn of zich bij lagere doseringen voordoen en bovendien langer voortduren, indien blootstelling plaatsvindt tijdens de ontwikkeling van dat systeem, in het bijzonder vóór de geboorte. Daarnaast blijkt de aard van de effecten afhankelijk te zijn van het moment van blootstelling.

Hexachloorbenzeen (HCB)

HCB is een stof met uiteenlopende industriële toepassingen. Ze werd vroeger ook als schimmelbestrijder gebruikt. Bij ratten stimuleert de stof de werking van het immuunsysteem. Dat geldt vooral voor functies die afhangen van B-lymfocyten en ook voor sommige functies die van T-lymfocyten afhankelijk zijn. Vooral het zich ontwikkelend immuunsysteem is zeer gevoelig. Dat bleek uit twee proeven waarin jonge ratten vanaf de conceptie tot na hun geboorte werden blootgesteld aan HCB, eerst via de moeder, toen via de moedermelk en tot slot direct via het voer, in doseringen variërend van 4 tot 150 mg HCB per kg voer (Vos79b, Vos83). Al bij een blootstellingsniveau van 4 mg HCB per kg voer bleken de jonge ratten, na een injectie van tetanus toxoïde, meer antilichamen M en G tegen dit antigeen te vormen. De DTH-reactie tegen het lichaamsvreemde eiwit ovalbumine bleek eveneens door deze dosering te worden bevorderd. Blootstelling van gespeende ratten (drie tot vier weken oud) aan de veel hogere dosering van 1000 mg HCB per kg voer had daarentegen geen invloed op de DTH en de stimulering van de antilichaamproductie tegen tetanus toxoïde was minder uitgesproken (Vos79a). Wel bleken bij deze dieren het gewicht van de popliteale lymfeklier en het aantal neutrofiele granulocyten – een bepaald type witte bloedcellen – toe te nemen bij doseringen vanaf 500 mg HCB per kg voer. Het lijkt er niettemin op dat het zich ontwikkelend immuunsysteem gevoeliger is voor de stof dan het rijpe.

Bij zich ontwikkelende muizen blijkt HCB de werking van het immuunsysteem juist te onderdrukken, getuige een verminderde DTH-reactie (Bar87). Een verklaring voor dit verschil ontbreekt vooralsnog (Bar87, Vos86). Bij kinderen van Inuits vonden Dewailly e.a. (Dew00a) een positief verband tussen prenatale blootstelling aan HCB en p,p'-DDE (een omzettingsproduct van DDT) en het vóórkomen van middenoorontsteking.

Chloordaan

Chloordaan is een vroeger gebruikt insecticide dat behoort tot de organochloorverbindingen. Dagelijkse blootstelling van drachtige muizen gedurende de hele draagtijd aan doseringen van 4 tot 16 mg chloordaan per kg lichaamsgewicht leidde tot een verminderde DTH-reactie bij de nakomelingen (Spy82, Bar85a,b). Deze verminderde reactie is waarschijnlijk toe te schrijven aan een aantasting van de macrofagen (Bar90a). Muizen die daarentegen op een leeftijd van zes tot zeven weken aan chloordaan werden blootgesteld, vertoonden bij een blootstelling tot 8 mg chloordaan per kg lichaamsgewicht geen duidelijk verminderde DTH-reactie (Joh86).

Blootstelling tijdens het verblijf in de baarmoeder aan 4 en 8 mg chloordaan per kg lichaamsgewicht van de moeder bracht bij jonge muizen ook een vermindering van het aantal stamcellen in het beenmerg en de foetale lever teweeg (Bar90a,b). Uit deze

stamcellen ontstaan macrofagen en granulocyten. Ook het aantal primitievere, pluripotente stamcellen, dat in staat is om de milt van bestraalde muizen te herkoloniseren, bleek te zijn gedaald. 200 dagen na de geboorte van de muizen was de hoeveelheid stamcellen nog steeds verlaagd. Blootstelling van volwassen muizen aan vergelijkbare hoeveelheden chloordaan had geen invloed op het aantal stamcellen in het beenmerg. Ook bij deze stof lijken dus de gevolgen van perinatale blootstelling voor de afweer ernstiger te zijn en een meer permanent karakter te hebben dan blootstelling op volwassen leeftijd.

Benzo[a]pyreen

Benzo[a]pyreen is een polycyclische, aromatische koolwaterstofverbinding. Blootstelling (150 mg/kg lichaamsgewicht) van drachtige muizen leidde bij de nakomelingen tot een sterke reductie van de afweer, zowel van functies die afhangen van B-lymfocyten, als van T-lymfocyt afhankelijke functies (Urs80, Urs82, Urs84). Achttien maanden na de geboorte duurde deze vermindering nog steeds voort. Parallel aan de verminderde afweer was er een toename van het aantal tumoren in de behandelde muizen. De precieze aard van de effecten bleek mede afhankelijk te zijn van of benzo[a]pyreen werd toegediend in het midden van de dracht of laat tijdens de dracht (Urs82). Blootstelling van muizen na de geboorte aan vergelijkbare doses van de stof had nauwelijks een effect op de antilichaamvorming door B-lymfocyten en het ontstaan van tumoren.

Benzo[a]pyreen blijkt de rijping en differentiatie van thymocyten in de verschillende soorten T-lymfocyten te verstoren en, net als TCDD, tot atrofie van de foetale thymus te leiden. Tevens is het aantal stamcellen, die de voorlopers vormen van T- én B-lymfocyten, gereduceerd (Hol94). Het is duidelijk dat de stof vooral het zich ontwikkelend immuunsysteem aantast met een min of meer blijvende vermindering van de afweer tot gevolg.

Lood

Lood werd tot voor enige jaren op grote schaal toegevoegd aan benzine als anti-klop middel. Ook vond het toepassing in verschillende soorten verf. Oude drinkwaterleidingen zijn vaak van lood en geven het metaal af aan het drinkwater. Luster e.a. (Lus78) toonden aan dat lood giftig is voor het zich ontwikkelende immuunsysteem van ratten. Zij stelden jonge ratten langdurige bloot aan lood in het drinkwater (25 en 50 ppm lood). De jongen werden eerst blootgesteld in de baarmoeder via het drinkwater dat de moederdieren innamen, daarna via de moedermelk en tot slot rechtstreeks via het drinkwater dat ze zelf tot zich namen. De jonge dieren bleken minder antilichaam te

kunnen vormen tegen rode bloedcellen van schapen en lagere gehalten van het antilichaam IgG in hun bloedserum te hebben. Het onderzoek liet zien dat de verminderde antilichaamproductie vermoedelijk niet het gevolg is van een aantasting van de B-lymfocyten die deze antilichamen produceren, maar van een verstoring van bepaalde T-lymfocyten die de B-lymfocyten moeten helpen. De jonge ratten bleken loodgehalten in hun bloed te hebben die overeenkomen met die van veel kinderen in stedelijke gebieden. Uit vervolgonderzoek met een vergelijkbaar blootstellingsregime bleek dat blootstelling aan het metaal resulteert in een verlaging van het gewicht van de thymus, in een verminderde respons van T-lymfocyten op stoffen die hen tot deling moeten aanzetten, en in een afname van DTH-reactie (Fai79).

Recenter onderzoek (Che99, Mil98) toont aan dat blootstelling van ratten in de baarmoeder via het drinkwater van de moeder (100 tot 500 ppm lood) een verschuiving teweegbrengt in de balans tussen bepaalde soorten T-lymfocyten, de zogeheten Th1- en Th2-lymfocyten. Deze zijn herkenbaar aan de stoffen (cytokines) die ze produceren. Normaalgesproken domineren vóór de geboorte de Th2-lymfocyten. Th1-lymfocyten kunnen zich namelijk keren tegen het weefsel van de moeder. Na de geboorte verschuift het evenwicht meer naar de Th1-kant onder invloed van het contact met antigenen in de buitenwereld. De laatste jaren is duidelijk geworden dat kinderen, waarbij deze normale verschuiving achterwege blijft, een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van atopische aandoeningen, zoals allergieën, hooikoorts, eczeem en astma (zie bijvoorbeeld Kay01). Bij de prenataal aan lood blootgestelde ratten bleek op volwassen leeftijd (13 weken) de activiteit van de Th1-lymfocyten geremd te zijn en die van de Th2-lymfocyten gestimuleerd. Deze dieren hadden opmerkelijk lage gehalten aan lood in hun bloed en botten en de onderzoekers concluderen dat zelfs een kortdurende blootstelling aan lood tijdens de dracht al kan leiden tot een permanente verstoring van het immuunsysteem in de nakomelingen. Zij speculeren over de mogelijke bijdrage van lood aan de recente toename van astma en andere Th2-gerelateerde chronische aandoeningen bij kinderen. Dezelfde blootstelling veroorzaakte bij de moederdieren geen, of hooguit tijdelijke, veranderingen in het immuunsysteem.

De aard en de ernst van effecten van prenatale blootstelling aan lood is mede afhankelijk van het tijdstip van blootstelling (vroeg of late in de dracht) en van het geslacht van de nakomeling; dat blijkt uit onderzoek aan ratten en kippen (Bun00, Bun01a, Bun01b, Lee01a, Lee02). In dit verband wijzen Dietert e.a. (Die02) erop dat blootstelling aan lood tijdens de vroege embryonale fase níét, en blootstelling tijdens de late embryonale fase wél leidt tot verminderde Th1-functies in de nakomeling. Dit past in de opvatting dat de elementen in het immuunsysteem die zorgen voor functionele Th1-capaciteit pas tegen het eind van de dracht ontstaan.

Duidelijk is dat lood veel schadelijker is voor het zich ontwikkelend immuunsysteem dan voor het rijpe. Het is een van de weinig stoffen waarbij in meer

detail is gekeken naar de relatie tussen het precieze tijdstip van blootstelling en de aard van het immunotoxisch effect.

Organotinverbindingen

Organotinverbindingen hebben een breed scala aan industriële en commerciële toepassingen, waaronder als bestrijdingsmiddelen in de landbouw, in aangroeiwerende scheepsrompverven en als stabilisatoren in plastics. Rechtstreekse blootstelling van 3 tot 24 dagen oude, nog niet gespeende ratten aan tien doses van di-*n*-octyltinchloride (DOTC) (5-15 mg/kg lichaamsgewicht per keer) resulteerde op een leeftijd van tien weken in een tijdelijke vermindering van het vermogen van T-lymfocyten uit de milt om te reageren op stoffen die tot vermenigvuldiging aanzetten (Smi88). Twee weken later was de respons weer normaal. Blootstelling van acht weken oude ratten volgens hetzelfde regime had geen effect op de genoemde immuunrespons vier weken na de laatste toediening van DOTC. De onderzoekers concluderen hieruit dat het zich ontwikkelend immuunsysteem gevoeliger is dan het rijpe. Blootstelling via drachtige of zogende moederdieren had geen merkbare invloed op het immuunsysteem van de nakomelingen. De onderzoekers speculeren dat de stof wellicht in te geringe mate de placenta passeert en nauwelijks via de moedermelk wordt uitgescheiden.

Smialowicz e.a. (Smi89) onderzochten het effect van een andere organotinverbinding, te weten tributyltinoxide (TBTO), op het zich ontwikkelend immuunsysteem. Bij volwassen ratten van negen weken oud verdwenen alle gevonden effecten van TBTO (tien doses van maximaal 20 mg/kg lichaamsgewicht per keer) op het immuunsysteem binnen drie weken na de laatste blootstelling. Bij dieren die op een leeftijd van 3 tot 24 dagen waren blootgesteld (tien doses van 10 mg/kg lichaamsgewicht per keer) daarentegen was het vermogen van T-lymfocyten uit de milt om tot vermenigvuldiging te worden aangezet verminderd op een leeftijd van tien weken. Dit effect werd echter niet waargenomen op een leeftijd van zes en van twaalf weken. Voorts wijzen de onderzoekers erop dat deze behandeling resulteerde in een verminderd lichaamsgewicht van de dieren en dat er dus mogelijk ook sprake is van toxische effecten op andere orgaansystemen dan het immuunsysteem.

Pre- en postnatale toediening van tributyltinchloride aan ratten (van dag 8 van de dracht tot dag 30 na de geboorte) in doseringen van 0,025, 0,25 en 2,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag had geen duidelijke invloed op de humorale afweer al waren er incidenteel verschuivingen te zien in de antilichaamconcentraties in het serum op volwassen leeftijd (Try04). Bij de hoogste dosis werd atrofie van de thymus geconstateerd. Tevens werden bij de middelste en hoogste doseringen verschuivingen in absolute en relatieve aantallen van diverse typen T-lymfocyten in de milt waargenomen, maar het beeld was niet constant in de tijd. De aantallen van NK-cellen (*natural killer* cellen, een

bepaald type lymfocyten) waren verhoogd bij de hoogste dosering. Bovendien vertoonde de activiteit van de NK-cellen een met de toegediende dosis tributyltinchloride evenredige toename en bij was bij alle doseringen significant hoger dan in de controle. De DTH-reactie op oxazolone was bij de twee laagste doseringen verhoogd en bij de hoogste dosering verlaagd ten opzichte van de DTH-reactie in de controlegroep. De auteurs concludeerden dat pre- en postnatale toediening van tributyltinchloride bij ratten vooral op latere leeftijd (60 en 90 dagen na de geboorte) enkele specifieke en niet-specifieke immuunparameters aantast en dat sommige effecten al optreden bij een dosis van 0,025 mg per kilogram lichaamsgewicht per dag. Dat is gelijk aan de NOAEL waarop momenteel de TDI* is gebaseerd.

Moderne bestrijdingsmiddelen

Gegevens over de invloed van ‘moderne’ bestrijdingsmiddelen op het zich ontwikkelende immuunsysteem zijn uiterst schaars. De commissie heeft alleen enige informatie kunnen vinden over de insecticiden diazinon, carbofuran en chloorpyrifos en de onkruidverdelgers 2,4-D en atrazin. Prenatale blootstelling van muizen aan de diazinon en carbofuran resulteerde in slechts enigszins en tijdelijk verstoorte concentraties van antilichamen in het bloedserum (Bar80).

Bij ratten die onmiddellijk na hun geboorte gedurende vier opeenvolgende dagen chloorpyrifos kregen toegediend (1 mg/kg bw/d), vertoonden de T-cellen aansluitend geen verminderde reactie op Concanavaline A, een stof die hen tot delen aanzet (Nav01). Nadat de dieren echter volwassen waren geworden, bleek de T-celreactie alsnog geremd. Blootstelling aan chloorpyrifos op een leeftijd van tien tot veertien dagen had op volwassen leeftijd hetzelfde resultaat. De onderzoekers menen dat het hier geen rechtstreeks effect van chloorpyrifos op de T-cellen betreft, maar veeleer een neurologisch effect. Zij vermoeden dat de ‘programmering’ van de T-celfunctie, die onder invloed van het zenuwstelsel plaatsvindt tijdens de foetale en neonatale periode, is verstoord. Bij blootstelling van volwassen ratten aan chloorpyrifos gedurende vier weken (twee maal 5 mg/kg bw/w) trad wel een onmiddellijke vermindering van de reactie van T-cellen op Concanavaline A op (Bla99).

Een eenmalige toediening van het herbicide 2,4-D aan drachtige muizen halverwege de dracht had geen invloed op het vermogen van zes weken oude jongen om antilichamen te maken tegen rode bloedcellen van schapen. Ook de reactie op LPS en Con A, stoffen die B- respectievelijk T-cellen tot delen aanzetten, was onverminderd (Bla86). Dit zou echter kunnen komen, omdat het een eenmalige toediening betreft van

* TDI: Tolerable Daily Intake; vergelijkbaar met ADI, de eerste wordt gebruikt voor voedselcontaminanten, de laatste voor voedseladditieven en bestrijdingsmiddelen

een stof die snel het lichaam verlaat (Bar96). Lee e.a. (Lee01b) dienden via het drinkwater een commerciële 2,4-D-formulering toe aan drachtige muizen (tot 650 mg/kg/d) van dag zes tot dag zestien van de dracht. Bij de hoogste dosering vertoonden de T-cellen van de nakomelingen een verminderde reactie op Con A, een relatieve toename van B-cellen en een relatieve afname van cytotoxische of suppressor T-cellen in de milt. Er werd geen invloed waargenomen op de antilichaamproductie tegen rode bloedcellen van schapen en op de fagocytose door peritoneale macrofagen. De waarnemingen werden zeven weken na de geboorte verricht. Daaruit concludeerden de auteurs dat blootstelling voor de geboorte aan 2,4-D tot permanente veranderingen in cellen van het immuunsysteem lijkt te leiden.

Bij de mannelijke nakomelingen van vrouwelijke ratten die gedurende de dracht en de zoogperiode aan het herbicide atrazin werden blootgesteld (35 mg/kg/d van dag tien van de dracht tot dag 23 na de geboorte) bleek de primaire antilichaamrespons (IgM) op rode bloedcellen van schapen acht weken na de geboorte verlaagd te zijn ten opzichte van de respons bij nakomelingen van niet blootgestelde vrouwtjes (Roo03). De DTH-reactie op Bovine Serum Albumine (BSA) negen en twaalf weken na de geboorte was eveneens verminderd bij de via de moeder blootgestelde mannelijke nakomelingen. Zes maanden na de geboorte waren deze verschillen in de humorale en cellulaire immunofuncties verdwenen. De immunofuncties van vrouwelijke nakomelingen bleken niet te zijn veranderd onder invloed van atrazintoediening aan de moederdieren. Een verondersteld verband tussen de immunotoxiciteit en de hormoonverstorende eigenschappen van atrazin werd niet aangetoond, maar evenmin van de hand gewezen.

Geneesmiddelen

Stahlmann e.a. (Sta91) behandelden drachtige ratten met de virusremmer aciclovir (drie injecties van 100 mg/kg bw) op dag tien van de dracht. Elf dagen later bleek bij een deel van de foetussen de thymus niet, of op de verkeerde plaats te zijn aangelegd. Bij de andere foetussen bleek het gewicht van de thymus te zijn verminderd ten opzichte van de controlegroep. Vergelijkbare effecten werden geconstateerd in de volwassen nakomelingen. Ook het gewicht van de lever bleek te zijn gedaald. Het gewicht van de milt daarentegen nam, althans ten opzichte van het lichaamsgewicht, toe. Uit infectieproeven met *Trichinella spiralis* bleek dat de morfologische veranderingen gepaard gingen met een afgenomen antilichaamproductie en een verminderde weerstand tegen deze parasitaire worm (Sta91, Sta92).

Bakker e.a. (Bak00) behandelden ratten in de eerste week na de geboorte eenmalig met een klinisch relevante dosering dexamethason. Inductie van experimentele allergische encephalomyelitis, een autoimmuunmodel voor multiple sclerose, door sensibilisatie met myeline, gaf in behandelde dieren eerder en heviger effecten dan in

niet behandelde dieren. De verhoogde gevoeligheid bleef aanwezig gedurende de gehele levensduur.

Table 12 Stoffen die de ontwikkeling van het immuunsysteem kunnen beïnvloeden bij proefdieren.

Chemische verbinding	Species	Blootstelling	Doseringen	Route	LOAEL Devel. immu-notox.	NOAEL Devel. immu-notox.	Effect Developm. immunotox.	LOAEL adult	NOAEL adult	Effect adult	Ref.
Hexachloorbenzeen	Rat	GD1/3-PND35	0-50-150 mg/kg voer	Via moeder, moedermelk, voer	50 mg/kg voer		histopathologie, verhoogde IgG respons op tetanus toxoid				Vos79b
Hexachloorbenzeen	Rat	GD1/3-PND35/77	0-4-20-100 mg/kg voer	Via moeder, moedermelk, voer	4 mg/kg voer		histopathologie, DTH verhoogd, IgG en IgM respons op tetanus toxoid verhoogd				Vos83
Hexachloorbenzeen	Rat	PND21/28-PND42/49	0-500-1000-2000 mg/kg voer	Via voer				500 mg/kg voer		histopathologie, toename gewicht popliteale lymfeklier, toename neutrofiële granulocyten	Vos79a
Hexachloorbenzeen	Muis	GD1-18,	0-0,5-5 mg/kg bw/d	Via moeder, (+ melk)	0,5 mg/kg bw/d		DTH verlaagd,				Bar87
Chloordaan	Muis	PND42/49-PND56/63	0-0,1-1-4-8 mg/kg bw/d	Orale gavage					>8 mg/kg bw/d	DTH voor KLH	Joh86
Chloordaan	Muis	GD1-19	0-0,16-8 mg/kg bw/d	Via moeder	8 mg/kg bw/d	0,16 mg/kg bw/d	DTH voor oxazolone verlaagd				Spy82
Chloordaan	Muis	GD1-19	0-4-16 mg/kg bw/d	Via moeder	4 mg/kg bw/d		DTH voor oxazolone verlaagd				Bar85a
Chloordaan	Muis	GD1-19	0-4-8-16 mg/kg bw/d	Via moeder	8 mg/kg bw/d		DTH voor influenza A virus verlaagd				Bar85b

Chlordaan	Muis	Pups: D1-19, Adults: PND80-98	0-4-8 mg/kg bw/d	Pups via moeder (+ melk); adults oraal	4 mg/kg bw/d	GM-CFU verlaagd, CFU-S, verlaagd	>8 mg/kg bw/d	GM-CFU, CFU-S	Bar90
TCDD	Rat, Muis	Pups rat: PND0,7,14 Adults muis: PND120-155	0-5 µg/kg bw/d 6x 0-1-5-25 µg/kg bw	Pups via moeder-melk, Adults oraal?	5 µg/kg bw/d	PHA respons miltcellen gedaald, GVH activiteit miltcellen gedaald	(>)25 µg/kg bw	PHA respons miltcellen, GVH activiteit miltcellen	Vos74
TCDD	Rat	groep1: GD18, PND0,7,14 groep2: PND0,7,14	groep1: 0-4x5 µg/kg bw/d groep2: 0-3x5 µg/kg bw/d	groep1: via moeder, via moeder-melk groep2: via moeder-melk	groep1: 5 µg/kg bw/d groep2: 5 µg/kg bw/d	groep1: histopathologie thymus >PND145, DTH geremd >PND145 groep2: histopathologie thymus <PND39, DTH geremd >PND145			Fai77
Benzo[a]-pyreen	Muis	groep 1: GD11-13 groep 2: GD16-18 groep 3: PND7 groep 4: PND112	groep 1: 150 µg/kg bw groep 2: 150 µg/kg bw groep 3: 3-150 µg/kg bw groep 4: 3-150 µg/kg bw	groep 1: via moeder groep 2: via moeder groep 3: ip injectie groep 4: ip injectie	groep 1: 150 µg/kg bw groep 2: 150 µg/kg bw	groep 1: reductie anti-SRBC PFC (19S) >78w; meer tumoren groep 2: reductie anti-SRBC PFC (7S) >78w meer tumoren	groep3+4: 150 µg/kg bw	groep 3+4: tumoren sign minder dan groep 1,2 en antiSRBC sign meer	Urs82
Pb	Rat	pups: prenataal, hele dracht; moeders: hele dracht + 10 d ervoor	0-100-250-500 ppm in drinkwater	Via drink-water moeder	100 ppm 250 ppm 100 ppm 250 ppm 500 ppm 250 ppm 100 ppm	toename IgE serum toename TNF-α toename nitriet afname IFN-γ afname DTH (alle op leeftijd van 13w)	500ppm 500ppm 500ppm 500ppm	IgE in serum TNF-α nitrietproductie IFN-γ DTH	Mil98

Pb	Rat	pups: prenataal, hele dracht	0-250 ppm in drinkwater	Via drink- water moeder	250 ppm 250 ppm 250 ppm 250 ppm	afname DTH afname IFN- γ toename IL-4 toename TNF- α			Che99
Chloor- pyrifos	Rat	PND1-4	0-1 mg/kg bw/d	injectie subcutaan	1 mg/kg bw/d	afname Con A respons T-cel op PND60, niet op PND5			Nav01
Chloor- pyrifos	Rat	5-7 w oud, 4w lang, 2x/w	0-5 mg/kg bw per keer	orale gavage			5 mg/kg bw per keer	onmiddellijke afname Con A en PHA respons T- cel, afname antilichaam- productie tegen SRBC/10 ⁶ milt- cellen, niet per milt, verschuiving in lymfocyten-sub- populaties	Bla99
Atrazin	Rat	GD10- PND23	0-35 mg/kg bw/d	via moeder en moeder- melk	35 mg/ kg bw/d	afname IgM tegen SRBC; afname DTH tegen BSA			Roo03
Aciclovir	Rat	GD10	0-1x100- 3x100mg/kg bw	subcutane injectie	3x100 mg/kg bw 1x100 mg/kg bw	misvorming en lager gewicht thymus op GD21, afname weerstand tegen Trichinella lager gewicht thymus op PND105			Sta91

GDx (gestational day x): dag x van de dracht; PNDx (postnatal day x): dag x na de geboorte.

Stoffen die door hormoonverstoring de geslachtige ontwikkeling beïnvloeden

Van steeds meer stoffen wordt bekend dat ze de hormoonhuishouding beïnvloeden en daarmee de processen die onder invloed staan van deze signaalstoffen, zoals de geslachtsdifferentiatie en de voortplantingscyclus. Onder deze hormoonontregelende stoffen bevinden zich ook bestrijdingsmiddelen. Ter illustratie bespreekt de commissie enkele stoffen nader (zie tabel 13).

Vinclozolin

Vinclozolin is een schimmelbestrijder, die is toegelaten in de VS en in 12 van de 15 EU-landen, waaronder Nederland. In het EU/Noors monitoringsprogramma van 1996-98 behoorde vinclozolin tot de bestrijdingsmiddelen die het vaakst in landbouwproducten worden aangetroffen (Tir02). De Nederlandse Keuringsdienst van Waren trof in 2001 de stof in 66 van de 2600 onderzochte monsters aan. Drie maal werd de MRL overschreden. In 2002 waren 49 van 3200 monsters positief en werden vier overschrijdingen geconstateerd (KvW, mondelinge mededeling). Van vinclozolin is vastgesteld dat de stof een anti-androgene werking bezit (Gra94). Deze berust vermoedelijk op twee omzettingsproducten die in het lichaam ontstaan en die binden aan de androgeen-receptor en deze blokkeren (Kel94). Prenataal blootgestelde mannelijke ratten vertonen een verstoorde ontwikkeling van de voortplantingsorganen en deels vrouwelijke kenmerken: een tot vrouwelijke proporties verminderde afstand tussen de anus en de geslachtsopening (*anogenital distance*, AGD), extra tepels en tepelhoven, een gespleten penis met de opening van de urinebuis aan de onderzijde van de penis (hypospadie), niet ingedaalde teelballen, aanleg van een vagina-achtige structuur, granulomen* in de bijballen en te kleine of afwezige *sex accessory glands* (Gra94; Hel00; Gra01). Vrouwelijke ratten hebben nauwelijks afwijkingen. Wolf e.a. tonen aan dat mannelijke ratten vooral afwijkingen vertonen als ze in de baarmoeder worden blootgesteld tussen dag 14 en dag 19 van de dracht (Wol00). Daarbij blijkt blootstelling op de dagen 16–17 het meest effectief. Blootstelling op de dagen 12-13 of 20-21 van de dracht had nauwelijks effect. Volgens de auteurs zijn de aangetaste weefsels het meest gevoelig tijdens of kort na het verschijnen van androgeenreceptoren in een bepaald weefsel, het mesenchym. Tegen de tijd dat ze daaruit weer verdwenen zijn en vooral in een ander weefsel, het epitheel, zijn gelegen, kunnen geen misvormingen meer worden geïnduceerd (Wol00). Sommige anti-androgene effecten, zoals een gereduceerde AGD, worden al waargenomen bij 3,125 mg/kg bw/d, de laagste onderzochte testconcentratie (Gra99a). De dosis-effectcurves voor enkele effecten (verminderde AGD, inductie van tepelhoven en daling van het ventrale-prostaatgewicht) lijken geen drempel te vertonen en lineair te zijn in het gebied van lage doses (Gra01). Jonge mannelijke ratten die meteen na hun geboorte rechtstreeks – dat wil zeggen niet via moedermelk – aan vinclozolin worden blootgesteld, vertonen bovendien een afwijkend speelgedrag, dat meer op dat van vrouwelijke ratten lijkt (Hot02). Prepuberale toediening aan jonge mannelijke ratten vertraagde de puberale rijping, alsmede de groei van de bijbal en de *sex accessory glands* bij doses vanaf 30 mg/kg bw/d (Mon99).

* granuloom: granulatiegezwel; uit vaatrijk, korrelig bindweefsel bestaande zwelling van gewoonlijk ontstekingsachtige oorsprong, die later verschrompelt en littekens achterlaat

Procymidon

Procymidon is een fungicide dat nauw verwant is aan vinclozolin en het is evenals dit een anti-androgeen, zij het in iets geringere mate (Ost99). Toediening van procymidon aan drachtige en zogende ratten (GD14-PND3) resulteerde bij de mannelijke nakomelingen in een verminderde AGD, additionele permanente tepels, gereduceerde gewichten van androgeenafhankelijke organen en misvormingen van de geslachtsorganen. Deze effecten traden op bij de laagste gebruikte testdosering (25 mg/kg bw/d). Uit studies van Hosokawa e.a. blijkt dat procymidon nauwelijks effect heeft op de voortplantingsorganen van de volwassen mannelijke rat, wanneer de stof gedurende twee weken in een hoge dosering (6000 ppm in het voer) wordt toegediend (Hos93a,b). Wel treedt een tijdelijke verstoring van hormoonniveaus op. In verband hiermee merken Ostby e.a. op dat de waarneming van subtiele endocriene veranderingen in het volwassen mannetje bezorgdheid moeten oproepen voor mogelijk grote effecten op de foetus (Ost99).

Procymidon en vinclozolin werken beide via hetzelfde mechanisme: ze binden aan de androgeen receptor en blokkeren deze. Hun effecten blijken zowel in vitro als in vivo additief te zijn (Gra01, Nel03).

Linuron

Ook de onkruidverdelger linuron is een hormoonverstoorder (Gra99b, Lam00, McI00). Daarbij spelen, naast binding aan en blokkering van de androgeenreceptor, mogelijk ook andere mechanismen een rol (Gra99b, Lam00). Toediening van linuron aan drachtige wijfjesratten tussen GD12 en GD21 in doseringen van 0, 12,5, 25 of 50 mg/kg bw/d had geen invloed op de AGD van de mannelijke nakomelingen, maar leidde wel tot dosisafhankelijke tepel/tepelhofretentie. Bovendien werd onderontwikkeling van de teelballen en bijballen vastgesteld bij de volwassen nakomelingen bij alle doseringen. Gedeeltelijke agenesie (het niet aanleggen) van de bijballen kwam alleen voor bij de hoogste dosering (McI00). Volgens Gray e.a. zijn anti-androge effecten van linuron en p,p'-DDE (een ander anti-androgeen) op androgeenafhankelijke orgaangewichten na blootstelling van volwassen mannetjes alleen te detecteren bij duidelijk toxische doseringen (Gra01).

Atrazin

Atrazin is een veel gebruikt onkruidverdelgingsmiddel uit de groep van de triazines. In enkele lidstaten van de Europese Unie is het nog toegelaten, in andere, waaronder Nederland niet meer. Onlangs heeft de Europese Unie besloten de toelating binnen de

hele unie te beëindigen. In de VS is het nog wel toegelaten. Blootstelling aan atrazin kan bij vrouwelijke ratten tumoren in de borstklieren induceren (EPA02). Dit is waarschijnlijk het gevolg van een verstoorde werking van de hypothalamus-hypofyse-gonaden-as. Atrazin remt de afscheiding van *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) door de hypothalamus. GnRH is het hormoon dat de hypofyse aanzet tot de afgifte van luteïniserend hormoon (LH). Normaal geeft dit hormoon het signaal aan het ovarium dat ovulatie moet plaatsvinden. Onder invloed van atrazin blijft de LH-spiegel in het bloedserum echter te laag om de ovulatie te bewerkstelligen. Dit resulteert in een voortdurende productie van oestradiol en prolactine. Het hormonale milieu dat zo ontstaat, is bevorderlijk voor het ontstaan van de genoemde tumoren. Omdat de hypothalamus-hypofyse-gonadenas bij de mens aanzienlijk anders functioneert dan bij de rat, is dit effect voor de mens waarschijnlijk niet relevant (EPA02). Dezelfde hormonale verstoringen die tumoren induceren, lijken echter ook een rol te spelen bij sommige effecten op de ontwikkeling van ratten, die mogelijk wel relevant zijn voor de mens. Zo is gebleken dat atrazin bij drachtige vrouwelijke ratten vruchtverlies en een vertraging van de geboorte van de jongen kan veroorzaken (Nar01). Bovendien kan toediening van atrazin in de prepuberale fase bij vrouwelijke ratten leiden tot een vertraagde puberale ontwikkeling (Law00). Er zijn aanwijzingen dat de hypothalamus-hypofyse-gonaden-as in peripuberaal vrouwelijke ratten minder gevoelig voor ontregeling is dan in volwassen vrouwelijke ratten (Ash02).

Ook bij mannelijke ratten kan atrazin de puberale ontwikkeling vertragen (Sto00). Blootstelling aan atrazin rond de puberteit blijkt bovendien de testosteronproductie door de Leydigcellen in de testis te remmen (Fri02). Toediening van atrazin aan zogende moederratten onderdrukt de prolactine-afgifte en resulteert in een toename in vóórkomen en ernst van prostaatontsteking bij de mannelijke nakomelingen (Sto99).

Andere triazine-herbiciden, zoals simazine en propazine, en ook enkele omzettingsproducten van deze triazines ontregelen op soortgelijke wijze de hormoonhuishouding (EPA02).

Tabel 13 Bestrijdingsmiddelen met een hormoonontregelende werking bij proefdieren.

Chemische verbinding	Species	Blootstelling	Doseringen	Route	LOAEL Developm. reprotox.	NOAEL Developm. reprotox.	Effect Developm. reprotox.	LOAEL adult	NOAEL adult	Effect adult	Ref.
Vinclozolin	Rat (m)	GD14-PND3	0-3,125-6,25-12,5-25-50-100 mg/kg bw/d	Via moeder (melk)	3,125/6,25 mg/kg bw/d	(<)3,125 mg/kg bw/d	Gereduceerde anogenitale afstand, extra tepels/tepelhoven, gereduceerd gewicht ventrale prostaat				Gra99a
Vinclozolin	Rat (m)	PND22-54	0-10-30-100 mg/kg bw/d	Oraal (gavage)	30 mg/kg bw/d	10 mg/kg bw/d	Vertraagde puberteit (opening preputium vertraagd)				Mon99
Vinclozolin	Rat (m)	PND2-3	0-200 mg/kg bw/d	Injectie	200 mg/kg bw/d	<200 mg/kg bw/d	Verminderd mannelijk speelgedrag op PND36-37				Hot03
Procymidon	Rat (m)	GD14-PND3	0-25-50-100-200 mg/kg bw/d	Via moeder (melk)	25/50 mg/kg bw/d	(<)25 mg/kg bw/d	Gereduceerde anogenitale afstand, extra tepels, gereduceerd gewicht ventrale prostaat				Ost99
Procymidon	Rat (m)	2 weken lang	0-6000 ppm	In voer						Nauwelijks effect op voortplantingskanaal, toename LH in serum en hypofyse	Hos93b
Linuron	Rat (m)	GD12-21	0-12,5-25-50 mg/kg bw/d	Oraal (gavage)	12,5 mg/kg bw/d	<12,5 mg/kg bw/d	Histopathologische afwijkingen in teelbal en bijbal, toenemende tepel(hof) retentie gedeeltelijke agenesie bijbal				McI00
Atrazin	Rat (vr)	6 maanden lang			50 mg/kg bw/d	25 mg/kg bw/d		3,65 mg/kg bw/d	1,8 mg/kg bw/d	Daling LH	Morseth, 1996 in EPA02

Atrazin	Rat (vr) F344 SD LE	GD6-10	0-25-50-100- 200 mg/kg bw/d	Oraal (gavage)	mg/kg bw/d 50 200 200	mg/kg bw/d 25 100 100	Vruchtverlies			Nar01
Atrazin	Rat (vr) F344 SD LE	GD6-10	0-25-50-100- 200 mg/kg bw/d	Oraal (gavage)	mg/kg bw/d 100 100 >200	mg/kg bw/d 50 50 200	Vertraagde geboorte			Nar01
Atrazin	Rat (vr)	PND 22- 41	0-12,5-25- 50-100-200 mg/kg bw/d	Oraal (gavage)	50 mg/kg bw/d	25 mg/kg bw/d	Vertraagde puberteit (opening vagina vertraagd)			Law00
Atrazin	Rat (vr) Wistar SD	PND 21- 46	0-10-30-100 mg/kg bw/d	Oraal (gavage)	mg/kg bw/d 100 30	mg/kg bw/d 30 10	Vertraagde puberteit (opening vagina vertraagd)			Ash02
Atrazin	Rat (m)	PND 1-4	0-6,25-12,5- 25-50	Via moeder melk	50 mg/kg bw/d	25 mg/kg bw/d	Toename incidentie en ernst prostatitis			Sto99
Atrazin	Rat (m)	PND 23- 53	0-12,5-25- 50- 100-150-200 mg/kg bw/d	Oraal (gavage)	12,5 mg/kg bw/d	<12,5 mg/ kg bw/d	Vertraagde puberteit (opening preputium vertraagd)			Sto00
Atrazin	Rat (m)	PND 46- 48 PND 22- 48	0-50 mg/kg bw/d	Oraal (gavage)	50 mg/kg bw/d 50 mg/kg bw/d	<50 mg/kg bw/d <50 mg/kg bw/d	Testosteronniveau in serum en testikel gereduceerd			Fri02

GDx (gestational day x): dag x van de dracht; PNDx (postnatal day x): dag x na de geboorte.