

Toxicologische evaluatie

van nieuw aangetroffen stoffen in Rijnwater

(2004 - 2005)

RIWA
Rijnwaterbedrijven



Dr Minne B. Heringa

Dr Peter G. Stoks

Toxicologische evaluatie

van nieuw aangetroffen stoffen in Rijnwater

(2004 - 2005)



Dr Minne B. Heringa

Dr Peter G. Stoks



Inhoudsopgave

1	Samenvatting	5
2	Inleiding	7
3	Methodiek	9
4	Resultaten	13
5	Conclusies	19
6	Referenties	21
7	Colofon	24



Toxicologische evaluatie van nieuw aangetroffen stoffen in Rijnwater (2004 - 2005)

Samenvatting

In opdracht van RIWA-Rijn is in juni 2007 een toxicologische evaluatie uitgevoerd voor acht stoffen die gedurende de periode 2004-2005 nieuw zijn aangetroffen in oppervlaktewater van de Rijn. Dit zijn de stoffen N-ethyl-4-methylbenzeensulfonamide, iminostilbeen, 2-(2-propenyl)tolueen, N,N-dimethylurethaan, dimethylsulfide, 2-methylpropeen, ETBE en koolstofdissulfide. Hiervoor zijn toxicologische gegevens gezocht in de diverse bekende databestanden, waaronder TOXNET. Daarnaast zijn de structuren van de stoffen gescreend op aanwezigheid van bekende toxische groepen middels het QSAR programma HazardExpert.

Van drie van de acht stoffen (N-ethyl-4-methylbenzeensulfonamide, iminostilbeen en 2-(2-propenyl)tolueen) was nauwelijks tot geen informatie beschikbaar en werden geen "structural alerts" gevonden. Van één stof (koolstofdissulfide) was veel informatie aanwezig en van de overige vier (N,N-dimethylurethaan, dimethylsulfide, 2-methylpropeen en ETBE) was enige, maar geen complete informatie te vinden. Op basis van de gevonden informatie is geconcludeerd dat de aangetroffen concentraties van 2-(2-propenyl)tolueen, dimethylsulfide, ETBE en koolstofdissulfide in de bestudeerde periode zelfs bij 100% doordringen naar drinkwater geen risico voor de gezondheid vormden. Door de stijgende concentraties en doordat later aangetroffen piekverontreinigingen toch enige gezondheidsrisico's zouden kunnen vormen bij doordringen naar het drinkwater, blijft nadere aandacht voor ETBE echter noodzakelijk, inclusief een uitgebreidere meetcampagne en risico-beoordeling. Van de overige stoffen kan geen conclusie over de risico's getrokken worden. Door genotoxiciteit en aanwijzingen voor andere effecten verdient vooral de aanwezigheid van N,N-dimethylurethaan nadere aandacht. Ook een studie naar de verwijdering van deze laatste vier stoffen en ETBE in de drinkwaterbereiding verdient aanbeveling. Het feit dat het voor veel stoffen moeilijk of onmogelijk is om voldoende informatie te vinden over de toxiciteit is een argument om in de toekomst voor het bewaken van de drinkwaterkwaliteit naast chemische monitoring ook effectgerichte monitoring toe te passen.



Het reguliere waterkwaliteitsmeetnet dat door RIWA-Rijn wordt onderhouden, beperkt zich tot een selectie van in het water voorkomende aandachtstoffen, die volgens een vastliggende meetfrequentie op een aantal monsternamelocaties worden onderzocht. De keuze van de aandachtstoffen wordt met name bepaald door hun relevantie voor de drinkwaterwinning volgens de z.g. “Eenvoudige Zuivering”. Immers, het streven van RIWA is erop gericht dat een dergelijke eenvoudige zuivering toereikend is voor een onberispelijke drinkwaterkwaliteit. Het betreft in grote lijnen alle aandachtstoffen die zijn beschreven in het Rijnmemorandum 2003. De toegepaste meetfrequentie (tenminste 13 per jaar) laat daarbij met voldoende betrouwbaarheid uitspraken toe met betrekking tot de toe- of afname van die stoffen in de loop van de tijd.

Naast deze aandachtstoffen komen uiteraard nog talloze andere verontreinigingen voor, die deels slechts incidenteel, als piekverontreiniging opduiken, bij voorbeeld na een (bedrijfs)ongeval. Dergelijke stoffen zullen niet tot nauwelijks worden opgemerkt in het reguliere meetprogramma, ten eerste omdat niet vaak genoeg kan worden bemonsterd om alle plotselinge verontreinigingen te detecteren, ten tweede omdat niet naar alle mogelijke voorkomende stoffen “gekeken” kan worden. Om dit te ondervangen wordt door zowel de overheden langs de Rijn, als door de waterleidingbedrijven een andere benadering toegepast: de zogenaamde brede screening.

Deze screening betreft een hoogfrequente (dagelijks cq meerdere malen per week) meting van een zeer breed scala van mogelijk voorkomende stoffen met als doel het bewaken van de kwaliteit van het in te nemen water. In het Jaarrapport 2001-2002 is van deze z.g. “Early Warning” een beschrijving gepresenteerd.

Wanneer stoffen in een dergelijke screening vaker worden aangetroffen boven een bepaalde drempelwaarde, verdient het aanbeveling om hun eventuele toxicologische eigenschappen na te gaan. Periodiek worden door RIWA-Rijn daarom inventarisaties uitgevoerd van stoffen die in deze screening worden aangetroffen. In de loop van de tijd zijn dergelijke toxicologische evaluaties met zekere regelmaat gepubliceerd. De meest recente evaluatie dateert van 2004 en betreft nieuw aangetroffen stoffen in het tijdvak 1998-2002.

Omdat toxicologische inzichten in de loop van de tijd kunnen wijzigen bestaat het voornemen om in de nabije toekomst een algehele “update” uit te voeren waarbij ook alle eerder aangetroffen verontreinigingen – voor zover aan selectiecriteria voldoende – opnieuw worden geëvalueerd voor wat betreft eventueel nieuwe inzichten met betrekking tot toxische eigenschappen.

Intussen wordt in het onderhavige rapport volstaan met een tussentijdse evaluatie van nieuw aangetroffen verontreinigingen over het tijdvak 2004-2005.



De metingen werden door Het Waterlaboratorium verricht als onderdeel van de innamebewaking voor Waternet op het Waterwinstation Nieuwegein en voor PWN op het meetpunt Andijk. Gezien de veel lagere fluctuaties in waterkwaliteit ter hoogte van Andijk betrof het hier geen hoogfrequente, maar slechts maandelijkse metingen. Daarnaast werd periodiek te Lobith bemonsterd. Van het gecombineerde Duits-Nederlandse meetstation Bimmen/Lobith (IMBL) zijn weliswaar dagelijkse screeningsgegevens beschikbaar, maar de drempelwaarde voor rapportage daarvan ligt beduidend hoger dan 0,03 µg/l zodat deze gegevens in het onderhavige onderzoek niet bruikbaar waren (dergelijke IMBL-gegevens zijn specifiek bedoeld voor waarschuwing, waarvoor dermate gevoelige rapportagegrenzen niet vereist zijn).

Uit alle verbindingen die in deze screening vaker dan tweemaal werden aangetroffen in concentraties boven 0,03 µg/l (ca 60 in het jaar 2004, en ca 50, deels dezelfde stoffen in 2005) werden die stoffen verder geselecteerd die in voorgaande jaren nog niet eerder waren aangetroffen. Dit zijn N-ethyl-4-methylbenzeensulfonamide, iminostilbeen, 2-(2-propenyl)tolueen, N,N-dimethylurethaan, dimethylsulfide, 2-methylpropeen, ETBE en koolstofdioxide.

De toxicologische evaluatie werd uitgevoerd door Kiwa Water Research als navolgend beschreven.

De stoffen werden beoordeeld aan de hand van gegevens die zijn gevonden in de volgende bestanden:

- Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials [1]
- International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs (www.iarc.fr)
- INCHEM van het International Program on Chemical Safety (IPCS) (www.inchem.org)
- TOXNET (<http://toxnet.nlm.nih.gov>)

TOXNET is een openbaar, digitaal netwerk van databestanden met toxicologische informatie. Het biedt toegang tot onder andere de volgende bestanden:

- Hazardous Substances Data Bank (HSDB)
- Integrated Risk Information System (IRIS)
- International Toxicity Estimates for Risk (ITER)
- Genetic Toxicology Data Bank (GENE-TOX)
- Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS)
- Toxline
- Developmental and Reproductive Toxicology Database (DART)
- European Inventory of Existing Commercial Chemicals Substances (EINECS), inclusief IUCLID datasheets

De evaluatie is door de beperkte omvang niet zeer diepgaand uitgevoerd. Toxicologische studies zijn bijvoorbeeld niet uitvoerig op kwaliteit beoordeeld en er is geen blootstellingsmodellering uitgevoerd.

Bij het vergaren van de informatie is vooral op de volgende soorten toxicologische effecten gelet:

I. Algemene toxiciteit

- acute toxiciteit: nadelige effecten die binnen 1-4 dagen optreden na een eenmalige dosis van de stof;
- chronische toxiciteit: nadelige effecten die bij een langdurige, dagelijkse blootstelling optreden.

II. Specifieke toxiciteit

- genotoxiciteit: het veroorzaken van schade aan het DNA, die kan leiden tot kanker of afwijkingen bij nakomelingen
- carcinogeniciteit: het veroorzaken of stimuleren van kanker
- reproductietoxiciteit: effecten op de voortplanting, bijvoorbeeld door verminderde vruchtbaarheid of sterven van de ongeboren vrucht
- teratogeniciteit: het veroorzaken van schade bij ongeboren nakomelingen

Indien er onvoldoende gegevens werden gevonden¹, werd ook een analyse door het QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationships*) programma HazardExpert (CompuDrug International, Inc.) uitgevoerd. HazardExpert bevat een bibliotheek met chemische groepen (*“structural alerts”*) waarvan een zekere relatie bekend is met een toxische eigenschap. Door een nieuwe stof te “screenen” op aanwezigheid van deze groepen, wordt een voorspelling verkregen over de toxische eigenschappen van deze stof. In dit programma gelden voor de “structural alerts” ook criteria voor de naburige groepen, die de activiteit van de kerngroep kunnen beïnvloeden. HazardExpert geeft alleen voorspellingen voor cytotoxiciteit (een algemene, acute giftigheid), mutageniteit, carcinogeniciteit, teratogeniciteit, immunotoxiciteit en neurotoxiciteit (naast enkele eigenschappen die niet relevant zijn voor drinkwaterverontreinigingen). Het programma geeft echter geen voorspelling over hormoonverstoring, omdat hiervoor nog geen relaties zijn gelegd. Ook de mogelijke vorming van toxische metabolieten wordt niet bekeken, daarvoor bestaan aparte programma’s, die voor deze beoordeling echter niet voorhanden waren. Indien een “structural alert” gevonden wordt, geeft HazardExpert een maat voor de zekerheid van de relatie tussen de “structural alert” en de eigenschap, gebaseerd op de hoeveelheid experimentele resultaten die hiervoor aanwezig is. Deze maat wordt weergegeven door classificatie in “zeker”, “waarschijnlijk”, “mogelijk” en “onzeker”. Omdat dit een model betreft, met bijbehorende onzekerheid, moeten de resultaten van deze analyse alleen als aanwijzingen worden opgevat.

Op basis van de gevonden toxicologische informatie is ten slotte een risicobeoordeling gemaakt voor het geval dat 100% van de aangetroffen concentratie van de stof zou doordringen tot het drinkwater dat van het Rijnwater bereid wordt. Het streven van de RIWA is immers een oppervlaktewater van zodanig goede kwaliteit dat voor drinkwaterbereiding een eenvoudige zuivering volstaat. Met de risicobeoordeling wordt de kwaliteit van de Rijn voor wat betreft deze acht stoffen aan dit streven getoetst. Hierbij is ook gebruik gemaakt van de recentelijk geïntroduceerde “Threshold

¹ Bij aanwezigheid van voldoende experimentele toxicologische data heeft een QSAR analyse geen toegevoegde waarde, omdat computervoorspellingen veel minder betrouwbaar zijn dan experimentele resultaten.

of Toxicological Concern” (TTC) [2, 3]. Dit is een algemene toxicologische drempelwaarde: een concentratie in het water waaronder de inname zo laag wordt, dat er van geen enkele stof een nadelig effect meer kan worden verwacht. De TTC voor voedseladditieven is vertaald naar een drempelwaarde voor drinkwater en gesteld op 0,1 µg/l. Uitzonderingen hiervoor zijn genotoxische stoffen, waarvoor een drempelwaarde van 10 ng/l geldt, en enkele andere specifieke stoffen (o.a. metalen, eiwitten en dioxines), waarvoor alleen individuele normen zijn af te leiden [2, 3].



ETBE wordt gebruikt als loodvervanger in benzine, zoals tot recent vooral het verwante methyl-tert-butylether (MTBE) werd gebruikt.



N-ethyl-4-methylbenzeensulfonamide (CASnr 80-39-7)

Deze stof wordt onder andere gebruikt als weekmaker in harsen (bijvoorbeeld voor tandheelkundige toepassingen [4]), cellulose acetaat, lak en inkt [5]. Deze inkt wordt algemeen gebruikt bij voedselverpakkingen [5].

Van deze verbinding zijn weinig toxiciteits-gegevens openbaar. Resultaten van een uitgebreide Ames-test tonen geen mutageniteit aan [6]. Skjevraak et al. schrijven echter wel over een zwak mutageen effect [5]. Gegevens over andere genotoxiciteitstesten, carcinogeniteit of chronische studies zijn niet beschikbaar. Met QSAR analyse (HazardExpert) worden geen “structural alerts” gevonden en wordt voorspeld dat cytotoxiciteit niet waarschijnlijk is.

Op basis van de gevonden gegevens kan geen veilige drinkwaterconcentratie bepaald worden, waarmee de gevonden concentratie in de Rijn (tot 0,13 µg/l in 2004) vergeleken kan worden. Deze concentratie ligt boven de algemene toxicologische drempelwaarde van 0,1 µg/l, waarboven een risico niet uitgesloten wordt. Er zijn daarom geen conclusies te trekken over de risico's in het geval van 100% doordringen van de stof naar drinkwater.

Iminostilbeen (CASnr 256-96-2)

Iminostilbeen is een metaboliet van het anti-epilepsiegeneesmiddel carbamazepine, dat in geringe mate wordt gevormd (“minor metabolite”) [7]. Van iminostilbeen zijn weinig toxiciteits-gegevens openbaar. Een metaboliet van iminostilbeen, 9-acridinecarboxaldehyde, wordt verdacht van het veroorzaken van bekende bijwerkingen van carbamazepine, zoals beenmergdepressie [7]. Aan de andere kant lijken aromatische amines en imines, en vooral iminostilbeen, goed te werken als antioxidant tegen zenuw schade, welke bijvoorbeeld voorkomt bij Alzheimer [8]. Met QSAR analyse (HazardExpert) wordt een onzekere “alert” voor een carcinogene groep gevonden en wordt voorspeld dat cytotoxiciteit onzeker is.

Op basis van de gevonden gegevens kan geen veilige drinkwaterconcentratie bepaald worden, waarmee de gevonden concentratie in de Rijn (tot 0,693 µg/l in 2005) vergeleken kan worden. Deze concentratie ligt boven de algemene toxicologische drempelwaarde van 0,1 µg/l, waarboven een risico niet uitgesloten wordt. Er zijn daarom geen conclusies te trekken over de risico's in het geval van 100% doordringen van de stof naar drinkwater.

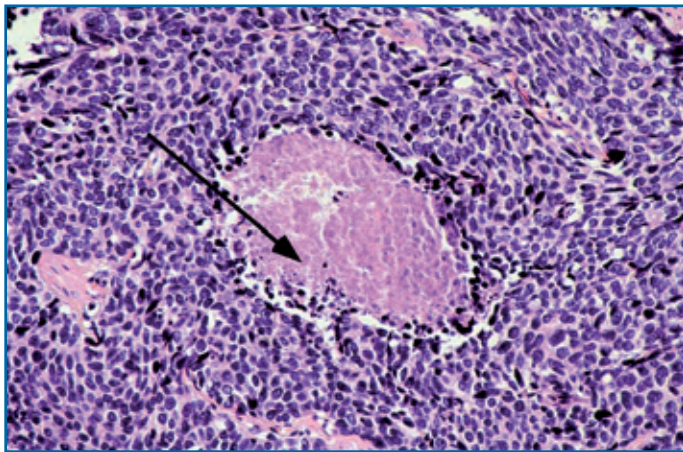
2-(2-Propenyl)tolueen (CASnr 1587-04-8)

Deze stof staat op een lijst van aangetroffen stoffen in een pesticide spray welke gebruikt wordt in vliegtuigen [28]. Verdere informatie over het gebruik van deze stof is niet gevonden. Van deze stof zijn geen toxiciteitsgegevens openbaar. Met QSAR analyse (HazardExpert) wordt een onzekere “alert” voor een carcinogene groep gevonden en wordt voorspeld dat cytotoxiciteit onzeker is. Op basis van de gevonden gegevens kan geen veilige drinkwaterconcentratie bepaald worden, waarmee de gevonden concentratie in de Rijn (tot 0,04 µg/l in 2005) vergeleken kan worden. Deze concentratie ligt echter wel onder de algemene toxicologische drempelwaarde van 0,1 µg/l, waaronder het risico verwaarloosbaar wordt geacht mits de stof niet genotoxisch is. (Omdat er geen “alert” voor genotoxiciteit is gevonden, wordt er aangenomen dat 2-(2-propenyl)tolueen niet genotoxisch is.) Zelfs in het uiterste geval van 100% doordringen van deze stof naar drinkwater wordt er daarom op dit moment geen risico voor de gezondheid verwacht.

N,N-dimethylurethaan / N,N-dimethyl-ethylcarbamaat (CASnr 687-48-9)

Het is onbekend waarvoor deze stof wordt toegepast. Van deze stof is de acute toxiciteit bij ingestie niet bekend. Via intraperitoneale (ingespoten in de buikholte) en subcutane (ingespoten onder de huid) routes is de acute toxiciteit matig (LD₅₀ muis respectievelijk 1110 mg/kg en 1050 mg/kg [1]). Bij hamsters werd een verlaagd aantal levende nakomelingen en misvormingen bij één van de nakomelingen gevonden, bij een eenmalige intraperitoneale dosis van 504 mg/kg [9]. De meningen verschillen over de vraag of deze effecten significant genoeg zijn om de stof reproductietoxisch en teratogeen te noemen [1, 9]. De stof is genotoxisch: het gaf een positieve reactie in de Ames-test en in de muis beenmergmicronucleustest [10]. Uit een 13-wekentest met muizen konden geen conclusies getrokken worden met betrekking tot carcinogeniteit [1]. Met QSAR analyse (HazardExpert) wordt voorspeld dat de stof waarschijnlijk carcinogeen en neurotoxisch is en mogelijk mutageen. Er werd ook een "structural alert" voor teratogeniteit gevonden, maar deze is onzeker. Cytotoxiciteit is niet waarschijnlijk volgens QSAR analyse (HazardExpert).

Op basis van de gevonden gegevens kan geen veilige drinkwaterconcentratie bepaald worden waarmee de gevonden concentratie in de Rijn (tot 0,13 µg/l in 2004) vergeleken kan worden. Deze concentratie ligt boven de toxicologische drempelwaarde van 10 ng/l voor genotoxische stoffen, waarboven een risico niet uitgesloten wordt. Er zijn daarom geen conclusies te trekken over de risico's in het geval van 100% doordringen van de stof naar drinkwater. Door de genotoxiciteit en aanwijzingen voor carcinogeniteit, neurotoxiciteit en teratogeniteit verdient N,N-dimethylurethaan zeker verdere aandacht.



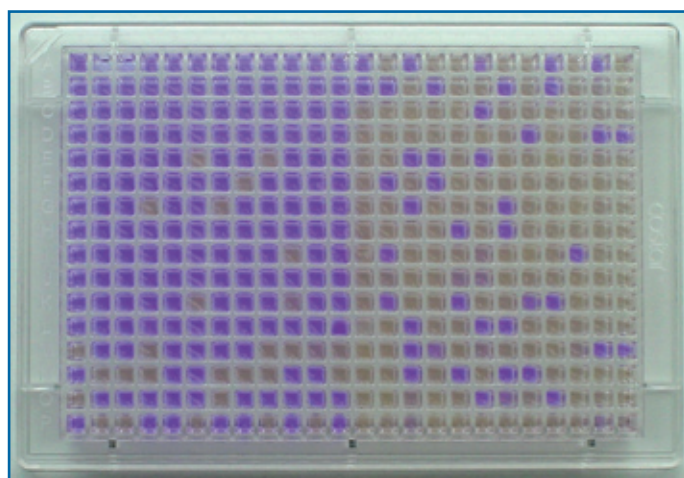
Microscopische weergave van necrose (celdood) van epitheel cellen: de pijl wijst naar een gebied van dode cellen (lichtroze), die duidelijk te onderscheiden is van de omliggende gezonde cellen (paarse stippen).

Dimethylsulfide of thiopropan (CASnr 75-18-3)

Dimethylsulfide komt van nature voor in oppervlaktewater (wereldwijd gemiddeld 102 ng/l in zeewater), als product van algen en van de degradatie van organisch materiaal [11]. Het is ook aanwezig in voedingsmiddelen als bepaalde kazen, aardbeien, vlees en gedroogde groentes [11]. Humane blootstelling zal met name via deze voedingsmiddelen en via inademing van vervuilde lucht op de werkplek plaatsvinden [11].

Dimethylsulfide is in grotere hoeveelheden een explosieve stof, dat heftig kan reageren met oxiderende stoffen en een sterke, onaangename geur heeft. De acute toxiciteit van deze stof is matig (orale rat $LD_{50} = 3300 \text{ mg/kg}$ [1]). De stof was niet mutageen in verschillende bacteriële testen en in een in vitro muis lymfomatest zonder metabole activatie [11-13]. Verdere gegevens over genotoxiciteit of carcinogeniteit ontbreken. Bij een 14-wekenstudie met ratten werden geen effecten gevonden bij doses tot 250 mg/kg/dag [14]. Bij een 13-wekenstudie met konijnen werden nierontstekingen, verzwaarde en verstopte longen en bloedvatbeschadigingen gevonden bij een dosis van 2 g/kg/dag (enige geteste dosis; via drinkwater) [14]. Met QSAR analyse (HazardExpert) worden geen “structural alerts” gevonden en wordt voorspeld dat cytotoxiciteit onzeker is.

Uit de $NOAEL^2$ van 250 mg/kg/d kan met een conservatieve onzekerheidsfactor van 10.000 (correctie voor interspecies verschillen, intraspecies verschillen, verschillen tussen subchronisch en chronische blootstelling, mengseltoxiciteit en voor onzekerheid omtrent de studiekwaliteit [29]) een grove indicatie voor een veilige drinkwaterconcentratie van $88 \mu\text{g/l}$ berekend worden. Hierbij wordt uitgegaan van een lichaamsgewicht van 70 kg, een standaard allocatie van 10% van de blootstelling aan drinkwater, en een consumptie van 2 liter water per dag. De maximale gevonden concentratie ($0,55 \mu\text{g/l}$ in 2004) in de Rijn ligt hier een factor 160 onder. Daarom kan met redelijke zekerheid gesteld worden dat er, zelfs bij 100% doordringen van deze concentratie dimethylsulfide naar het drinkwater, op dit moment geen risico voor de gezondheid is.



Resultaat van een Ames II test: hoe meer gele putjes, hoe hoger de mutageniteit van de toegevoegde dosis van een stof.

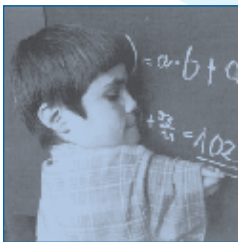
2-Methylpropeen of isobuteen (CASnr 115-11-7)

Isobuteen is een explosieve stof, die heftig kan reageren met oxiderende stoffen [1]. Het wordt in grote volumes geproduceerd (0,5 tot 1 megaton per jaar) bij fractionering van raffinagegassen en wordt gebruikt in onder andere de rubberindustrie en bij de productie van MTBE [14, 15]. Isobuteen wordt ook gebruikt in haarmousse [16]. De acute toxiciteit van isobuteen via ingestie is niet bekend.

² $NOAEL = \text{No Observed Effect Level: de hoogste dosis waarbij geen nadelige effecten zijn waargenomen}$

Er is een LD₅₀ van 620 g/m³/4 uur voor de rat via inhalatie [1] en er is gerapporteerd dat ingestie van 3 mg/kg na 6 uur geen effecten gaf bij de rat [14]. Isobuteen is zelf niet genotoxisch, kan door leverenzymen wel omgezet worden in een genotoxisch metaboliet, maar pas bij verzadiging van andere enzymen [14, 17-19]. Door de lage concentraties in (drink)water is verzadiging van deze enzymen niet te verwachten en daarmee wordt genotoxiciteit via enzymomzetting hier niet verwacht. Uit een chronische (2 jaar) studie met ratten en muizen kwam enig bewijs voort voor carcinogeniteit met een verhoogd voorkomen van tumoren in de schildklier bij mannelijke ratten bij de hoogste dosis (1,7 g/kg/dag). Met QSAR analyse (HazardExpert) worden geen “structural alerts” gevonden en wordt voorspeld dat cytotoxiciteit niet waarschijnlijk is.

Omdat in de enige gerapporteerde studie niet gekeken is naar andere effecten dan tumorvorming, kan op basis hiervan geen veilige drinkwaterconcentratie bepaald worden. De aangetroffen concentratie in de Rijn (tot 0,37 µg/l in 2005) ligt boven de toxicologische drempelwaarde van 0,1 µg/l voor niet-genotoxische stoffen, waarboven een risico niet uitgesloten wordt. Er zijn daarom geen conclusies te trekken over de risico's in het geval van 100% doordringen van de stof naar drinkwater.



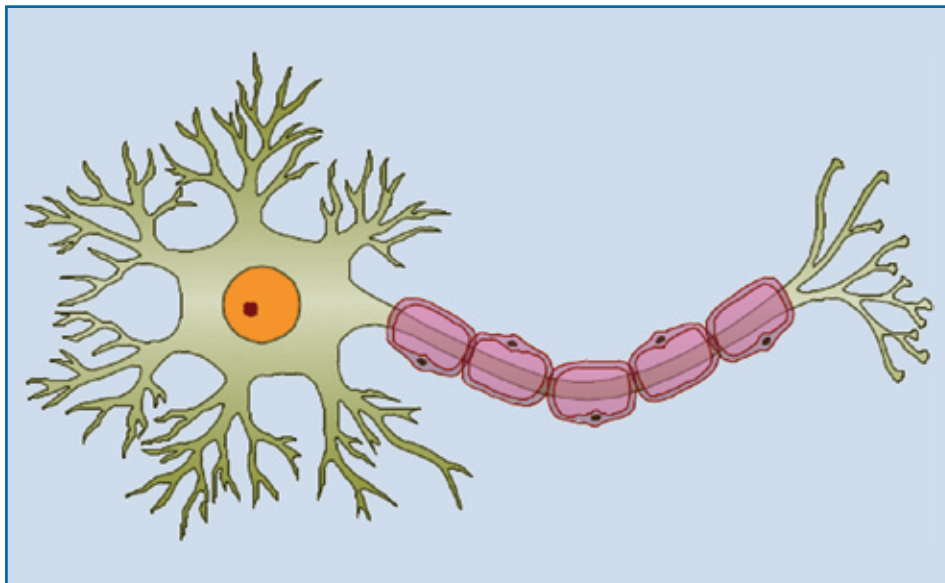
Een slachtoffer van thalidomide, een middel tegen ochtendmisselijkheid dat misvormingen bleek te veroorzaken bij het ongeboren kind.

Ethyl-tert-butylether; ETBE (CASnr 637-92-3)

ETBE wordt gebruikt als loodvervanger in benzine, zoals tot recent vooral het verwante methyl-tert-butylether (MTBE) werd gebruikt. Het is een vluchtige stof, waardoor blootstelling vooral via inhalatie plaatsvindt, bijvoorbeeld tijdens het tanken. De acute toxiciteit van ETBE is zeer laag (orale rat LD₅₀ > 5 g/kg [20]). De stof wordt snel uitgescheiden door het lichaam (t_{1/2} ETBE < 7uur, t_{1/2} metabolieten < 28 uur in de mens [21, 22]). ETBE gaf een negatief resultaat in de Ames-test [23]. Een *in vivo* studie met ratten en muizen gaf geen genotoxiciteit te zien tot hoge doses waarbij de dieren doodgingen (respectievelijk 2500 en 1700 mg/kg) [15]. Daarmee wordt de stof als niet-genotoxisch aangemerkt. Gegevens over carcinogeniteit ontbreken. Een subchronische (13 weken) test met ratten en muizen toonde bij de laagste dosis (500 ppm, omgerekend 191 mg/kg/dag) lever verzwarend bij de rat en muis en op diverse effecten op de nieren bij de rat [24]. Deze effecten zijn vergelijkbaar met die voor MTBE. Met QSAR analyse (HazardExpert) worden geen “structural alerts” gevonden, maar wordt wel voorspeld dat ETBE waarschijnlijk cytotoxisch zal zijn. Dit is in tegenspraak met de lage acute toxiciteit die gerapporteerd wordt.

ETBE is niet genotoxisch en de maximale gevonden concentratie (0,06 µg/l in 2005) ligt onder de toxicologische drempelwaarde van 0,1 µg/l voor niet-genotoxische stoffen. Zelfs bij 100% doordringen van ETBE naar drinkwater wordt van deze stof daarom, bij de maximale concentraties van 2004-2005, geen risico voor de gezondheid verwacht.

Opgemerkt wordt echter, dat ná de beschouwde periode (2004-2005) in de brede screening te Lobith periodiek extreem hoge piekverontreinigingen van ETBE zijn waargenomen (tot soms tientallen µg/l). Om de risico's hiervan in te schatten is de acute toxiciteit, in de vorm van de 50%-letale dosis (LD₅₀), omgerekend naar een concentratie van 1,7 mg/l voor een maximaal toelaatbaar risico. Hiervoor is uitgegaan van een lichaamsgewicht van 70 kg, een consumptie van 2 liter per dag, een 10% allocatie van de blootstelling aan drinkwater en een onzekerheidsfactor van 10.000 voor interspecies en intraspecies verschillen en het verschil tussen een 50%-letale dosis en een veilige dosis (NOAEL). Voor de concentratie bij een verwaarloosbaar risico is een factor 100 aangenomen, waarmee een concentratie van 17 µg/l verkregen wordt. De piekverontreinigingen zijn hoger dan deze concentratie, waardoor deze piekverontreinigingen waarschijnlijk niet acceptabel zouden zijn als deze voor 100% zouden doordringen naar drinkwater. Deze risico-schatting is met veel aannames en voorzorg uitgevoerd, daarom kunnen nog geen ferme conclusies getrokken worden, maar het geeft wel aan dat nadere studie naar de risico's van de ETBE verontreiniging nodig is. Ook de "normale", continue concentraties stijgen in het Nederlands oppervlaktewater, waardoor nadere aandacht voor deze stof van belang is. Zowel een uitgebreidere meetcampagne, een onderzoek naar de verwijdering van ETBE in de zuivering als een uitgebreidere risico-beoordeling worden daarom aanbevolen.



Een schematische weergave van een zenuw (neuron). (Met recht van SeminarSlides.com)

Koolstofdissulfide (CASnr. 75-15-0)

Koolstofdissulfide is een natuurlijk product van bacteriën en planten, waardoor het van nature voorkomt in het milieu [25]. Daarnaast wordt koolstofdissulfide gebruikt als oplosmiddel in de productie van viscoze vezels en cellofaan [25]. Het is een vluchtige stof, waardoor blootstelling vooral via inhalatie plaatsvindt [25].

Er zijn veel toxiciteitsgegevens van deze stof beschikbaar. De acute toxiciteit is matig (orale rat LD₅₀ is 3188 mg/kg [1]). De laagste dodelijke concentratie gerapporteerd voor de mens is 14 mg/kg [14]. De stof is vooral neurotoxisch: het vertraagt het signaaltransport door de zenuwen en verstoort de motoriek [11]. Er zijn aanwijzingen voor genotoxiciteit (structurele DNA-schade in verschillende *in vitro* testen, bijvoorbeeld in [26]), maar door tegengestelde resultaten *in vivo* is er geen sluitend bewijs voor genotoxiciteit [11, 25]. Over carcinogeniteit zijn geen adequate gegevens [11, 25]. Koolstofdissulfide beschadigt de ongeboren vrucht [11]. Op basis van dergelijke effecten in een konijnenstudie heeft de US EPA³ een orale “Reference Dose” (RfD; de dosis die een leven lang dagelijks ingenomen kan worden zonder nadelige effecten) bepaald van 0,1 mg per kg lichaamsgewicht per dag [27].

Deze dosis kan omgerekend worden naar een veilige drinkwaterconcentratie van 0,35 mg/l, uitgaande van een lichaamsgewicht van 70 kg, een allocatie van 10% van de blootstelling aan drinkwater, en een consumptie van 2 liter water per dag. De hoogste gevonden concentratie in de Rijn (0,14 µg/l in 2005) ligt hier ver onder. Zelfs bij 100% doordringen naar drinkwater wordt daarom van koolstofdissulfide op dit moment geen risico voor de gezondheid verwacht.



Cellophane-rol

³ United States Environmental Protection Agency

Conclusies

5

Van drie van de acht stoffen is nauwelijks tot geen toxicologische informatie beschikbaar, te weten N-ethyl-4-methylbenzeensulfonamide, iminostilbeen, en 2-(2-propenyl)tolueen. De structuren van deze stoffen geven daarnaast geen “structural alerts” voor mogelijke toxiciteit. Van één stof, koolstofdissulfide, is veel toxicologische informatie beschikbaar. Van de overige vier stoffen is wel enige, maar geen compleet pakket aan toxicologische informatie beschikbaar. Het feit dat het voor veel stoffen moeilijk of onmogelijk is om voldoende informatie te vinden over de toxiciteit is een argument om in de toekomst voor het bewaken van de drinkwaterkwaliteit naast chemische monitoring ook effectgerichte monitoring toe te passen.

Uit de gevonden informatie kan geconcludeerd worden dat de aangetroffen concentraties van 2-(2-propenyl)tolueen, koolstofdissulfide, dimethylsulfide en ETBE⁴ in de bestudeerde periode zelfs bij 100% doordringen naar drinkwater geen risico voor de gezondheid vormden. Door de stijgende concentraties en doordat later aangetroffen piekverontreinigingen toch enige gezondheidsrisico's zouden kunnen vormen bij doordringen naar het drinkwater, blijft nadere aandacht voor ETBE echter van belang. Over het risico bij het mogelijke doordringen van de aangetroffen concentraties N-ethyl-4-methylbenzeensulfonamide, iminostilbeen, 2-methylpropeen en N,N-dimethylurethaan naar drinkwater kan geen conclusie getrokken worden. Door de genotoxiciteit en aanwijzingen voor carcinogeniteit, neurotoxiciteit en teratogeniteit verdient N,N-dimethylurethaan zeker verdere aandacht.

Het verdient aanbeveling om de mate van verwijdering van de laatstgenoemde vier stoffen en ETBE in de drinkwaterbereiding te bepalen, met name de verwijdering van N,N-dimethylurethaan en ETBE. De mate van verwijdering in een eenvoudige zuivering zou een indicatie geven in hoeverre RIWA's streven naar een simpelere drinkwaterbereiding in zicht is. Daarnaast zou de mate van verwijdering in de bestaande zuiveringen informatie geven over de werkelijke blootstelling van de consument, welke van belang is voor de individuele drinkwaterbedrijven die water van de Rijn gebruiken. Een uitgebreidere meetcampagne en risicobeoordeling voor ETBE wordt ook aanbevolen, omdat hiervoor al aanwijzingen voor onacceptabele risico's zijn.



Syrian Gold hamster, welke voornamelijk wordt gebruikt voor studies naar reproductietoxiciteit.

⁴ Hier wordt uitsluitend gerefereerd aan de regulier voorkomende concentratie ETBE; niet aan piekverontreinigingen (spills).



1. Lewis, R. J., Sr., *Sax's Dangerous Properties of Industrial Chemicals 10th ed.*; John Wiley and Sons: New York, **2000**.
2. Kroes, R.; Galli, C.; Munro, I.; Schilter, B.; Tran, L.; Walker, R.; Wurtzen, G., Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Food Chem Toxicol* **2000**, *38*, (2-3), 255-312.
3. Kroes, R.; Renwick, A. G.; Cheeseman, M.; Kleiner, J.; Mangelsdorf, I.; Piersma, A.; Schilter, B.; Schlatter, J.; van Schothorst, F.; Vos, J. G.; Wurtzen, G., Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chem Toxicol* **2004**, *42*, (1), 65-83.
4. Kanerva, L.; Jolanki, R.; Estlander, T., Dentist's occupational allergic contact dermatitis caused by coconut diethanolamide, N-ethyl-4-toluene sulfonamide and 4-tolyldiethanolamine. *Acta Derm Venereol* **1993**, *73*, (2), 126-9.
5. Skjevrak, I.; Brede, C.; Steffensen, I. L.; Mikalsen, A.; Alexander, J.; Fjeldal, P.; Herikstad, H., Non-targeted multi-component analytical surveillance of plastic food contact materials: Identification of substances not included in EU positive lists and their risk assessment. *Food Addit Contam* **2005**, *22*, (10), 1012-22.
6. *Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS)*. National Cancer Institute (NCI). <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?CCRIS> (June 2007).
7. Furst, S. M.; Sukhai, P.; McClelland, R. A.; Uetrecht, J. P., Covalent binding of carbamazepine oxidative metabolites to neutrophils. *Drug Metab Dispos* **1995**, *23*, (5), 590-4.
8. Moosmann, B.; Skutella, T.; Beyer, K.; Behl, C., Protective activity of aromatic amines and imines against oxidative nerve cell death. *Biol Chem* **2001**, *382*, (11), 1601-12.
9. DiPaolo, J. A.; Elis, J., The comparison of teratogenic and carcinogenic effects of some carbamate compounds. *Cancer Res* **1967**, *27*, (9), 1696-701.
10. Ashby, J.; Tinwell, H.; Callander, R. D., Activity of urethane and N,N-dimethylurethane in the mouse bone-marrow micronucleus assay: equivalence of oral and intraperitoneal routes of exposure. *Mutat Res* **1990**, *245*, (3), 227-30.
11. *Hazardous Substances Data Bank (HSDB)*. U.S. National Library of Medicine (NLM). <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> (June 2007).
12. Nakamura, S.; Oda, Y.; Ugawa, M., Induction of umu gene expression in Salmonella typhimurium TA1535/pSK1002 by dimethyl sulfoxide (DMSO). *Mutat Res* **1990**, *229*, (1), 11-5.
13. Dooley, J. F.; Balckburn, G. R.; Schreiner, C. A.; Mackerer, C. R., Mutagenicity of sulfides and polysulfides in the mouse lymphoma assay. *Environ Mutagen* **1987**, *9* (Suppl 8), 30.
14. *International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)*. European Chemicals Bureau (ECB). <http://ecb.jrc.it/esis/index.php?PGM=ein> (June 2007).
15. *National Toxicology Program (NTP) database*. National Institute of Environmental Health and Safety (NIEHS). http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm (June 2007).
16. *Household Products Database*. National Library of Medicine (NLM). <http://hpd.nlm.nih.gov/> (June 2007).
17. Cornet, M.; Castelain, P.; Vercruyse, A.; Laib, R.; Kirsch-Volders, M.; Rogiers, V., Mutagenicity of 2-methylpropene (isobutene) and its epoxide in a modified Salmonella assay for volatile compounds. *Mutat Res* **1992**, *271*, (3), 213-21.

18. Jorritsma, U.; Cornet, M.; Van Hummelen, P.; Bolt, H. M.; Vercruyssen, A.; Kirsch-Volders, M.; Rogiers, V., Comparative mutagenicity of 2-methylpropene (isobutene), its epoxide 2-methyl-1,2-epoxypropane and propylene oxide in the in vitro micronucleus test using human lymphocytes. *Mutagenesis* **1995**, 10, (2), 101-4.
19. Cornet, M.; Rogiers, V., Metabolism and toxicity of 2-methylpropene (isobutene)--a review. *Crit Rev Toxicol* **1997**, 27, (3), 223-32.
20. *ChemIDPlus Lite*. U.S. National Library of Medicine (NLM).
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?CHEM> (June 2007).
21. Amberg, A.; Rosner, E.; Dekant, W., Biotransformation and kinetics of excretion of ethyl tert-butyl ether in rats and humans. *Toxicol Sci* **2000**, 53, (2), 194-201.
22. Dekant, W.; Bernauer, U.; Rosner, E.; Amberg, A., Biotransformation of MTBE, ETBE, and TAME after inhalation or ingestion in rats and humans. *Res Rep Health Eff Inst* **2001**, (102), 29-71; discussion 95-109.
23. Zeiger, E.; Anderson, B.; Haworth, S.; Lawlor, T.; Mortelmans, K., Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen* **1992**, 19 Suppl 21, 2-141.
24. Medinsky, M. A.; Wolf, D. C.; Cattley, R. C.; Wong, B.; Janszen, D. B.; Farris, G. M.; Wright, G. A.; Bond, J. A., Effects of a thirteen-week inhalation exposure to ethyl tertiary butyl ether on fischer-344 rats and CD-1 mice. *Toxicol Sci* **1999**, 51, (1), 108-18.
25. Newhook, R.; Meek, M. E.; Caldbick, D. *Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 46: Carbon disulfide*; World Health Organization (WHO): Geneva, 2002.
26. Le, J. Y.; Fu, X. M., Human sperm chromosome analysis--study on human sperm chromosome mutagenesis induced by carbon disulfide. *Biomed Environ Sci* **1996**, 9, (1), 37-40.
27. *Integrated Risk Information System (IRIS)*. U.S. Environmental Protection Agency (EPA).
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> (June 2007).
28. What chemicals are in the sprays?
<http://ashsd.afacwa.org/docs/ChemContents.doc> (September 2007)
29. Vermeire, T.; Stevenson, H.; Peiters, M.N.; Rennen, M.; Slob, W.; Hakkert, B., Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. *Crit Rev Toxicol* **1999**, 29, (5), 439-90.

Notities

Colofoon

Auteurs:	Dr Minne B. Heringa Kiwa Water Research, Nieuwegein
	Dr Peter G. Stoks RIWA Nieuwegein
Uitgever:	Vereniging van Rivierwaterbedrijven RIWA-Rijn
Ontwerp:	Meyson Communicatie, Amsterdam
Druk:	ATP Digitale Media
ISBN:	978-90-6683-128-5

Groenendael 6

3439 LV Nieuwegein

T +31 (0)30 600 90 30

F +31 (0)30 600 90 39

E riwa@riwa.org

W www.riwa.org