

Rapport inzake grenswaarde Selenium en verbindingen

Gezondheidskundig advies van de
Werkgroep van Deskundigen ter
vaststelling van MAC-waarden

Directoraat-Generaal van de Arbeid

000
-AIRA
3/7
ZW



RA 7/89

Rapport inzake grenswaarde Selenium en verbindingen

Gezondheidskundig advies van de
Werkgroep van Deskundigen ter
vaststelling van MAC-waarden

Bibliotheek
Min. van Sociale Zaken
D-G v.d. Arbeid
Pb 69 2270 MA Voorburg

CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Rapport

Rapport inzake grenswaarde selenium en verbindingen: gezondheidkundig advies van de Werkgroep van Deskundigen ter vaststelling van de MAC-waarden. - Voorburg: Directoraat-Generaal van de Arbeid van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. - ([Rapport / Werkgroep van Deskundigen ter vaststelling van MAC-waarden], ISSN 0921-9641; 7/89).

Met lit. opg.

ISBN 90-5307-038-9

SISO 614.3 UDC 331.436+614.87

Trefw.: chemische stoffen; bedrijfsgezondheidszorg.

INHOUD

Pagina

SAMENVATTING

I

1. FYSISCH EN CHEMISCH EIGENSCHAPPEN, VOORKOMEN EN TOEPASSINGEN	1
1.1 Fysische en chemische eigenschappen	1
1.2 Voorkomen	2
1.3 Toepassingen	2
1.4 Voorkomen in het milieu	2
2. MONITORING EN ANALYSE-METHODEN	4
2.1 Environmental monitoring	4
2.2 Biologische monitoring	4
3. GRENSWAARDEN IN NEDERLAND EN IN ANDERE LANDEN	5
4. TOXICOKINETIEK	6
4.1 Opname	6
4.1.1 Opname via inhalatie	6
4.1.2 Orale opname	6
4.1.3 Opname via de huid	7
4.2 Distributie	8
4.3 Metabolisme	8
4.4 Uitscheiding	9
4.5 Biologische halfwaardetijden	10
4.6 Biologische monitoring	10
4.7 Samenvatting van de toxicokinetiek	10
5. EFFECTEN	11
5.1 Seleen-deficiëntie	11
5.2 Toxiciteit	11
5.2.1 Experimenten bij dieren	11
5.2.1.1 Acute effecten	11
5.2.1.2 Effecten als gevolg van langdurige expositie	12
5.2.1.3 Interactie met andere metalen	14
5.2.2 Effecten bij de mens	14
5.2.3 Genotoxiciteit, carcinogeniteit en teratogeniteit	18
5.2.3.1 Genotoxiciteit en de beschermende werking van seleniumverbindingen tegen genotoxiciteit	18
5.2.3.2 Carcinogeniteit	20
5.2.3.2.1 Carcinogeniteit bij dieren	20
5.2.3.2.2 Carcinogeniteit bij de mens	22

5.2.3.3 Effecten op de reproductie en teratogene effecten	23
6. RISICO-GROEPEN	23
7. GEWENST ONDERZOEK	23
8. DISCUSSIE	23
9. ADVIESWAARDEVOORSTEL	28
10. LITERATUUR	29
BIJLAGEN	36

VOORWOORD

De hoeveelheid literatuur over selenium is enorm. De keuze voor het al dan niet opnemen van een publikatie is gebaseerd op het doel van deze studie nl. de onderbouwing van een voorstel voor een MAC-waarde. Daarom zullen een aantal onderwerpen niet of slechts summier aan bod komen, bv de rol van selenium bij intoxicatie met metalen (lood, kwik, cadmium) en arseen, met nitriet, aflatoxine, benzeen, cyaniden, paraquat en hepatotoxische verbindingen.

De volgende overzichtsliteratuur werd als uitgangspunt gehanteerd:

Dalderup L.M. en Klein Obbink H.J.: Selenium en Seleniumverbindingen. Voeding-40, no. 6, 260-274, 1979.

WHO, Environmental Health Criteria: Selenium. Geneva 1984.

Jong de P.H., T.M. Pal en G. Postma: Selenium en seleniumverbindingen. Wageningen, Vakgroep Toxicologie, 1984.

Shamberger, R.J.: The genotoxicity of selenium. Mutation Research, 154 (1985) 29-48.

SAMENVATTING

1. FYSISCHE EN CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

CAS-nr.	:
Formule	: Se
Atoomgewicht	: 78,96
Smeltpunt	
metallisch	: 217°C
rood (monoklien)	: 170-180°C
rood (amorf)	: 60-80°C
Kookpunt	: 685°C
Oplosbaarheid	: onoplosbaar in water en ethanol; oplosbaar in H ₂ SO ₄

Voor een aantal Se-verbindingen: zie tabel I.

2. MONITORING

Diverse methoden zijn beschreven voor het meten van Se in de omgevingslucht. De detectiegrens is ongeveer 0,002 µg/ml.

Door NIOSH is een methode beschreven met een detectiegrens van 0,005 mg Se/m³.

Biologische monitoring vindt plaats via meting van Se in bloed of urine.

3. GRENSWAARDEN

De huidige grenswaarde van Se in Nederland bedraagt 0,2 mg/m³. Dit geldt eveneens voor de diverse selenium-verbindingen met uitzondering van seleenhexafluoride (0,4 mg/m³). De ACGIH hanteert voor Se en alle verbindingen 0,2 mg/m³.

In West Duitsland geldt voor seleenwaterstof een grenswaarde van 0,2 mg/m³ en voor de overige verbindingen 0,1 mg/m³ (alles berekend op Se).

4. TOXICOKINETIEK

Er zijn geen gegevens voorhanden om de pulmonale resorptie vast te stellen. Verwacht wordt dat deze hoog zal zijn.

Indien geen beroepsmatige blootstelling plaats heeft wordt selenium vooral opgenomen met voedsel. Het wordt voornamelijk opgeslagen in de lever en

nieren, maar ook in de pancreas, milt en haren. Se is een essentieel element. Het wordt o.a. ingebouwd in het enzym glutathionperoxidase. Het seleengehalte van het bloed van niet-geëxponeerden varieert sterk van land tot land, afhankelijk van het gehalte van de bodem. In Nederland is bij volwassenen gevonden $0,106 \pm 0,02$ mg/l. Se wordt gemetaboliseerd tot H_2Se en $(CH_3)_2Se$, dat met de uitademingslucht wordt uitgescheiden en tot $(CH_3)_3Se^+$ dat met de urine wordt uitgescheiden. Gegevens over concentraties in bloed of urine als afhankelijke van de inhalatoire beroepsexpositie en bovendien afhankelijk van de opname via voedsel zoals die in Nederland voorkomt, zijn niet voorhanden.

5. EFFECTEN

Se behoort tot de zgn. spore-elementen.

Het is een essentieel element: het kan niet gemist worden. Aan de andere kant kan een teveel aan Se een sterk nadelige werking hebben.

Voor Nederland wordt verondersteld dat eerder te weinig dan teveel aan Se wordt opgenomen.

Het meeste onderzoek is uitgevoerd met natrium-seleniet.

De acute vergiftigingsverschijnselen bij dieren zijn: onrust, braken, diarree. Daarna somnolentie, ademhalingsmoeilijkheden, tetanische krampen in de spieren. Pathologisch: leverstuwung, nierstuwung, endocarditis, myocarditis en puntbloedingen van het epicard. Inhalatoire blootstelling kan leiden tot interstitiële pneumonitis en longoedeem.

Bij langdurige blootstelling treden bij paarden en koeien gewichtsverlies, haarverlies, hoefmalformaties en gewichtsaandoeningen op.

Bij acute inhalatoire exposities bij mensen werden vooral irritatie en longoedeem waargenomen.

Bij chronische expositie daarnaast: buikpijn, braken, nervositeit, lever- en nieraandoeningen, arthritis, misvormde nagels, asthemie, onregelmatige menstruatie en porphyrinurie.

Volgens IARC zijn er geen aanwijzingen voor een carcinogene werking bij de mens.

6. ADVIESWAARDE

De advieswaarde is gebaseerd op het voorkomen van longaandoeningen. Daar de gegevens van mensen zeer fragmentarisch zijn, zijn gegevens van proefdier-experimenten onontbeerlijk. 4-5 mg Se/kg dieet/dag vormt bij dieren onge-

veer de grens waarbij toxiciteit optreedt, hoewel andere omgevingsfactoren (mineraal status) hierop van invloed zijn.

Voorgesteld wordt een grenswaarde van:

H_2Se	0,025 ppm E	=	$0,1 \text{ mg/m}^3$	tgg 8 u
SeF_6	0,025 ppm	=	$0,2 \text{ mg/m}^3$	tgg 8 u
Se en overige verbindingen			$0,1 \text{ mg/m}^3$	tgg 8 u gemeten als Se

1. FYSISCHE EN CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN, VOORKOMEN EN TOEPASSEN

1.1 Fysische en chemische eigenschappen

Elementair selenium (Se) heeft de volgende eigenschappen:

Vorm	: er bestaan drie allotrope vormen van selenium nl.:
	- grijs (metallisch) selenium (hexagonaal);
	- rood selenium (monoklien)
	- rood amorf selenium
Valenties	: -2, +4 of +6
Atoomgewicht	: 78,96
Smeltpunt	
grijs	: 217°C
rood (monoklien)	: 170-180°C
rood (amorf)	: 60-80°C
Kookpunt (1 bar)	: 684,8°C
Dampspanning (429°C)	: 10 mm Hg
Dichtheid (hexagonaal)	: 4,81
(monoklien)	: 4,5
(amorf)	: 4,26
Oplosbaarheid (hexagonaal)	: onoplosbaar in water en ethanol, oplosbaar in H ₂ SO ₄

Een overzicht van de eigenschappen der verbindingen is weergegeven in tabel I (bijlage, bldz. 39).

1.2 Voorkomen

Selenium komt wijd verspreid over de gehele wereld voor, zowel in water, de bodem, planten, dieren en voedings- en genotmiddelen. Delen van Noord-Amerika, Canada, Engeland en West-Duitsland hebben een relatief selenium-rijke bodem. Nederland behoort op dit punt tot de se-armere landen. Selenium kan door industriële activiteiten in de buitenlucht terecht komen. De bij verbranding van steenkool ontstane vliegashoudende stof kan grote hoeveelheden selenium bevatten (De Jong et al., 1977). Het selenium-gehalte van planten kan sterk variëren, afhankelijk van het selenium-gehalte van de bodem.

1.3 Toepassingen

Selenium en/of selenium-verbindingen worden gebruikt:

- bij de productie van elektroden, fotocellen, halfgeleiders en gelijkrichters
- als kleurstof in de glasindustrie
- bij het vulcaniseren van rubber
- als katalysator in chemische processen
- in fotografische baden
- in de staalindustrie
- in verven en kleurstoffen, in fotocopieer-apparatuur en sommige accu's.

Seleenhexafluoride (SeF_6) wordt gebruikt voor de productie van isolatiemateriaal voor elektrische apparatuur.

Diverse seleniumverbindingen worden gebruikt in oplosmiddelen, als weekmakers en bij het onbrandbaar maken van kleding.

1.4 Voorkomen in het milieu

Bij de algehele bevolking levert het voedsel de grootste bijdrage aan de dagelijkse opname (Woolrich, 1973).

Alleen eiwit-bevattende voedingsmiddelen zijn seleenleveranciers. In voedingsmiddelen van dierlijke aard zullen naast selenomethionine (de vorm waarin Se in graan en vis voorkomt) en selenocystine ook complexe verbindingen van Se met metalen (Hg, Cd, etc.), gebonden aan SH-groepen van eiwitten voorkomen en worden opgenomen.

De Se-concentratie in de voeding is afhankelijk van de oorsprong van het voedingsmiddel en de verwerking ervan. Voedsel afkomstig uit seleenrijke gebieden, zoals b.v. Venezuela, bevat meer Se dan voedsel uit seleenarme

gebieden, zoals b.v. Scandinavië. De seleenrijke voedingsmiddelen zijn vooral vis en volkoren produkten.

Bij een onderzoek van Vaessen et al. (1978) naar het selenium-gehalte van 100 24-uursvoedingen in Nederland bleek dat gemiddeld 52 mg selenium per dag werd opgenomen (omgerekend naar een 2700 cal. voeding, zoals aanbevolen in de voedingsmiddelentabellen, is dit 77 mg per dag). Overigens staat ter discussie of de gegevens representatief zijn voor de nederlandse situatie. In andere landen is gevonden: USA 132 mg per dag (Morris en Levander, 1970), Canada 169 mg (Thompson et al., 1975), Japan 88 mg (Sakurai en Tsuchiya, 1975), Engeland 60 mg (Thorn et al., 1978) en Venezuela 326 mg (Mondragon en Jaffé, 1976).

In de V.S. heeft de Food and Nutrition Board (1980) voorgesteld om als adequate en veilige dagelijkse opname van selenium met het voedsel 0,05 mg als minimum en 0,2 mg als maximum aan te houden.

2. MONITORING EN ANALYSE-METHODEN

2.1 Environmental monitoring

De monsternamen van selenium en -verbindingen zijn afhankelijk van de fysische eigenschappen van de verbinding. Wanneer het een vaste stof betreft kan gebruik worden gemaakt van membraanfilters. Na destructie van het monster vindt analyse plaats door middel van atomaire absorptie spectrometrie (AAS). In tabel 2 is een overzicht gegeven van een aantal analyse technieken met de daarbij behorende detectiegrenzen.

Tabel 2. Analyse-methoden.

<u>Toegepaste methode</u>	<u>Detectiegrenzen</u>	<u>Auteur(s)</u>
Fluorimetrie	0,1 μg	Schroeder et al., 1970
Gaschromatografie	0,01 μg	Young, Christian, 1973
Vloeistofchromatografie (HPLC)	0,5 $\mu\text{g/ml}$	Wheeler, Lott, 1974
Röntgenfluorescentie	1 $\mu\text{g/mg}$	Shendrikar, 1974
Neutronenactivering	0,005 μg	ibid.
Polarografie	0,01 $\mu\text{g/ml}$	ibid.
AAS vlam	0,5 $\mu\text{g/ml}$	ibid.
"sample boat"	0,01 μg	ibid.
AAS vlamloos		
grafiëtbuis	0,002 $\mu\text{g/ml}$	Schaller et al., 1977
hydride methode	0,003 $\mu\text{g/ml}$	ibid.

Door NIOSH (1984) is een methode beschreven waarbij gebruik wordt gemaakt van atomaire emissie spectroscopie. Voor een luchtmonster van 500 l bedraagt het bereik 0,005 tot 2,0 mg Se/m³.

2.2 Biologische monitoring (zie tabel 2)

Voor biologische monitoring zijn vooral fluorimetrie en neutronenactivering geschikt. De eerste methode is erg bewerkelijk, de tweede vraagt een neutronenbron. Thans zijn er echter ook gaschromatografische methoden (Meyer et al., 1976) en atoomabsorptiespectrometrie (AAS) beschikbaar. De eerste methode is bijzonder geschikt, mits de apparatuur voorzien is van een "electron capture detector". Polarografie en röntgen fluorescentie zijn nog nauwelijks gebruikt (Olsen et al., 1973).

3. GRENSWAARDEN IN NEDERLAND EN IN ANDERE LANDEN

land	verbinding	jaar	concentratie		tijdsrel.	literatuur- bron
			mg/m ³	ppm		
Nederland	seleen en se- leenverbindingen	1989	0,2		tgg 8u.	Nat.MAC- lijst, 1989
,,	seleenhexaflu- oride	1989	0,4	0,05	tgg "	,,
,,	seleenwaterstof	1989	0,2	0,05	tgg "	,,
West- Duitsland	seleenverbindingen	1988	0,1		tgg "	DFG, 1988
,,	seleenwaterstof	1988	0,2	0,05	tgg "	,,
VS(ACGIH)	seleen en seleen verbindingen	1988	0,2		tgg "	ACGIH, 1988/ 1989
,,	seleniumhexaflu- oride	1988	0,2	0,05	tgg "	,,
USSR	seleen (amorf)	1986	2		tgg "	Cat. Not. Doc., 1986
,,	seleendioxide	1986	0,1		tgg "	,,

4. TOXICOKINETIEK

4.1 Opname

4.1.1 Opname via inhalatie

In industriële situaties zullen werkers blootgesteld zijn aan selenium-bevattende damp en selenium-bevattende stofdeeltjes. De stofdeeltjes zullen wat diameter betreft een grote spreiding vertonen waardoor de depositie sterk kan verschillen (ICRP, 1966).

Er zijn geen bruikbare gegevens voorhanden omtrent de resorptie van gas-vormige en deeltjes-vormige geïnhaleerde Se-verbindingen. Wel is de WGD van mening dat op grond van de gegevens over orale opname verwacht mag worden dat de pulmonale resorptie hoog zal zijn.

4.1.2 Orale opname

Bij proeven met vrouwelijke vrijwilligers zijn de volgende resultaten verkregen ten aanzien van de resorptie na ingestie van selenium-houdende verbindingen:

<u>dosis</u>	<u>proefpersonen</u>	<u>resorptie</u>	<u>referentie</u>
0,001 mg Se (seleniet)	♀ (3)	64-70%	Thomson en Stewart (1974)
0,002 mg Se (seleno-methi- online)	♀ (4)	96%	Griffiths et al. (1976)
1 mg Se (seleniet)	♀ (4)	93%	Thomson (1974)
1 mg Se(in opl; seleno-methi- online)	♀ (1)	97%	Thomson et al. (1978)
1 mg Se (vast; seleniet)	♀ (4)	60%	Thomson (1974)
1 mg Se (per dag, gedurende 5 dagen; in opl; seleniet)	♀ (1)	59%	Thomson et al. (1978)

<u>dosis</u>	<u>proefpersonen</u>	<u>resorptie</u>	<u>referentie</u>
0,1 mg Se (per dag, gedurende 4 weken; in opl; selenomethi- online)	♀ (1)	75%	Robinson et al. (1978)
0,1 mg Se (per dag, gedurende 4 weken; sele- niet)	♀ (1)	48%	Robinson et al. (1978)
0,065 mg Se/dag gedurende 4 weken (makreel) normale dieet	♀ (1)	66%	„ „
	♀ (4)	79%	Stewart et al. (1978)

Weissman et al. (1982) vonden bij Beagle honden dat respectievelijk 96% en 73% van respectievelijk selenigzuur en elementair selenium wordt geresorbeerd in het maagdarmkanaal na orale toediening.

Schrauzer en White (1978) dienden aan 4 proefpersonen gedurende 6 weken 0,15 mg Se per dag toe, in de vorm van seleenrijke gist (verbinding niet vermeld). De 4 proefpersonen namen met hun voeding reeds 0,125 mg per dag op. De concentratie van selenium in totaal bloed steeg van gemiddeld 0,15 mg/l naar gemiddeld 0,21 mg/l bloed.

Tabel 3 (bijlage) geeft een overzicht van concentraties in bloed (van gezonde personen die niet beroepsmatig aan selenium blootstonden) gerangschikt naar lokatie. De lage waarden die zijn gevonden in o.a. Nieuw Zeeland en Italië hoeven geen verwondering te wekken als wordt bedacht dat in beide landen de grond extreem seleen-arm is. Er is weinig bekend over het seleen-in-bloed van werkers met selenium. Schaller et al. (1977) vonden bij 16 overigens gezonde, aan seleen blootgestelde, werkers 0,113 mg/l plasma tegen 0,079 mg/l bij een controle-groep.

4.1.3 Opname via de huid

Bij applicatie van 0,1 M Na seleniet op de huid van ratten werd binnen 1 uur 10% geresorbeerd (Dutkiewicz et al, 1972). Seleniumoxychloride wordt bij konijnen geresorbeerd door de huid: LD50 dermaal <10 mg/kg. (Dudley, 1938). De gegevens op dit gebied zijn derhalve schaars.

4.2 Distributie

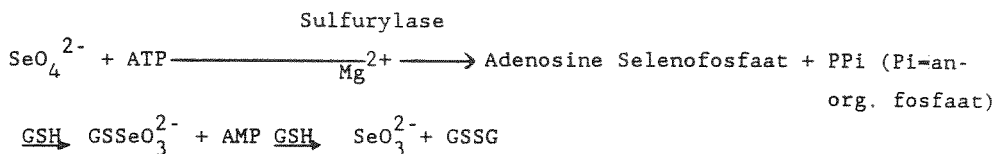
Selenium wordt in het bloed gebonden aan plasma-eiwitten (Sandholm, 1975). Selenium wordt bij de mens vooral gestapeld in de lever, de pancreas en in de nieren (WHO, 1984). Een deel van het selenium is terug te vinden in haar (Rossi et al, 1976). Selenmethionine kan de placenta passeren. 14 Zwangere vrouwen kregen ^{75}Se -methionine i.v. toegediend. ^{75}Se kon worden aangetoond in de placenta, in het bloed van de navelstreng en in het bloed van de foetus (Jandial et al, 1976).

4.3 Metabolisme

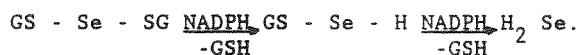
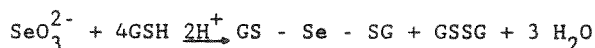
Bij het metabolisme van selenium-verbindingen zijn de volgende reacties van belang (Mushak, 1983; Diplock, 1976):

a) reductie en methylering:

Selenaat:



Seleniet:



Waterstof-selenide wordt omgezet in gemethyleerde selenium-verbindingen (di- en trimethylselenide) d.m.v. methyltransferases, aanwezig in cytosol van lever en nier en (minder actief) in de microsomale fractie van de lever.

Bij een toenemend aanbod van selenium schiet de vorming van trimethylselenium te kort en wordt in toenemende mate dimethylselenium gevormd. Onbekend is of elementair selenium bij de resorptie als zodanig diffundeert of dat voor de resorptie eerst oxydatie dan wel reductie vereist is (Mushak, 1983).

b) incorporatie in eiwitten zoals in een enzym als glutathion-peroxidase en

in selenotrisulfides, bv in dentine en keratine. Seleen is dan ook noodzakelijk voor het goed functioneren van glutathion-peroxidase.

Een gedeelte van het seleen bindt aan metalen onder vorming van metaal-seleniden, HgSe , CdSe , PbSe , CuSe , As_2Se_3 en Ag_2Se (Dalderup en Klein Obbink, 1979). Onduidelijk is of de organische seleen-verbindingen, zoals b.v. seleen-methionine, direkt worden ingebouwd in eiwitten dan wel eerst worden omgezet in seleniet (WHO, 1984).

4.4 Uitscheiding

Volgens Mushak (1983) wordt selenium, toegediend in "fysiologische" hoeveelheden, in de vorm van selenaat, seleniet, seleno-methionine en -cystine of in seleen-rijke tarwe, in de urine uitgescheiden als trimethyl-selenide en in de vorm van een onbekende selenium-metaboliët. Bij toenemende expositie aan selenium wordt een toenemende fractie uitgeademd in de vorm van dimethyl-selenide, de stof die bepalend is voor de knoflookgeur. Evenals de seleen-in-bloed waarden vertonen de seleen-in-urine waarden grote verschillen bij niet blootgestelde personen, afhankelijk van het betreffende land (Tabel 4 en 5). Zo vond Thompson (1974) $0,021 \pm 0,009$ mg/l bij 39 personen in Nieuw Zeeland. Kilness (1973) vond 0,02-1 mg/l bij 46 personen in een gebied met seleen-rijke grond. Onbekend is wat de uitscheiding is via de urine bij de bevolking in Nederland.

In een studie die 10 weken duurde werd dagelijks 0,1 mg Se in de vorm van seleniet aan vrijwilligers in Nieuw Zeeland toegediend. Aanvankelijk werd 0,015 mg Se/dag uitgescheiden en na 4 weken werd 0,025 mg Se/dag via de urine uitgescheiden, een hoeveelheid die gedurende de rest van de tijd van de studie niet toenam (Robinson et al., 1978^a).

Palmer et al (1983) lieten 4 vrouwelijke en 4 mannelijke vrijwilligers gedurende een periode van 6 weken 4 verschillende diëten gebruiken. Ieder dieet werd gedurende 5 achtereenvolgende dagen gebruikt. De hoeveelheden selenium waren per dieet bekend en op de 3^e en de 5^e dag werden urine-waarden van selenium bepaald. Afhankelijk van het dieet werd dagelijks gemiddeld respectievelijk 331, 186, 159 en 159 mg Se opgenomen. De uitscheiding in de urine was gemiddeld respectievelijk 0,131, 0,107, 0,091 en 0,103 mg Se/liter. Per dag werd gemiddeld 0,226, 0,164, 0,091 en 0,112 mg Se uitgescheiden. Doordat het hier organisch gebonden selenium betreft kunnen dat de gegevens niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar industriële situaties (Zie verder blz. 18, Glover, 1967).

Met de faeces tenslotte wordt slechts het niet- geresorbeerde gedeelte van

selenium in voedsel uitgescheiden. (Schroeder et al., 1970).

4.5 Biologische halfwaardetijden.

Bij de mens zijn in een aantal gevallen biologische halfwaardetijden bepaald. Voor natriumseleniet wordt opgegeven: lichaam 65 dagen (Cavalieri et al., 1966), spier 100 dagen, lever 50 dagen, nier 32 dagen en serum 28 dagen (Wenzel et al., 1971). Voor selenomethionine wordt opgegeven voor het gehele lichaam resp. 70 dagen (Lathrop et al., 1972) en 200 dagen (Johnson, 1977). Deze gegevens wijzen op het optreden van cumulatie.

4.6 Biologische monitoring

Bij niet beroepshalve blootgestelde personen kan selenium in bloed en urine worden aangetoond (zie tabel 3, 4 en 5). De concentraties zijn sterk variërend en o.a. afhankelijk van het gehalte aan selenium in de voeding. De door Glover (1967) voorgestelde biologische grenswaarde voor urine van 0,1 mg/l is gebaseerd op fragmentarische gegevens (bldz. 19). De onderbouwing hiervan wordt onvoldoende geacht. Nader onderzoek is nodig om bloed- en urinewaarden te kunnen interpreteren in termen van gezondheidsrisico's.

4.7 Samenvatting van de toxicokinetiek

Indien geen beroepsmatige blootstelling plaats heeft wordt selenium vooral opgenomen met voedsel. Het wordt voornamelijk opgeslagen in de lever en nieren, maar ook in de pancreas, milt en haren. Se is een essentieel element. Het wordt o.a. ingebouwd in het enzym glutathionperoxidase. Het seleengehalte van het bloed van niet-geëxponeerden varieert sterk van land tot land, afhankelijk van het gehalte van de bodem. In Nederland is bij volwassenen gevonden $0,106 \pm 0,02$ mg/l. Se wordt gemetaboliseerd tot H_2Se en $(CH_3)_2Se$, dat met de uitademingslucht wordt uitgescheiden en tot $(CH_3)_3Se^+$ dat met de urine wordt uitgescheiden. Gegevens over concentraties in bloed of urine als afhankelijke van de inhalatoire beroepsexpositie en bovendien afhankelijk van de opname via voedsel zoals die in Nederland voorkomt, zijn niet voorhanden.

5. EFFECTEN

5.1 Seleen-deficiëntie

Op plaatsen waar vee graast op selenium-arme gronden konden deficiëntieverschijnselen bij dat vee worden aangetoond. Bij lammeren, kalveren en veulens (altijd jonge dieren) uit zich dit in de "white muscle disease" (WMD), een spierdystrofie waarbij de spieren in de hals krijtwitte strepen vertonen. De seleenconcentratie in het bloed bedraagt dan slechts 10-20% van de normale waarde (De Jong et al, 1984). Bij varkens is een cardiomyopathie op te wekken door ze vitamine E- en seleen-deficiënt voer te geven (Van Vleet et al., 1977). Waarschijnlijk door hun gevarieerde voeding zijn van mensen slechts in uitzonderlijke gevallen deficiëntieverschijnselen bekend. In bepaalde delen van China is cardiomyopathie bij de mens, die Keshan's disease wordt genoemd, inheems. Bij enkele groepen kinderen werd aangetoond dat deze ziekte kon worden voorkomen door een suppletie met natriumseleniet van 0,5 mg per week voor 1-5 jarigen en 10 mg per week voor 6-10 jarigen. Bij kinderen die aan de ziekte leden werden lage waarden gevonden voor selenium in bloed.

Er zijn aanwijzingen dat bij seleen-deficiëntie ook de beschermende werking van seleen tegen het ontstaan van bepaalde vormen kanker en tegen het optreden van genotoxische en teratogene effecten verdwijnt (zie 8.2).

5.2 Toxiciteit

5.2.1 Experimenten bij dieren

5.2.1.1 Acute effecten

De verschijnselen van acute seleniumvergiftiging die waargenomen zijn in dierenexperimenten zijn: (knoflookgeur in de uitgeademde lucht) onrust, braken, diarree. Vervolgens treden op somnolentie, ademhalingsmoeilijkheden, opisthotonus, tetanische krampen in de spieren van de extremiteiten, klonische krampen en uiteindelijk treedt de dood in (Dalderup en Klein Obbink, 1979; Glover, 1979). Pathologisch onderzoek vertoont leverstuwung (grotere hoeveelheid bloed per orgaan) met focale necrose, nierstuwung, endocarditis, myocarditis en puntbloedingen van het epicard. (WHO, 1984).

Tabel 6 geeft een overzicht van dierexperimentele gegevens betreffende de acuut dodelijke dosis van een aantal seleniumverbindingen. Voor Na_2SeO_3 is de LD_{50} voor orale toediening enkele mg/kg lichaamsgewicht. De LD_{50} voor

toediening via andere routes is vergelijkbaar of weinig lager. Eveneens kan worden geconcludeerd dat de LD₅₀ voor Na-selenaat, seleno-cysteïne en seleno-methionine vergelijkbaar is met of iets hoger is dan de LD₅₀ van Na-seleniet en wel onafhankelijk van de toedieningsroute. Voor de overige verbindingen is de LD₅₀ hoger.

In tabel 7 zijn de WHO (1984) gegevens weergegeven met betrekking tot de kortdurende inhalatoire exposities van proefdieren.

Tabel 7. Kortdurende inhalatoire exposities van dieren.

Expositie	diersoort	effect	referentie
30-40 mg SeO ₂ /m ³ (8-11ppm) x 4 uur	ratten	overleving >24 uur (alle dieren)	Filatova (1951)
90 mg SeO ₂ /m ³ (24ppm) x 4 uur	„	dood binnen 24 uur	„
30 mg selenium stof/m ³ x 16 uur (gem. mass. med. diam. 1,2 \$m)	ratten, guinese biggetjes, konijnen	interstitiële pneu- monitis; 10% dood	Hall et al. (1951)
20 mg H ₂ Se/m ³ (5,5ppm) x 60 min.	guinese biggetjes	dood binnen 25 dagen	Dudley en Miller (1941)
4 mg SeF ₆ /m ³ (10ppm) x 4 uur	konijn, guinese	dodelijk	Kimmerle (1960)
2 mg SeF ₆ /m ³ (5ppm) x 4 uur	biggetjes, rat, muis	longoedeem	„
0,4 mg SeF ₆ /m ³ (1ppm) x 4 uur		"no grossly obser- vable effects"	„

5.2.1.2 Effecten als gevolg van langdurige expositie

Bij paarden en koeien traden als gevolg van het eten van voedsel met grote hoeveelheden selenium gewichtsverlies, haarverlies, hoefmalformaties en gewrichtsaandoeningen op. Ook werden minder dieren geboren. Voorts zijn levercirrose en anemie waargenomen. De dieren sterven uiteindelijk aan

ondervoeding (Glover, 1979). Het ziektebeeld wordt wel aangeduid met de term "alkali disease". Onduidelijk is of het met "blind staggers" aangeduide ziektebeeld, bij schapen en koeien, een uiting is van acute toxiciteit, dan wel van chronische toxiciteit. Tot het ziektebeeld van de "blind staggers" behoren stoornissen van het centrale zenuwstelsel, loopstoornissen, tonus-verlies en paralyse, voorts visusstoornissen. Respiratoire insufficiëntie leidt uiteindelijk tot de dood (Glover, 1979). Pathologisch onderzoek toont necrose en bloedingen in diverse organen (Dalderup en Klein Obbink, 1979). Andere toxische verbindingen dan selenium hebben waarschijnlijk een rol gespeeld in het laatste ziektebeeld. Cariogene effecten als gevolg van overmatige hoeveelheden in voedsel en drinkwater zijn beschreven bij proefdieren. Het betrof echter steeds jonge dieren, waarbij de tanden aangelegd werden. De concentraties in voedsel en drinkwater die cariogeen waren, zijn vergelijkbaar met de concentraties die ook algemene effecten geven (WHO, 1984).

Dosis-effect-relaties

Inhalatoire expositie

Filatova (1951) exposeerde ratten aan $6-9 \text{ mg SeO}_2/\text{m}^3$ of aan $3-5 \text{ mg SeO}_2/\text{m}^3$ gedurende 6 uur per dag, om de dag, gedurende 1 maand. De ratten werden geëxposeerd aan SeO_2 dat vrij kwam bij de verhitting van Se, d.w.z. dat de expositie aan SeO_2 kwalitatief vergelijkbaar was met de expositie zoals die in de industrie optreedt. De laagste expositie had geen effect op het lichaamsgewicht of het bloedbeeld, maar bij histologisch onderzoek werden degeneratieve veranderingen in de lever en in de renale tubuli, dystrophie van de hartspier en hyperemie en hypertrophie van de pulpa van de milt gezien. Bij expositie aan $6-9 \text{ mg/m}^3$ stierven, op één na, alle ratten na 27 tot 33 dagen.

Orale expositie

Groei-inhibitie is bij ratten aangetoond na expositie aan $4-5 \text{ mg/kg}$ voedsel (Tabel 8) en aan $2 \text{ á } 3 \text{ mg/l}$ drinkwater (Tabel 9) waarbij de groeiremming als toxiciteitscriterium is gebruikt. Het betreft hier Se in de vorm van verschillende verbindingen dan wel niet nader genoemde verbindingen. Volgens de WHO (1984) komen de genoemde concentraties in het voedsel bij laboratorium ratten overeen met $0,2-0,25 \text{ mg/kg}$ lichaamsgewicht per dag. Geconstateerd dient te worden dat m.b.v. meer gevoelige parameters voor sele-

nium-toxiciteit lagere effect-niveau's vastgesteld zouden kunnen worden. Of het bij de toename van het lipofuscine-gehalte van de lever zoals gevonden in het onderzoek van Csallany et al (1984) om een verschijnsel gaat dat op een ernstig effect duidt is vooralsnog onduidelijk. Aangezien het hier een geïsoleerd gegeven betreft, qua expositie verdient het aanbeveling het resultaat met reserve te beschouwen. Voorts dient overwogen te worden dat de tolerantie van dieren voor verschillende selenium exposities ook afhankelijk is van de aanwezigheid in voedsel van andere bestanddelen: Smith en Stohlman (1940) vermeldde dat voor ratten 10ppm Se in het voedsel zeer giftig is indien het dieet 10% eiwit bevat, terwijl een dieet met 20% eiwit nauwelijks toxisch is. De groei-inhibitie bij jonge ratten als gevolg van toediening van Se (10 ppm in het voedsel) neemt geleidelijk af bij toenemende concentraties van sulfaat in het dieet.

5.2.1.3 Interaktie met andere metalen

Interaktie van selenium met andere metalen is bij proefdieren beschreven met o.a. arseen, kwik, cadmium, lood, zilver, bismuth en koper. De interaktie leidt doorgaans tot vermindering van de toxiciteit van selenium en van het andere metaal (Dalderup en Klein Obbink, 1979) (Friberg et al, 1986).

5.2.2 Effecten bij de mens

Acute inhalatoire en dermale exposities

Selenium dioxide

In de industrie zijn acute intoxicatie-verschijnselen beschreven na inhalatie en huidkontakt (Glover, 1970). Expositie aan selenium-dioxide geeft lokale effecten in de long. Het lokale irriterende effect op de long kan na een latente periode van meerdere uren leiden tot longoedeem. Misselijkheid en braken zijn waargenomen en karakteristieke klachten zijn de metaalsmaak in de mond en het optreden van de knoflookgeur. Kontakt met de huid leidt tot dermatitis. Eénmaal gepenetreerd tot onder de nagels geeft het aanleiding tot het optreden van heftige pijn en paronychia. Soms kan na direkt contact een roze verkleuring van de oogleden ontstaan ("rose eye") wat door een aantal auteurs echter als een allergisch verschijnsel wordt gezien (Glover, 1979; Wilber, 1980). Na direct kontakt kan selenium-dioxide passagère cornea-beschadiging veroorzaken.

Waterstof-selenide en seleniumhexafluoride.

Deze stoffen kunnen na inhalatie het slijmvlies van de luchtwegen irriteren en tot longoedeem leiden.

Seleniumoxychloride

Deze stof geeft lokale effecten op de huid. Het is een extreem sterk irritans dat 3^e-graads chemische verbrandingen kan veroorzaken (Glover, 1979).

Acute orale expositie

Als gevolg van expositie aan respectievelijk Na_2SeO_4 en H_2SeO_3 traden een knoflookgeur, hypersalivatie en cyanose op. Bij obductie in een geval van fatale H_2SeO_3 -intoxicatie werd oedeem van longen en hersenen waargenomen (Civil, 1978; Carter, 1966).

Chronische exposities

In de literatuur zijn diverse gevallen van beroepsmatige Se-intoxicatie beschreven met als symptomen nasopharynx- en bronchusirritatie, knoflookadem, buikpijn, braken, nervositeit, dermatitis, lever- en nieraandoeningen, arthrititis en misvormde nagels, degeneratieve veranderingen van de tanden, asthenie, onregelmatige menstruatie, porfyrinurie. Een aantal van de genoemde symptomen kan echter ook veroorzaakt zijn door acute expositie aan selenium-verbindingen. Het omgekeerde geldt echter ook: "rose-eye" berust mogelijk op een allergisch fenomeen als gevolg van expositie aan seleniumdioxide. Van beroepsmatige blootstelling aan SeO_2 zijn reacties beschreven die zich presenteren als een huiduitslag van het urticariele type (Glover, 1970). Deze uitingvorm past bij een type I overgevoeligheid maar kan ook optreden via een niet-allergisch mechanisme, b.v. via mestceldegranulatie.

Dosis- effect- relaties.

Beroepsexpositie.

Glover (1967, 1970) onderzocht in Engeland, aan de hand van in totaal 1517 urine-monsters, gedurende de periode 1954-1958 de uitscheiding in de urine van selenium bij 200 á 300 werknemers in een fabriek waar gelijkrichters

werden geproduceerd. Eveneens werd bij 793 sollicitanten, de concentratie in de urine bepaald. Routinematige metingen van luchtconcentraties werden niet verricht. Wel werden metingen verricht op de werkplek indien van de betreffende werknemers de urine-concentratie van selenium plotseling toenam. De monsterduur was steeds 1½ uur. De in de publikatie opgesomde concentraties in de lucht hebben betrekking op de periode 1954-1961. Deze afwijkende tijdsperiode is verder niet toegelicht. In totaal zijn 30 metingen van concentraties in de lucht verricht. Het selenium kwam in maximaal 80% voor in de vorm van selenium-dioxide. De volgende resultaten zijn verkregen:

proces	gemiddelde concentratie	gemiddelde concentratie
	Se in de lucht	Se in de urine
	1954-1961 (soms: range)	1954-1958
	(op basis van selectie op urinewaarden)	
"grinding"	3,6 mg/m ³ (1,5-5,2)	0,336 mg/l (spreiding niet
"special proces"	0,87 mg/m ³ (0,0-3,4)	0,123 mg/l opgegeven)
"punching"	0,36 mg/m ³	0,115 mg/l "
"scraping"	0,42 mg/m ³	0,108 mg/l "
"sorting"	0,23 mg/m ³	0,079 mg/l "
"refinery"	0,24 mg/m ³ (0,14-0,35)	0,078 mg/l "
"testing"	0,23 mg/m ³	0,062 mg/l "
"metal spray"	0,04 mg/m ³	0,057 mg/l "
niet bloot-	-	0,034±0,024 mg/l (0,0-150);
gestelde perso-		1,5% > 0,1 mg/l
nen		

Zonder nadere specificatie vermeldt de auteur dat de verlaging van de concentratie in de lucht tot onder de 0,1 mg/m³ in alle gevallen leidt tot een concentratie in de urine die lager is dan 0,1 mg/l. In de publicatie uit 1970 heet het dat als het gemiddelde van de concentratie in de urine bij een aantal werkers boven de 0,1 mg/l kwam de concentratie in de lucht steeds hoger was dan 0,1 mg/m³. Een knoflookgeur werd waargenomen bij de meerderheid van personen die tussen de 0,5 en 1 mg Se/l urine uitscheidten en vermeld wordt dat de knoflookgeur geen betrouwbare parameter is voor de expositie aangezien bij personen die meer dan 0,1 mg/l uitscheiden de knof-

lookgeur afwezig kan zijn. Voorts wordt slechts vermeld dat de werknemers klaagden over metaalsmaak, gebrek aan eetlust, epigastrische pijn en dat een groot aantal werkers huiduitslag vertoont. Ten aanzien van deze effecten zijn geen expositiegegevens vermeld. Op basis van deze gegevens stelt Glover (1967) een biologische advieswaarde voor van 0,1 mgSe/l urine en een advieswaarde voor de concentratie in de lucht van 0,1 mg/m³. Aangezien de publikatie vele tekortkomingen vertoont (alleen de gemiddelden van zeer uiteenlopende luchtconcentraties worden vermeld; beperkt aantal metingen van luchtconcentraties; niet-corresponderende onderzoeksperioden) dient nader onderzoek te worden uitgevoerd.

Expositie van de algehele bevolking.

Yang et al. (1983) vermeldden het optreden van nagelafwijkingen en uitval van haren onder de 248 inwoners van 5 dorpen in de provincie Hubei in de Chinese Volksrepubliek. In de periode 1961-1964 was 50-80% van de inwoners behept met de aandoening. Achteraf werden de verschijnselen aan selenium-intoxicatie geweten. In een meer recente situatie waarin selenosis veel minder voorkwam bleek de geschatte selenium-opname 5 mg/dag te zijn en de concentratie in bloed was gemiddeld 3,2 mg/l.

Yang et al (1983) vermeldden ook het geval van een 62 jarige man die gedurende 2 jaar per dag 1 tablet met 2 mg Na-seleniet slikte (30 µg/kg/dag). De man vertoonde misvormde nagels. Nadat het gebruik van de tabletten was gestaakt verkregen de nagels langzamerhand een normaal aspect. De eerste dag dat geen tabletten meer gebruikt werden was de concentratie van selenium in bloed 0,179 mg/l. Gezien deze lage bloedconcentratie concluderen de auteurs dat bij beoordeling van een eventuele selenium-intoxicatie ook de verbinding waarin het selenium voorkomt moet worden overwogen. Vergelijken met andere bloedconcentraties van gevallen waarin sprake is van toxiciteit, is de vermelde waarde bijzonder laag. Daarmee wordt het gegeven minder betrouwbaar. In het algemeen kan men er niet van uitgaan dat alle seleenverbindingen dezelfde kinetiek en dynamiek hebben.

Jaffe (1979) vergeleek in Venezuela 111 kinderen, woonachtig in een seleniumrijk gebied (Villa Brazual), met 50 kinderen, woonachtig in Caracas, een gebied waar de opname van selenium minder hoog is. Tekenen van dermatitis, haaruitval, en misvormde nagels kwamen meer voor bij kinderen uit het seleen-rijke gebied. De gemiddelde bloed-concentratie van seleen bij de 111 kinderen in het selenium-rijke gebied was 0,813 mg/l. Bij de 50 kinderen in Caracas bleek de gemiddelde concentratie van seleen in bloed 0,355 mg/l te

zijn. In Villa Brazual bleek de gemiddelde concentratie van seleen in de urine 0,657 mg/l te zijn.

Vijf gezinsleden op een ranch in Zuid-Dakota (V.S.) klaagden over duizeligheid, matheid, depressie, emotionele labiliteit, snelle vermoeibaarheid bij inspanning en verminderd concentratie vermogen. (Lemley en Merryman, 1941). Ook was sprake van een verslechterd functioneren van het sensorium. Er was geen sprake van dermatitis. De concentraties van selenium in de urine varieerden van 0,2-0,6 mg/l. De personen werd geadviseerd om de lokale voedingsmiddelen met veel selenium niet te gebruiken. Hoewel de klachten niet typisch zijn voor seleen-intoxicatie zijn de volgende gegevens volgens de auteurs daar wel suggestief voor: de personen woonden in een selenium-rijk gebied, de concentratie in de urine was hoger dan 0,2 mg/liter, verdwijnen van de klachten na gebruik van selenium arm voedsel.

Van twee groepen inwoners van een plattelandsgemeenschap in Colorado (V.S.) bevatte het drinkwater respectievelijk 0,05-0,125 mg/l en 0,001-0,016 mg/l water (Tsongas en Ferguson, 1977). Ten aanzien van 85 gezondheidsparameters vertoonden de 2 groepen van onderzochte personen (samen totaal 86 personen) geen verschillen.

5.2.3 Genotoxiciteit, carcinogeniteit en teratogeniteit.

5.2.3.1 Genotoxiciteit en de beschermende werking van seleniumverbindingen tegen genotoxiciteit.

Shamberger (1985) heeft een overzicht gepubliceerd van de genotoxische effecten van selenium-verbindingen:

A. Effecten op bacteriele systemen

Mutagene effecten

In een aantal proeven met de Ames-test bleek Na-seleniet mutageen en Na-selenaat niet-mutageen en in andere onderzoeken waren de resultaten omgekeerd.

Anti-mutagene effecten

In een groot aantal experimenten met de Ames-test zijn na toevoeging van mutagene stoffen (bijv. PAK) en vervolgens van seleniumverbindingen anti-mutagene effecten gevonden. Dit is onderzocht en geconstateerd voor Na-seleniet, Na-selenaat, selenium-dioxide en selenium-methionine.

B. Effecten op chromosomen van zoogdieren.

Mutagene effecten.

Gekweekte humane leucocyten

Getest zijn H_2SeO_3 , Na_2SeO_3 , SeO_2 en H_2SeO_4 . De 4 verbindingen zijn in

staat om het aantal chromosoomaberraties te doen toenemen. Na_2SeO_3 deed het aantal sisterchromatide-exchanges toenemen.

Gekweekte humane fibroblasten

Na_2SeO_3 , Na_2SeO_4 Na-selenide en seleno-cystine veroorzaakten een ongecontroleerde toename van DNA-synthese. Seleno-methionine en seleno-cystamine veroorzaakten geen ongecontroleerde toename van de DNA-synthese.

Chromosomen van chinese hamsters.

In vivo Na-seleniet, intra-peritoneaal toegediend aan chinese hamsters gaf een toename van het aantal chromosoom-aberraties (o.a. SCE's) indien 3 mg/kg lichaamsgewicht of meer werd toegediend. Toediening van minder dan 3 mg/kg ($3/4$ van de LD_{50}) gaf geen toename van aberraties.

In vitro. Na_2SeO_3 en Na-selenide veroorzaakten een toename van het aantal SCE's. Na_2SeO_4 had geen effect op het aantal SCE's.

Anti-mutagene effecten.

Gekweekte humane leucocyten.

In een aantal testen is gebleken dat het aantal chromosoomaberraties dat optreedt na toediening (in vitro) van een mutagene verbinding, afneemt indien met de toediening van de mutagene stof ook Na_2SeO_3 of seleniumzuur wordt toegediend. Tevens bleek uit een aantal testen dat, indien Na-seleniet in dezelfde dosering alleen werd toegediend, het aantal chromosoom-aberraties juist toenam.

Humane foetale long-fibroblasten.

Bestraling met fluorescerend licht van een celsuspensie van long-fibroblasten doet het aantal chromosoom-aberraties toenemen. Bij het vervolgens toedienen van Na-seleniet neemt het aantal aberraties af.

Cellijnen van chinese hamsters.

Mutagene effecten werden waargenomen bij cellen waaraan, na metabole activatie, dimethylnitrosamine (DMN) was toegevoegd. DMN werd metabool geactiveerd d.m.v. perfusie van geïsoleerde seleen-arme, ratte-lever.

Toediening van selenium deed het aantal aberraties weer afnemen.

Shamberger (1985) concludeerde dat selenium zowel anti-mutagene als mutagene eigenschappen heeft die afhankelijk zijn van de concentratie en de specifieke chemische verbinding. Selenium heeft waarschijnlijk een anti-mutagene werking bij "fysiologische" concentraties in het bloed en een mutagene werking bij hogere dan fysiologische concentraties.

Het probleem is dan om vast te stellen wat "fysiologische" concentraties zijn en op welk niveau mutagene effecten optreden. Voor de mens is niet aangetoond dat opname van grote hoeveelheden selenium tot mutage effecten

leidt. Het gebruik van verschillende mutagene test-systemen kan leiden tot verschillende resultaten en interpretaties. Zo veroorzaakt Na-seleniet bijvoorbeeld wel en Na-selenaat geen DNA-schade in recombinant-deficiente bacterie-stammen terwijl selenaat wel en seleniet geen mutaties veroorzaakt in de Ames-test.

5.2.3.2 Carcinogeniteit

5.2.3.2.1 Carcinogeniteit bij dieren.

Na-seleniet, Na-selenaat, ammonium-natrium-selenide en seleen-rijk graan.

De IARC(1975) en de WHO (1984) hebben de betreffende publicaties (tabel 10) geëvalueerd. In 2 van de 6 onderzoeken werd geen effect gevonden (Harr et al, 1967; Jacobs en Forst, 1981). Bij Schroeder en Mitchener (1972) is de waargenomen toename van tumoren niet significant. Nelson et al (1943) vonden wel een toename van levertumoren maar alleen in cirrhotische levers. Voorts geldt dat het moeilijk is om te onderscheiden tussen niet-maligne hyperplasie en echte carcinomen, zodat de door Nelson et al (1943) beschreven tumoren mogelijk een vorm zijn van leverregeneratie. Schroeder en Mitchener (1971) vonden weliswaar een toename van kwaadaardige tumoren maar niet alle dieren werden histologisch onderzocht en de blootgestelde dieren leefden gemiddeld langer dan de contrôle-dieren. Volgarev en Tscherkes (1967) vonden weliswaar tumoren (5/60) maar gebruikten geen controle-groep en waren in een vervolgonderzoek niet in staat dezelfde resultaten te verkrijgen.

Bis-4-acetamino-phenyl selenium hydroxide.

Seifter et al (1946) exposeerden gedurende 105 dagen witte ratten aan een dieet met 0,05% bis-4-acetamino-phenyl-selenium-dihydroxide; een gehalte dat overeenkomt met 100 á 200 ppm in het voedsel (≈ 10 mg/kg l.w. per dag). Gevonden werden multipale adenomen van de schildklier en adenomateuze hyperplasie van de lever. Er werden echter geen controle-dieren gebruikt. Ook is het mogelijk dat de effecten het gevolg zijn van blootstelling aan de specifieke verbinding en niet zo zeer als gevolg van blootstelling aan selenium op zich. Verbindingen met acetyl-aminofenyl-groepen zijn veelal carcinogeen.

Selenium diethyldithiocarbamaat (sddc).

Twee Groepen van 18 vrouwelijke of 18 mannelijke muizen van 2 stammen (FQ1, FQ2, F01, F02) kregen vanaf hun 7^e dag tot een leeftijd van 28 dagen per maagsonde 10 mg sddc/kg lichaamsgewicht. Vervolgens kregen de dieren tot een leeftijd van 82 weken 26 mg sddc/kg voedsel (≈ 5 mg/kg l.w. per dag). Er werden bij respectievelijk 16/18 mannetjes, 5/17 mannetjes, 6/17 vrouwtjes

en bij 4/17 vrouwtjes tumoren geïnduceerd (Innes et al, 1969) (O.a. hepatomen, long-tumoren en lymfomen). Bij de controle-groepen was het aantal dieren met tumoren als volgt: O: 22/79; 16/90; ♀: 8/87; 7/82). De toename van het aantal dieren met levertumoren en het totaal aantal dieren met tumoren was bij één van de groepen (zowel ♀ als O) significant. Eveneens was het aantal dieren met tumoren verhoogd onder het totaal van de 2 diergroepen. Hierbij dient vermeld te worden dat in een zelfde experiment met blootstelling aan 464 mg Na-bis (2-hydroxyethyl) dithiocarbamaat (Nbdc)/kg lichaamsgewicht en vervolgens aan 112 mg Nbdc/kg voedsel een vergelijkbare incidentie van tumoren optrad; echter toediening van het zout van diethyldithiocarbamaat van telluur (46,4 mg/kg l.w.; 149 mg/kg voedsel $\approx$ 30 mg/kg l.w. per dag) gaf een geringere toename van tumoren. Het zout van dithiocarbamaat van zink (100 mg/kg l.w.; 260 mg/kg voedsel $\approx$ 50 mg/kg l.w. per dag) gaf geen toename van tumoren. Zonder nader onderzoek blijft het onduidelijk of hier het seleen dan wel de specifieke verbinding de oorzaak is van de toegenomen incidentie van tumoren.

Selenium-sulfide (Selsun): een mengsel van vooral selenium monosulfide en selenium-disulfide.

4 Weken oude mannelijke en vrouwelijke Fischer ratten (50 per groep) kregen per maagsonde gedurende 103 weken respectievelijk 3 of 15 mg selenium-sulfide per kg lichaamsgewicht (NCI,1980). Daarnaast was er een controle-groep en een vehicle-controle-groep (0,5% carboxymethylcellulose). In totaal waren er 8 groepen van 50 dieren. Bij de hoog-gedoseerde dieren nam het aantal levertumoren toe (tabel 11). Bij de hoog-gedoseerde ratten werd een toegenomen incidentie waargenomen van focale cellulaire veranderingen in de lever, veranderingen die bij de laag gedoseerde en niet-gedoseerde ratten ook voorkomen. In het overzicht van de WHO (1987) wordt geen gewag gemaakt van levercelschade. Er werden geen andere neoplasma's waargenomen die gerelateerd konden worden aan de expositie van selenium-sulfide.

Een vergelijkbaar protocol als bij de ratten werd gehanteerd bij de expositie van muizen. Alleen werd hierbij respectievelijk 20 en 100 mg selenium-sulfide per kg lichaamsgewicht per maagsonde toegediend. Bij de vrouwtjes met de hoge dosering nam het aantal primaire lever-en longtumoren toe. Bij de mannetjes met de hoge dosering was de toename van genoemde tumoren marginaal (tabel 12). In het overzicht van de WHO (1987) wordt geen gewag gemaakt van levercelschade. Bij deze resultaten dient opgemerkt te worden dat het hier om zeer grote doseringen gaat die op een niet-fysiologische manier worden toegediend. Zodat het de vraag blijft of de resultaten relevant zijn.

Overziet men de gegevens van dierproeven betreffende de carcinogeniteit van selenium dan dient geconcludeerd te worden dat er geen gegronde aanwijzingen zijn dat seleen in de vorm van Na-seleniet, Na-selenaat of voorkomend in granen carcinogeen is. Resultaten van onderzoek met Bis-4-acetaminophenylselenium hydroxide en met selenium diethyldithio-carbamaat geven summiere aanwijzingen dat deze specifieke stoffen carcinogeen kunnen zijn. Ten aanzien van selenium-sulfide kan gesteld worden dat de aanwijzingen voor de carcinogeniteit van de stof in industriële situaties aan kracht zouden winnen indien met een meer fysiologische blootstelling werd geëxperimenteerd.

De WHO (1984) is van mening dat alleen de carcinogeniteit van diethyldithiocarbamaat evenals van selenium-sulfide is aangetoond. Van deze laatste stof is weliswaar alleen per maagsonde de carcinogeniteit aangetoond. Van belang is hierbij te overwegen dat Se bij fysiologische exposities waarschijnlijk niet-genotoxisch is (blz. 22).

Veel experimenteel onderzoek is verricht teneinde meer inzicht te verkrijgen in de vermoede anti-carcinogene eigenschappen van Se en Se-verbindingen. Shamberger (1985) heeft een overzicht gemaakt van dit soort onderzoek. Anti-carcinogene eigenschappen zijn vastgesteld m.b.t. huidtumoren (o.a. veroorzaakt door PAK), leverkanker (veroorzaakt door PAK, nitrosamine, aflatoxine), dikke darmkanker (dimethylhydrazine, azoxymethaan) en borstkanker (geïnduceerd door virussen dan wel door N-methyl-N-nitrosureum of PAK). Gezien de geringe relevantie van de gegevens m.b.t. het doel van het onderhavige rapport wordt het onderwerp niet nader besproken.

5.2.3.2.2 Carcinogeniteit bij de mens.

Glover (1967) (blz. 19) vervolgde gedurende een periode van 26 jaar ongeveer 300 werkers die hadden blootgestaan aan selenium. Er was geen verschil tussen het waargenomen en het verwachte aantal overleden personen als gevolg van kanker noch als gevolg van alle oorzaken samen.

De IARC concludeerde in 1975 dat beschikbare gegevens niet de suggestie wekken ("provide no suggestion") dat selenium carcinogeen is voor de mens. In meer recente publikaties is de IARC niet op die conclusie teruggekomen. Twee prospectieve studies, van Salonen et al (1984) in Finland en van Willett et al (1981) in de V.S., vonden een inverse relatie tussen de selenium-concentratie in serum en het kanker-risico.

5.2.3.3 Effecten op de reproductie en teratogene effecten.

Bij muizen en ratten zijn effecten op de reproductie beschreven als gevolg van expositie aan seleen.

De minimale concentratie in het dieet met een ongewenst effect (geringer aantal jongen) was 3 mg organisch seleen (in granen)/kg dieet ($\approx$ 0,3 mg/kg l.w./dag) (Munsell et al, 1936) en in drinkwater 2,5 á 3 mg (Na-selenaat)/l (Schroeder en Mitchener, 1971^b, Rosenfeld en Beath, 1954). Deze concentraties zijn vergelijkbaar met de concentraties die ook algemene effecten geven. Expositie van zwangere ratten aan 0,75-1,5 mg organisch seleen /kg dieet ($\approx$ 0,1 mg/kg l.w./dag) gaf een toename van het aantal jongen (Munsell et al, 1936). Meldingen van teratogene effecten bij kippen en vee in seleen-rijke gebieden zijn niet gevolgd door betrouwbaar experimenteel onderzoek (Dalderup en Klein Obbink, 1979; Glover, 1979). Ook is een beschermende werking van seleen tegen het optreden van teratogene effecten beschreven (Holmberg en Ferm, 1969). Betrouwbare gegevens omtrent teratogene effecten bij de mens als gevolg van blootstelling aan seleen zijn niet voorhanden (WHO, 1984).

6. RISICOGROEPEN

Daar voor sommige seleniumverbindingen (o.a. H_2Se ; SeF_6) de luchtwegen het doelorgaan zijn bij inhalatoire blootstelling in de werksituatie behoren werknemers met CARA als een risicogroep beschouwd te worden.

7. GEWENST ONDERZOEK

Onderzoek naar de dosis-effekt-relatie in een dosis traject dat relevant is voor de arbeidsomstandigheden. Zo zou uitgezocht kunnen worden bij welke expositie aan seleen in de nederlandse situatie een knoflookgeur in de ademlucht optreedt. De dosis dient bepaald te worden d.m.v. biologische monitoring o.a. via bloed en urine (B.M.).

8. DISCUSSIE

Selenium behoort tot de zgn. spore-elementen. Het is een essentieel element: het kan niet gemist worden in de levende natuur. Aan de andere kant kan een teveel aan selenium een sterk nadelige werking hebben.

Van selenium zijn zowel deficientie-ziekten als intoxicaties bekend bij de mens. Onder de huidige omstandigheden in Nederland wordt verondersteld dat eerder te weinig dan teveel aan selenium wordt opgenomen. Selenium vermindert de toxiciteit van onder meer lood, cadmium, kwik, zilver, thallium, arseen en bismuth. Het gevolg is dat expositie aan deze metalen c.q. dit metalloid ook de behoefte aan selenium vergroot en dat daardoor de toxische drempel verschuift naar hogere waarden. Van selenium is tevens een remming beschreven, van de carcinogene, teratogene en mutagene werking van andere stoffen. In grote hoeveelheden zou selenium carcinogeen zijn volgens sommige onderzoekers. Het is duidelijk geworden dat de gegevens hierover berusten op ratte-proeven waarbij irreeel hoge doses selenium zijn toegediend, terwijl ook op de overige proefvoorwaarden wel wat aan te merken valt. Ook volgens de IARC (1975) zijn er geen gefundeerde aanwijzingen dat Se of seleen-verbindingen carcinogeen zijn.

Een uitzondering dient gemaakt te worden voor bis-4-acetamine-phenyl seleniumhydroxide, seleniumdiethyldithiocarbamaat en voor selenium-sulfide. Hier is waarschijnlijk sprake van een effect van de specifieke verbinding en niet van Se als zodanig. Overigens zouden voor de eerste twee stoffen de resultaten in nieuw onderzoek nog bevestigd moeten worden. Voor wat betreft selenium-sulfide geldt dat het de vraag is of de aangetoonde carcinogeniteit bij hoge concentraties bij proefdieren ook opgaat voor (lagere) industriële exposities.

Het meeste onderzoek t.a.v. de fysiologische werking van selenium en van overdoseringssymptomen is uitgevoerd met natrium-seleniet, via toediening in voeding of drinkwater. Gezien de, hierboven opgesomde, beschermende werking van seleen is het duidelijk dat het vaststellen van de optimale hoeveelheid in te nemen selenium niet los gezien kan worden van de oxidatieve belasting en de metaal-belasting. Voor het vaststellen van de toelaatbare beroepsmatige expositie aan seleen en zijn verbindingen is het nodig de dagelijkse opname via de gebruikelijke voeding mee in aanmerking te nemen. Tenzij locale effecten in de long als gevolg van inhalatie van seleen(-verbindingen) het kritische effect zouden vormen.

Bij krappe voorziening met deze nutriënt geeft additionele expositie aanvankelijk een meer optimale voorziening, pas bij hogere expositie kan een vergiftiging ontstaan. Uiteraard geldt dit voor de niet-aggressieve verbindingen waarbij lokale schade aan slijmvliezen, huid of longweefsel geen rol speelt.

Glover (1967,1970) beschreef "dosis-effect-relaties" voor de industriële

situatie. Expositie aan minder dan $0,1 \text{ mg/m}^3$ (max. $80\% \text{ SeO}_2$) leidt tot een concentratie van minder dan $0,1 \text{ mg Se/l}$ urine. Bij een concentratie van $0,5$ á 1 mg/l in de urine hebben de meeste personen last van knoflookgeur in de uitademingslucht. In de betreffende paragraaf in dit rapport is aangegeven dat aan de gegevens grote onzekerheden kleven. (gering aantal concentratie-metingen van de lucht, niet-corresponderende onderzoeksperiodes).

Tabel 12 (bldz. 29) geeft een overzicht van de resultaten van een aantal epidemiologische onderzoeken onder de algehele bevolking (zie ook tabel 3, bldz. 39).

Wat opvalt is dat de verschillende resultaten niet met elkaar in overeenstemming zijn. Wat betreft de opname van seleen via het voedsel zou volgens één onderzoek de geschatte opname van $0,75 \text{ mg Se}$ per dag niet tot effecten leiden en volgens een ander onderzoek een geschatte opname van $0,325 \text{ mg Se}$ per dag waarschijnlijk wel tot effecten leiden. Bedacht dient te worden dat het hier om geschatte hoeveelheden gaat en dat de overige bestanddelen van het voedsel die wellicht van invloed zijn op het optreden van effecten niet in de onderzoeken zijn betrokken. Opvallend is ook dat bij additionele opname van Na-seleniet met een resulterende concentratie in bloed van $0,18 \text{ mg/l}$ reeds effecten op zouden treden. Een concentratie van $0,18 \text{ mg/l}$ bloed is voor veel landen beschreven zonder dat van die gebieden seleen-intoxicatie is beschreven (tabel 2). Schrauzer en White (1978) vonden bij proefpersonen dat additionele opname via het voedsel van $0,15 \text{ mg Se}$ per dag naast de reeds bestaande opname van $0,125 \text{ mg Se}$ per dag de concentratie in bloed van gemiddeld $0,15 \text{ mg/l}$ doet toenemen tot gem. $0,21 \text{ mg/l}$ bloed. Het is kortom zeer de vraag of de toxicokinetiek en de toxicodynamiek van organische en anorganische Se verbindingen vergelijkbaar zijn. Duidelijk is voorts nog dat de gegevens verkregen van studies over de algehele bevolking niet zonder meer extrapoleerbaar zijn naar de industriële situatie.

Ten aanzien van de waarde van de beschikbare dierexperimentele gegevens voor de vaststelling van de toxiciteit van seleen-verbindingen voor de mens geldt dat interacties tussen selenium en een groot aantal metalen en metalloïden van invloed kunnen zijn op onderzoeksresultaten. Voorts geldt dat experimentele voedingen altijd voorzien zijn van grote hoeveelheden zout mengsels.

Als gevolg van expositie van ratten aan $3-5 \text{ mg SeO}_2/\text{m}^3$, 6 uur per dag gedurende 1 maand (bldz. 16) werden degeneratieve veranderingen van o.a. de lever en de nier waargenomen (Filatova, 1951). De gegevens op basis van orale exposities van proefdieren (tabel 8, 9 en bldz. 16) leidden tot de

conclusie dat een opname met het voedsel of drinkwater van ongeveer 0,2 mg Se per kg lichaamsgewicht per dag leidt tot groeivertraging. Het onderzoek van Czallany et al (1984) bij muizen waarbij expositie aan ongeveer 0,02 mg Se/kg per dag tot een toename van het lipofuscine-gehalte van de lever ("klinische betekenis"?) leidde, diende met reserve beschouwd te worden. 0,2 mg Se per kg lichaamsgewicht komt in de industriële situatie overeen met inhalatie van $0,2 \text{ mg} \times \frac{70 \text{ (kg)}}{8 \text{ (m}^3\text{)}} = 1,75 \text{ mg Se/m}^3$, waarbij ervan wordt

uitgegaan dat 100% van de geïnhalede hoeveelheid wordt geresorbeerd. Bij de bestaande MAC-waarde zijn geen gezondheidseffecten beschreven. Aangezien een stricte no-effect-level niet beschreven is wordt voorgesteld om de oude MAC-waarde, die een factor 10 lager ligt dan de laagst beschreven effect-level, met een factor 2 te onderbieden. De aldus resulterende grenswaarde van $0,1 \text{ mg Se/m}^3$ verschilt van de laagst beschreven effect-level (groeï-inhibitie) ongeveer een factor 20. Voorgesteld wordt om als advieswaarde aan te houden een gemiddelde waarde van $0,1 \text{ mg Se/m}^3$. In de praktijk zal minder dan 100% van de ingeademde hoeveelheid geresorbeerd worden zodat een opname van 0,8 mg per werkdag ($8 \times 0,1 \text{ mg}$) een overschatting zal zijn van de werkelijke opname. 0,8 mg is ongeveer 10 keer zoveel als de dagelijkse orale opname in Nederland en 4 keer zoveel als de in de V.S. voorgestelde maximale orale opname.

Expositie van ratten aan $90\text{-}600 \text{ mg SeO}_2/\text{m}^3$ gedurende 4 uur leidde tot intra-alveolair en perivasculair oedeem. De dieren overleefden langer dan 24 uur een expositie aan $30 \text{ á } 40 \text{ mg SeO}_2/\text{m}^3$. Na een expositie gedurende 8 á 18 dagen aan $10\text{-}30 \text{ mg SeO}_2/\text{m}^3$ vertonen de dieren o.a. longoedeem. Expositie aan $6 \text{ á } 9 \text{ mg SeO}_2/\text{m}^3$ gedurende 6 uur per dag gedurende 30 dagen veroorzaakt geen longoedeem. Expositie aan $0,1 \text{ mg Se (} 0,1375 \text{ mg SeO}_2\text{)}/\text{m}^3$ houdt derhalve t.a.v. de werking op de long een veiligheidsfactor in van ongeveer 40.

Ten aanzien van H_2Se en SeF_6 , stoffen die prikkelend voor de luchtwegen zijn, geldt het volgende: expositie van guinese biggetjes aan 5,5 ppm H_2Se (22 mg/m^3) gedurende 60 minuten leidde binnen 25 dagen tot de dood van alle dieren. Expositie van o.a. ratten aan 1 ppm SeF_6 (8 mg/m^3) gedurende 4 uur leidde tot "no grossly observable effects". Terwijl expositie aan 5 ppm longoedeem tot gevolg had. Gegevens m.b.t. lagere exposities zijn niet voorhanden. De bestaande MAC-waarden voor de genoemde stoffen, respectievelijk $0,05 \text{ ppm}$ ($=0,2 \text{ mg H}_2 \text{ Se/m}^3 = 0,2 \text{ mg Se/m}^3$) en $0,05 \text{ ppm}$ ($=0,4 \text{ mg Se F}_6/\text{m}^3 = 0,2 \text{ mg Se/m}^3$) liggen respectievelijk een factor 100 en 20 lager. Om echter aan de eis te voldoen van de chronische expositie aan Se van maximaal 0,1

Tabel 13. Klinische status, dagelijkse opname, bloed concentraties en urine concentraties volgens onderzoeken onder de algemene bevolking.

Klin.status	Onderzochte Populatie	Dieet (mg/d)	Se in bloed (mg/l)	Se in urine (mg/l)	Referentie
			<u>totaal bloed</u>		
Deficientie	China, gebied met Keshan-ziekte (75 personen)	0,011*	0,021*		Yang et al (1983)
Normaal	Nieuw Zeeland	0,018- 0,026	0,06-0,08		Thompson en Robinson (1980)
	Nederland (108 pers.)	0,08*	0,105* (in serum)		v. Hemmen (1982)
	Verenigde Staten (aanbevolen)	0,05-0,2	0,14-0,25		Schrauzer en White (1978)
	China, seleen rijk gebied (14 personen)	0,75*	0,44*		Yang et al (1983)
Grensgeval?	Venezuela (50 kinderen)	0,325*	0,813*	0,657*	Jaffe et al (1972)
Toxiteit	China, Enshi gebied (72 personen)	5*	3,2*		Yang et al (1983)
	" (10, 62 jaar)	2	0,18		
		(Na-se-leniet)			
	V.S. (5 gezinsleden)			0,2-0,6	Lemley en Merryman (1941)

*:gemiddelde.

mg/m³ dienen de beide MAC-waarden verlaagd te worden tot 0,025 ppm. Ook hierbij is er weer van uitgegaan dat de ingeademde gassen volledig geresorbeerd worden.

Er zijn geen gedegen aanwijzingen dat Se of een seleen-verbinding de huid

zodanig kan passeren dat in praktijk-situaties de bijdrage via huidresorptie aan de opname via inhalatie, onder MAC-waarde condities, meer dan 10% zal zijn van de inhalatoire opname. Voor SeO_2 en seleniumoxychloride geldt voorts dat door de agressiviteit van de stoffen huidcontact met deze stoffen in de regel vermeden zal worden.

De ACGIH (1986) concludeerde dat er geen publikaties zijn over ernstige aandoeningen als gevolg van expositie van Se op de werkplek. Zonder nadere toelichting wordt geconcludeerd dat $0,2 \text{ mg/m}^3$ t.g.g. gemeten als Se voldoende laag is om systemische toxiciteit te voorkomen en irritatie van ogen en luchtwegen te minimaliseren. De grenswaarde voor SeF_6 wordt aan de algemene Se grenswaarde gekoppeld. Slechts terloops wordt vermeld dat Se "verdacht carcinogeen" is.

Volgens de IARC (1975) zijn er geen gefundeerde aanwijzingen dat Se of Se-verbindingen carcinogeen zijn.

Volgens de Task Group van de WHO (1987) is de evaluatie van de IARC (1975) nog steeds valide. Aangezien de gegevens van mensen zeer fragmentarisch zijn, zijn gegevens van dieren onontbeerlijk. 4-5 mg Se/kg dieet/dag vormt bij dieren ongeveer de grens waarbij toxiciteit optreedt, hoewel andere omgevingsfactoren hierop van invloed zijn. De minimale Se behoefte bij verschillende diersoorten is in de orde van 0,02-0,05 mg/kg dieet.

De Task Group onderkende dat bij evaluatie van chronische beroepsmatige expositie aan selenium het dieet -en andere omgevingsfactoren- in de beoordeling betrokken dienen te worden.

9. ADVIESWAARDEVOORSTEL

De WGD adviseert het volgende:

H_2Se	: 0,025 ppm = $0,1 \text{ mg H}_2\text{Se/m}^3$ - tgg 8 u
SeF_6	: 0,025 ppm = $0,2 \text{ mg SeF}_6/\text{m}^3$ - tgg 8 u
Se en overige Se-verbindingen :	$0,1 \text{ mg Se/m}^3$ - tgg 8 u

(als Se) (minus H_2Se en SeF_6).

Voorgesteld wordt aan geen van de verbindingen een H-indicatie toe te kennen.

10. LITERATUUR.

- Allaway, W.H., Kubota, J., Losee, F., Roth, M. (1968). Selenium, molybdenum, and vanadium in human blood. Arch. Environ. Health, 16: 342-348.
- Auer-technikum (1982). Ausgabe 10 Auergesellschaft GmbH. Abt. WuÖ. Berlin.
- Beems, R.B. en Van Beek, L. Short term (6-week) oral toxicity study of selenium in Syrian hamsters. Fd. Chem. Toxicol. 23, (1985), 945-947.
- Beliles, R.P. (1981). Selenium. Uit: Industrial Hygiene and Toxicology Vol. I Ib 3rd edition. Ed: F.A. Patty. Uitg. John Wiley and Sons, New York: 2130-2135.
- Broghamer, W.L., McConnell, K.P. and Blotcky, A.L. (1976). Relationship between serum selenium levels and patients with carcinoma. Cancer, 37: 1384-1388.
- Browning, E. (1961). Toxicity of Industrial Metals, 252, Butterworth, London.
- Carter, R.F. (1966). Med. J. Austr. 525.
- Cavalieri, R.R. et al. (1966). J. Nucl. Med. 7, 197.
- Civil, I.D.S., McDonald, M.J.A. (1978). N.Z. Med. J. 87, 354.
- Chen, S.Y., Collipp, P.J. and Hsu, J.M. (1985). The Effect of Sodium Selenite Toxicity on Tissue Distribution of Zinc, Iron, and Copper in Rats. Biological Trace Element Research., vol. 7, 169-179.
- Csallany, A.S., SU, L.-C., Menken, B.Z. (1984). Effect of selenite, vitamin E, and n,n'-diphenyl-p-phenylenediamine on liver organic solvent-soluble lipofuscin pigments in mice. J. Nutr., 114: 1582-1587.
- Dalderup L.M. en Klein Obbink H.J.: Selenium en Seleniumverbindingen. Voeding-40, no. 6, 260-274, 1979.
- Dickson, R.C., R.H. Tomlinson (1967). Clin. Chim. Acta 16, 311.
- Dinkel, C.A., Miyard, J.A., Whitehead, E.I., Olson, O.E. (1957). Agricultural research at the Reed Ranch substation, Brookings, South Dakota, South Dakota State College of Agriculture and Mechanic Arts, 35 pp (Agricultural Experiment Station Circular No. 135).
- Diplock, A.T. (1976). Metabolic aspects of selenium action and toxicity. CRC Crit. Rev. Toxicol., 4: 271-329.
- Dudley, H.C. (1938). Toxicology of selenium. V. Toxic and vesicant properties of selenium oxychloride. Public Health Rep., 53: 94-98.
- Dudley, H.C., Miller, J.W. (1941). Toxicology of selenium. VI. Effects of subacute exposure to hydrogen selenide. J. ind. Hyg. Toxicol., 23: 470-477.

- Dutkiewicz, T., Dutkiewicz, B., Balcerska, I. (1972). Dynamics of organ and tissue distribution of selenium after intragastric and dermal administration of sodium selenite. *Bromatol. Chem. Toksykol.*, 4: 475-481.
- Elskamp, D.M.W. (1983). Seleen en seleenverbindingen, Medisch Biologisch Laboratorium TNO MBL 1983-20.
- Ermakov, V.V., Kovalsky, V.V. (1974). The biological importance of selenium. Moscow, Nauka Publishing House, 298 pp.
- Filatova, V.S. (1951). On the toxicity of selenium chloride. *Gig Sanit.*, 5: 18-23.
- Fishbein, L. (1973). *Chromatography of Environmental Hazards*, Elsevier, Amsterdam.
- Fishbein, L. (1977). In: "Toxicology Trace Elements", 191.
- Food and nutrition Board (1980): Recommended Dietary Allowances, 9th rev. ed., Washington, DC: National Academy of Sciences.
- Gardiner, M.R. (1962). *Austr. Vet. J.* 38, 387.
- Glover, J.R. (1967). Selenium in human urine: a tentative maximum allowable concentration for industrial and rural populations. *Ann. occup. Hyg.*, 10: 3-14.
- Glover, J.R. (1970). Selenium and its industrial toxicology. *Ind. Med. Surg.*, 39: 50-54.
- Glover, J.R., Levander, O., Parizek, J., Vonk, V. Selenium, chapter 33 in handbook on the Toxicology of metals, ed. by L. Friberg, Elsevier Biomedical Press 1979: 555-577.
- Goodwin, W.J., Lam, H.W., Bradford, K., Marshall, M.V., Griffin, A.C., Geophard, H.J.R. Selenium and glutathion-peroxydase levels in patients with epidermoid carcinoma of the oral uvils and oropharynx. *Cancer* (1983); 51 (1): 110-115.
- Griffiths, N.M., Stewart, R.D.H., Robinson, M.F. (1976). The metabolism of ⁷⁵Se-selenomethionine in four women. *Br. J. Nutr.*, 35: 373-382.
- Hall, R.H. et al. (1951). *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4, 458.
- Halverson, A.W., Palmer, I.S., Guss, P.L. (1966) Toxicity of selenium to post-weanling rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 9: 477-484.
- Harr, J.R., Bone, J.F., Tinsley, I.J., Weswig, P.H., Yamamoto, R.S. (1967). Selenium toxicity in rats. II. Histopathology. In: Muth, O.H., Oldfield, J.E., Weswig, P.H., ed. *Selenium in biomedicine*, Westport, Connecticut, The AVI Publishing Co., Inc, pp. 153-178.
- Hemmen J.J. van (1982). Onderzoek naar de gezondheidsrisico's van beroepsmatige blootstelling in de Verfindustrie Deelrapport C. Klinische Chemie en Hematologie., MBL-TNO. Rijswijk.

- Holmberg, R.E., Ferm, V.H. (1969). Interrelationships of selenium, cadmium, and arsenic in mammalian teratogenesis. Arch. Environ. Health, 18: 873-877.
- I.A.R.C. Monographs: Evaluation of carcinogenic risks in man (1975). 9: 245.
- Innes, J.R.M., Ulland, B.M., Valerio, M.G., Petrucelli, L., Fishbein, L., Hart, E.R., Pallotta, A.J., Bates, R.R., Falk, (1969). Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. J. Natl Cancer Inst., 42: 1101-1114.
- International Commission on Radiological Protection (1966). Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Health Phys. 12, 173-207.
- Jacobs, M. Forst, C. (1981). Toxicological effects of sodium selenite in 5 sprague-Dawley rats. J. Toxicol. Environ. Health, 8: 575-585.
- Jaffe, W.G., Rupheal, M.D., Mondragon, M.C., Cuevas, M.A. (1972a). Clinical and biochemical studies on school children from a seleniferous zone. Arch. Latinoamer. Nutr., 22: 595-611.
- Jaffe, W.G., Mondragon, M.C., Layrisse, M., Ojeda, A. (1972b). Toxicity symptoms in rats fed organic selenium. Arch. Latinoamer. Nutr., 22: 467-481.
- Jaffe, W.G. (1976). Effect of selenium intake in humans and in rats. In: Proceedings of the Symposium on Selenium-Tellurium in the Environment, Pittsburgh, Pennsylvania, Industrial Health Foundation, pp. 188-193.
- Jandial, V. et al. (1976). Eur. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol. 6, 295.
- Johnson, C.A., J.F. Lewin (1976). Anal. Chim. Acta 82, 79.
- Johnson, J.R. (1977). Health Phys. 33, 250.
- Jong, D. de et al. (1977). Bull. Environm. Cont. Toxicol. 18, 442.
- Jong de P.H., T.M. Pal en G. Postma: Selenium en seleniumverbindingen. Wageningen, Vakgroep Toxicologie, 1984.
- Julius, A.D., Davies, M.H., Birt, D.F. (1983). Toxic Effects of Dietary Selenium in the Syrian Hamster. Ann. Nutr. Metab. 27: 296-305.
- Kilness, A.W. (1973). Selenium and public health. S. D. J. Med., 26: 17-19.
- Kilness, A.W., Hochberg, F.H. (1977). Amyotrophic lateral sclerosis in a high selenium environment. J.A.M.A. 237-26: 2843-2844.
- Kimmerle G., Arch. Toxicol. 18, 140 (1960)
- Lathrop, K.A., Johnston, R.E., Blau, M., Rothschild, E.O. (1972). Radiation dose to humans from ⁷⁵Se-L-seleno-methionine. J. Nuclear Med., 13 (suppl. No. 6): 7-30.

- Lemley, R.E. Merryman, M.P. (1941). Selenium poisoning in the human. *Lancet*, 61: 435-438.
- Maag, D.D., Orsborn, J.S., Clopton, J.R. (1960). The effect of sodium selenite on cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 21: 1049-1053.
- Mahan, D.C. and Moxon, A.L. (1984). Effect of inorganic selenium supplementation on selenosis in postweaning swine. *J. Animal Science*, vol. 58, no.5, 1216-1221.
- Medinsky, M.A., Cuddihy, R.G., McClellan, R.O. (1981). Systemic Absorption of Selenious Acid and Elemental Selenium Aerosols in Rats. *J. Tox. Env. Health*, 8: 917-922.
- Meyer, A.E. et al. (1976). *Z. Anal. Chem.* 281, 201.
- Mondragon, M.C., W.G. Jaffé (1976). *Arch. Latinoam.* 26, 343.
- Morris, V.C., O.A. Levander (1970). *J. Nutr.* 100, 1383.
- Munsell, H.E., Devaney, G.M., Kennedy, M.H. (1936). Toxicity of food containing selenium as shown by its effect on the rat, Washington DC, US Department of Agriculture, 25 pp (US Department of Agriculture Technical Bulletin No. 534).
- Mushak, P. (1983). Mammalian Biotransformation Processes Involving Various Toxic Metalloids and Metals. In: *Chemical Toxicology and Clinical Chemistry of Metals*. blz. 227 t/m 245. Ed.: Brown S.S. and Savory J. National Cancer Institute (1980). Bioassay of selenium sulfide for possible carcinogenicity (gavage study), Bethesda, Maryland, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 132 pp (DHHS Publication No. 80-1750).
- Nelson, A.A. Fitzhugh, O.G., Calvery, H.O. (1943). Liver tumors following cirrhosis caused by selenium in rats. *Cancer Res.*, 3: 230-236.
- NIOSH, (1984). *Manual of analytical methods*. Third edition.
- Olson, O.E. et al. (1973). *Methods Biochem. Anal.* 21, 40.
- Palmer, I.S., Olson, O.E., Ketteling, L.M. and Shank, C.E. (1983). Selenium intake and urinary excretion in persons living near a high selenium area. *J. The American Dietetic Assoc.* vol. 82, nr.5, 511-515.
- Robberecht, H.J. en Deelstra, H.A. (1984). Selenium in human urine: concentration levels and medical implications. *Clinica Chimica Acta*, 136, 107-120.
- Robinson, M.F., Godfrey, P.J., Thomson, C.D., Rea, H.M., Van Rij, A.M. (1978a). Blood selenium and glutathione peroxidase activity in normal subjects and in surgical patients with and without cancer in New Zealand. *AM. J. Clin. Nutr.*, 32: 1477-1485.

- Robinson, M.F., Rea, H.M., Friend, G.M., Steward, R.D.H., Snow, P.C., Thomson, C.D. (1978b). On supplementing the selenium intake of New Zealanders. II. Prolonged metabolic experiments with daily supplements of selenomethionine, selenite, and fish. *Br. J. Nutr.*, 39: 589-600.
- Roseveld, I., Beath, O.A. (1954). Effect of selenium on reproduction in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 87: 295-297.
- Roseveld, I., Beath, O.A. (1964). Selenium. Geobotany, biochemistry, toxicity, and nutrition, New York, Academic Press, 411 pp.
- Rossi, L.C., Clemente, G.F., Santaroni, G. (1979). Mercury and selenium distribution in a defined area and in its population. *Arch. Environ. Health*, 31: 160-165.
- Sakurai, H., K. Tsuchiya (1975). *Environm. Physiol. Biochem.* 5, 107.
- Salonen, J.T., Alfthan, G., Huttunen J.K. and Puska, P. (1984). Association between serum selenium and the risk of cancer. *Am. J. Epidemiol.* 120:342-9.
- Sandholm, M. (1975). *Acta Pharmacol. Toxicol.* 36, 321.
- Schaller, K.H., H. Schweiger (1978). *Beckmann Rep.* 78, 15.
- Schrauzer, G.N., White, D.A., Schneider, C.J. (1977). Cancer mortality correlation studies. III. Statistical associations with dietary selenium intakes. *Bioinorg. Chem.*, 7: 23-34.
- Schrauzer G.N., White D.A. Selenium and human nutrition: Dietary intakes and effects on supplementation. *Bioinorg. Chem.* 8:303-318, 1978.
- Schroeder, H.A., Nason, A.P. (1969) *J. Invest. Dermatol.* 53, 71.
- Schroeder, H.A., Mitchener, M. (1971a). Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. *Arch. Environ. Health*, 23: 102-106.
- Schroeder, H.A., Mitchener, M. (1971b). Selenium and tellurium in rats: effect on growth, survival and tumors. *J. Nutr.*, 101: 1531-1540.
- Schroeder, H.A., Mitchener, M. (1972). Selenium and tellutium in mice. Effects on growth, survival, and tumors. *Arch. Environ. Health*, 24: 66-71.
- Schroeder, H.A., Frost, D.V., Balassa, J.J. (1970). Essential trace metals in man: selenium. *J. chron. Dis.*, 23: 227-243.
- Seifter, J., Ehrich, W.E., Hudyma, G., Mueller, G. (1946). Thyroid adenomas in rats receiving selenium. *Science*, 103: 762.
- Shamberger, R.J., Willis, C.E. (1971). Selenium distribution and human cancer mortality. *Crit. Rev. clin. Lab. Sci.*, 2: 211-221.
- Shamberger, R.J., Rukovena, E., Longfield, A.K., Tytko, S.A., Deodhar, S., Willis, C.E. (1973). Antioxidants and cancer. I. Selenium in the blood of normals and cancer patients. *J. Natl Cancer Inst.*, 50: 863-870.

- Shamberger, R.J., Tytko, S.A., Willis, C.E. (1976). Antioxidants and cancer. VI. Selenium and age-adjusted human cancer mortality. Arch. environ. Health, 31: 231-235.
- Shamberger, R.J.: The genotoxicity of selenium. Mutation Research, 154 (1985) 29-48.
- Shendrikar, A.D. (1974). Sci. Tot. Environm. 3, 155.
- Smith, M.I. Stohlman, E.F. (1940). Further observations on the influence of dietary protein on the toxicity of selenium. J. Pharmacol. exp. Therap., 70: 270-278.
- Stewart, R.D.H., Griffiths, N.M., Thomson, C.D., Robinson, M.F. (1978). Quantitative selenium metabolism in normal New Zealand women. Br. J. Nutr., 40: 45-54.
- Thompson, J.N. et al. (1975). J. Nutr. 105, 274.
- Thompson, C.D. (1974). Recovery of large doses of selenium given as sodium selenite with or without vitamin E. N.Z. Med. J., 80: 163-168.
- Thompson, C.D., Stewart, R.H.D. (1974). The metabolism of ⁷⁵Se selenite in young women. Br. J. Nutr., 32: 47-57.
- Thomson, C.D., Burton, C.E., Robinson, M.F. (1978). On supplementing the selenium intake of New Zealanders. I. Short experiments with large doses of selenite or selenomethionine. Br. J. Nutr., 39: 579-587.
- Thorn, J. et al. (1978). Br. J. Nutr. 39, 391.
- Tinsley, I.J., Harr, J.R., Bone, J.F., Weswig, P.H., Yamamoto, R.S. (1967). Selenium toxicity in rats. I. Growth and longevity. In: Muth, O.H., Oldfield, J.E., Westwig, P.H., ed. Selenium in biomedicine, Westport, Connecticut, The AVI Publishing Co., Inc, pp. 141-152.
- Tsongas, T.A., Ferguson, S.W. (1977). Human health effects of selenium in a rural Colorado drinking-water supply. In: Hemphill, D.D., ed. Trace substances in environmental health. XI, Columbia, Missouri, University of Missouri, pp. 30-35.
- Underwood, E.J. (1971). In "Trace Elements in Human and Animal Nutrition", 323, Academic Press, New York.
- Vaessen, H.A.M.G. et al. (1978) RIVrapport no. 20/79.
- Vleet, J.V. et al. (1977). Lab. Invest. 37, 188.
- Volgarev, M.N., Tschérkes, L.A. (1976). Further studies in tissue changes associated with sodium selenate. In: Muth, O.H., Oldfield, J.E., Weswig, P.H., ed., Selenium in biomedicine, Westport, Connecticut, The AVI Publishing Co., Inc, pp. 179-184.
- Weissman, S.H., Cuddihy, R.G., Medinsky, M.A. (1983). Absorption, distribution and retention of inhaled selenious acid and selenium metal aerosols in beagle dogs. Toxicol. Appl. Pharmacol. 67, 331-337.

- Wenzel, M. et al. (1971). Int. J. Appl. Radiat. Isotop. 22, 361.
- Wheeler, G.L., P.F. Lott (1974). Microchem. J. 19, 390.
- WHO, Environmental Health Criteria: Selenium. Geneva 1984.
- Wilber, C.G. (1980). Clin. Toxicol. 17, 171
- Willetts, W.C., Morris, J.S., Pressel, S., Taylor, J.O., Polk, B.F., Stampfer, M.J., Rosner, B., Schneider, K., Hames, C.G. Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. The lancet, 1983, 130-134.
- Woolrich, P.Q., Wang, S., Zhou, R., Sun, S. (1983). Endemic selenium intoxication of humans in China. Am. J. clin. Nutr., 37: 872-881.
- Young, J.W., G.D. Christian (1973). Anal. Chem. Acta 65, 127.

Bijlagen

Tabel 1. Fysische en chemische eigenschappen van enkele seleniumverbindingen (Weast 83/84).

Verbinding	Mol. gewicht	Dichtheid	Smeltpunt °C	Kookpunt °C	Oplosbaar in g/100 ml
Selenium dioxide	110,96	3,95	315-317 subl	-	Water: 38,4 SeO_2
Selenium trioxide	126,96	3,6	118	ontleedt bij 180°	ontleedt in water, oplosbaar in ethanol SeO_3
Natrium seleniet	263,01	-	-	-	oplosbaar in water, onoplosbaar in ethanol $\text{N}_2 \text{SeO}_3$ $5\text{H}_2\text{O}$
Natrium selenaat	188,94	3,21	-	-	water: 84 $\text{Na}_2 \text{SeO}_4$
Selenium waterstof	80,98	gas: 3,66 t.o.v. lucht	-60,4	-41,5	water: 3,77 H_2Se
Selenium oxichloride	165,87	2,42	8,5	176,4	ontleedt in water SeOCl_2
Seleniumzuur	144,97	3,0	58	ontleedt bij 260°	water: 1300 H_2SeO_4
Selenigzuur	128,97	3,0	ontleedt bij 70	-	water: 167 H_2SeO_3
Selenium disulfide	143,09	-	<100	ontleedt	onoplosbaar in water SeS_2
Selenium hexafluoride	192,95	3,25	-39	-34,5	ontleedt SeF_6

Tabel 3. Selenium-concentraties in totaal bloed (deels ontleend aan WHO, 1984) in een aantal landen.

Land of streek	Vermelde waarden (mg Se/l in vol bloed)	Referentie
China, gebied met veel selenium en tevens chronische selenosis	3,2 (1,3-7,5)	Yang et al. (1983)
Venezuela villa Brazual, gebied met veel selenium	0,813	Jaffe et al. (1972a)
Caracas	0,355	
Oekraïne, USSR.	0,442 (SD $\pm$ 0,034)	Suchkov (1971?)
China, gebied met veel selenium, geen meldingen van selenosis	0,44 (0,35-0,58)	Yang et al. (1983)
Groot Brittannië	0,32 (0,26-0,37)	Bowen en Cawse (1963)
V.S.:		Allaway et
Rapid city, South Dakota	0,256 (SD $\pm$ 0,036)	al. (1968)
Lima, Ohio	0,157 (SD $\pm$ 0,032)	
Guatemala	0,23 (SD $\pm$ 0,05)	Burk et al. (1967)
Japan	0,22	Saito et al. (1984)
Canada: Ontario	0,182 (SD $\pm$ 0,036)	Dickson en Tomlinson (1967)
Zweden	0,12 (SD $\pm$ 0,02)	Brune et al. (1966)
Azerbeidzjan USSR	0,11 (SD $\pm$ 0,007)	Abdullaev (1976)
Nederland	0,106 (SD $\pm$ 0,02)	Van Hemmen (1982)
China, gebied met normale hoeveelheid selenium, Peking	0,095 (SD $\pm$ 0,091)	Yang et al. (1983)

Land of streek	Vermelde waarden (mg Se/l in vol bloed)	Referentie
Finland:		
Helsinki	0,081 (SD $\pm$ 0,015)	Westermarck et al. (1977)
Lappeenranta	0,056 (SD $\pm$ 0,017)	Westermarck et al. (1977)
Italië	0,077	Rossi et al, 1976
Nieuw Zeeland	0,068 (SD $\pm$ 0,013)	Griffiths en Thomson (1974)
Egypte	0,068 (0,054-0,079)	Maxia et al. (1972)
China, gebied met weinig selenium, geen Keshanziekte	0,027 (SD $\pm$ 0,009)	Yang et al. (1983)
China, gebied met weinig selenium,wel Keshanziekte.	0,021 (SD $\pm$ 0.010)	Yang et al (1983)

Tabel 4. Concentraties (mg/l) van selenium in urine van gezonde personen
(overgenomen uit Robberecht, 1984).

Country	n	<u>Concentration level</u>		Specifications
		range	mean value $\pm$ SD	
Belgium	1	0,015-0,025 (0,02-0,027)*	-	woman (different moments)
	1	0,025-0,184 (0,037-0,184)*	0,038 (0,09)*	man (different moments)
Canada	30	0,029-0,198 -	0,096 $\pm$ 0,047 (0,125 $\pm$ 0,076)*	men
France	92	0,026-0,047	0,012 $\pm$ 0,008	adults (14-77 years)
FRG	18	0,012-0,06 (0,009-0,023)**	0,023 (0,016 $\pm$ 0,0046)**	-
Gr.Britain	5	0,002-0,011	0,005 $\pm$ 0,002	men
Israël	5	-	0,025	adults
Japan	3	0,035-0,061 (0,033-0,036)**	0,047 $\pm$ 0,02 (0,035 $\pm$ 0,011)**	adults (single-void samples)
	8	0,019-0,248 (0,026-0,24)**	0,099 $\pm$ 0,028 (0,095 $\pm$ 0,012)**	-
	21	(0,02-0,113) (0,027-0,128)**	0,058 $\pm$ 0,026 (0,06 $\pm$ 0,025)**	adults (single-void samples)
	5	0,02-0,14	-	women
	5	0,027-0,114	-	men
	100	0,009-0,0136 (0,0011-0,0139)*	-	

Tabel 4 (vervolg)

Country	n	<u>Concentration level</u>		Specifications
		range	mean value $\pm$ SD	
N.Zealand	3	-	0,0065	-
				boys (5-15 years)
	39	-	0,021 $\pm$ 0,009 (0,017 $\pm$ 0,01)*	South Otago
	31	-	0,03 $\pm$ 0,008 (0,024 $\pm$ 0,012)*	North Canterbury
Scotland	16	-	(0,024 $\pm$ 0,0085)**	-
USA	1	-	0,007	-
	66	-	(0,029 $\pm$ 0,0083)**	children (5-18 years)
	5	-	0,036 $\pm$ 0,0019	Ohio (women)
	6	-	0,053 $\pm$ 0,0039	(men)
	-	-	(0,054 $\pm$ 0,004)*	-
	87	0,001-0,23 (0,013-0,27)*	0,076 0,012*	Colorado
Venezuela	1055	-	0,15 (0,21)** 3,9	children (5-16 years) highest individual level
	111	-	0,22**	children (Caracas)
	50	-	0,64**	children (seleniferous area)
		-	0,1	maximum allowable level

* mg/24h.

** mg/g creatinine.

Tabel 5. Concentraties (mg/l) van selenium in urine bij verhoogde opname van selenium (overgenomen uit Robberecht, 1984).

Country	n	<u>Concentration level</u>		Specifications
		range	mean value $\pm$ SD	
China	17	0,88-6,63	2,68	high selenium area of chronic selenosis
	14	0,04-0,33	0,14	high selenium area without selenosis
	19	-	$0,026 \pm 0,012$	selenium adequate area
	43	-	$0,007 \pm 0,001$	low selenium area with Keshan disease
USA	27	-	$0,044 \pm 0,018$ $(0,069 \pm 0,025)*$	Colorado (non-exposed women)
	22	-	$0,071 \pm 0,044$ $(0,096 \pm 0,035)*$	Colorado (non-exposed men)
	21	-	$0,081 \pm 0,031$ $(0,144 \pm 0,057)*$	Colorado (seleniferous water) - women
	17	-	$0,131 \pm 0,051$ $(0,174 \pm 0,052)*$	Colorado (seleniferous water) - men
	28	0,014-0,338	$0,079 \pm 0,048$	New Mexico (seleniferous water)
	35	0,022-0,203	$0,079 \pm 0,039$	New Mexico (seleniferous water)
	-	-	0,037	Oregon (low caries area)
	-	-	0,075	(high caries area)
	7	0,02-0,09	-	South Dakota, Wyoming (seleniferous area)
	39	0,1-1,0	-	
	4	>1,0	-	

* mg/24h.

** mg/g kreatinine.

Tabel 6. LD50 Seleniumverbindingen (ontleend aan Elskamp, 1983).

<u>Verbinding</u>	<u>Diersoort</u>	<u>Toediening</u>	<u>LD50 (mg/kg)</u>	<u>Auteur(s)</u>
<u>Na₂SeO₃</u>	muis	oraal	48	Henschler, Kirschner, 1969
	rat	oraal	7,0	Cummings, Kimura, 1971
	rat	oraal 0	7,1-7,8	Pletnikova, 1970
	rat	oraal 0	10,5-13,2	Pletnikova, 1970
	rat	i.p.	3,0	Franke, Moxon, 1936
	rat	i.v.	3,0	Smith et al., 1937
	cavia	oraal	5,1	Pletnikova, 1970
	konijn	oraal	8,62	Berschneider et al. 1976a
	konijn	oraal	2,25	Pletnikova, 1970
	konijn	oraal	3,0	Smith et al., 1937
	konijn	i.m.	2,53	Berschneider et al. 1976b
	konijn	i.v.	2,2	Berschneider et al. 1977
	konijn	i.v.	1,5	Smith et al., 1937
	kat	s.c.	1,5	Smith et al., 1937
	hond	i.v.	1,0	Heinrich, McCannon, 1957
	hond	s.c.	1,5-2,0	Anderson, Moxon, 1942
	muis	i.m.	4,0	Eencko et al., 1978
	rat	i.v.	7-9,5	Nat. Res. Counc., 1976
<u>Na₂SeO₄</u>	rat	i.v.	3,0	Smith et al., 1937
	rat	i.p.	5,0	Franke, Moxon, 1936
	konijn	i.v.	2-2,5	Smith et al., 1937
	rat	oraal	6700	Cummins, Kimura, 1971
	muis	oraal	142	Cummins, Kimura, 1971
<u>SeS₂</u>	muis	oraal	370	Wilber, 1980
	muis	oraal	3700	Henschler, Kirschner, 1969
	rat	oraal	38	Wilber, 1980
	rat	oraal	138	Cummins, Kimura, 1971
	cavia	s.c.	19	Wilber, 1980
<u>SeCl₂</u>	konijn	s.c.	4,0	Wilber, 1980
<u>SeO₂</u>	konijn	s.c.	7,0	Wilber, 1980
<u>SeOCl₂</u>	konijn	percut.	<10,0	Dudley, 1938
<u>H₂Se</u>	cavia	inhal.	20 mg/m ³	Dudley, Miller, 1941
			x 1 u.	
			(LC50)	
<u>(CH₃)₂Se</u>	muis	i.p.	1800	McConnell, Portman, 1952
	rat	i.p.	2200	McConnell, Portman, 1952

Tabel 6 vervolg

<u>Verbinding</u>	<u>Diersoort</u>	<u>Toediening</u>	<u>LD50 (mg/kg)</u>	<u>Auteur(s)</u>
<u>(CH₃)₃SeCl</u>	rat	i.p.	49	Obermeyer et al., 1971
<u>selenocystine</u>	rat	i.p.	4	Klug, 1953
<u>selenohomo-</u> <u>cystine</u>	rat	i.p.	3,5	Klug, 1953
<u>selenocysteïne</u>	rat	i.p.	4,0	Moxon, 1940
<u>selenomethionine</u>	rat	i.p.	4,5	Klug, 1953
<u>selenoureum</u>	rat	oraal	50	Cummins, Kimura, 1971
<u>selenodifenyl</u>	rat	oraal	360	Cummins, Kimura, 1971
<u>diselenodi-</u> <u>propionzuur</u>	rat	i.p.	25-30	Natl. Res. Council, 1976
<u>selenotetra-</u> <u>glutathion</u>	rat	i.p.	6,0	Klug, 1953
<u>2-methyl-</u>	rat	i.v.	500	Piette et al., 1978
<u>selenobenzoezuur</u>	rat	i.p.	1100	Piette et al., 1978
<u>2-acetyl-</u>	rat	i.v.	75	Piette et al., 1978
<u>selenobenzoezuur</u>	rat	i.p.	100	Piette et al., 1978
<u>diselenosali-</u>	rat	i.v.	50	Piette et al., 1978
<u>cylzuur</u>	rat	i.p.	75	Piette et al., 1978

Tabel 8. Effecten bij dieren als gevolg van orale blootstelling (voedsel).

expositie	expositie -duur	diersoort	aantal dieren	effect wel/ omschrijving geen	referentie
20 mg/kg Na- seleniet (~ 1 mg/kg l.w./dag)	6 weken	Syrische goud- hamsters	-	+ stapeling lipofuscine in de lever + levercel- degeneratie	Beems en Van Beek (1985)
10 mg/kg NaSeO ₃ (~ 0,5 mg/kg l.w./dag)	21 dagen	4 weken oude hamsters	10 (50)	+ groeivertra- ging	Julius et al (1983)
10 mg/kg seleno- methionine (~ 0,5 mg/kg l.w./dag)	21 dagen	4 weken oude hamsters	10 (50)	+ groeivertra- ging	Julius et al (1983)
10 mg/kg (~ 1 mg/kg l.w./dag)	6 weken	ratten(50g)	12 0	+ o.a groei- vertraging	Jaffe et al (1972b)
6,4-11,2 mg/kg Na- seleniet (~ 1 mg/kg l.w. dag)	6 weken	ratten(60- 70 g)	8 0	+ o.a. groei- vertraging	Halverson et al (1966)
5 mg/kg Na- seleniet (~ 1 mg/kg l.w./dag)	37 dagen	varkens (4 weken oud)	9	+ groeivertra- ging, alope- cia, hoefde- formaties	Mahan en Moxon (1984)
4,5 mg/kg (~ 0,5 mg/kg l.w./dag)	6 weken	ratten(50g)	12 0	+ AF, SGPT	Jaffe et al (1972b)
2,5 mg/kg Na-seleniet (~ 0,3 mg/kg l.w./dag)	37 dagen	ratten, 4 weken oud	9	- geen groei- vertraging	Mahan en Moxon (1984)

Vervolg tabel 8.

expositie	expositie -duur	diersoort	aantal dieren	effect wel/	omschrijving	referentie
				geen		
1,6-4,8 mg/kg Na-seleniet (~ 0,2-0,5 mg/kg l.w./dag)	6 weken	ratten (60- 70g)	8 0	-	geen groei- vertraging, noch cirrose, splenomegalie of anemie	Halverson et al (1966)
0,5 mg/kg (~ 0,05 mg/kg l.w./dag)	-	ratten	-	±	groeivertra- ging (geen statistische evaluatie)	Tinsley et al (1967)
0,25 mg/kg Na-SeO ₃ (~ 0,012 mg/kg l.w./dag)	21 dagen	4 weken oude hamsters	10 (50)	-	geen groei- vertraging	Julius et al (1983)

Tabel 9. Effecten bij dieren als gevolg van (langdurige) orale blootstelling (drinkwater).

expositie	expositie -duur	diersoort	aantal dieren	effect	referentie
0,1 mg Se/l + 0,05 mg Se/kg voed- sel (Na- seleniet) (~ 0,02 mg/kg l.w./dag)	<9 maan- den	muizen	8/groep	toename lipo- fuscine in lever	Csallany et al (1984)
2 mg/l (Na- seleniet) (~ 0,2 mg/kg l.w./dag)	32 dagen	ratten (70-95gram)	3	groei-vertra- ging	Chen et al (1985)
2 mg/l (Na- seleniet) (~ 0,2 mg/kg l.w./dag)	max. 1014 dagen	ratten (pas ±100 gespeend)		na 58 dagen is 50% v.d. man- netjes dood	Schroeder en Mitchener (1971)
2-3 mg/l (Na-seleniet en selenaat) (~ 0,2 à 0,3 mg/kg l.w./dag)	6 weken	ratten, 0 (pas gespeend)	-	verminderde gewichtstoe- name	Olson en Palmer (1974)
4 mg/l (Na- seleniet (~ 0,4 mg/kg l.w./dag)	64 weken	ratten, 0 (5 weken oud)	30	geringere overleving na 64 weken	Jacobs en Forst (1981a)
4 mg/l (Na- seleniet) (~ 0,4 mg/kg l.w./dag)	64 weken	ratten, 0 (8 weken oud)	30	geen effect	Jacobs en Forst (1981a)

Tabel 10. De carcinogeniteit van selenverbindingen in dierproeven.

expositie	effect	opmerkingen	referentie
gedurende 2 jaar: 5,7,10 mg selenrijk graan /kg voedsel of 10 mg NH ₄ Na Se/kg; totaal 126 dieren; 4 x 18 ratten blootgest.; 18 controle-dieren (- 0,5 à 1 mg/kg l.w./dag)	15 v.d. 53 ratten die 18-24 mnd. overleefden vertoonden levertumoren; 4 :53 hyperplasie	55 v.d. 126 stierven binnen 3 mnd; tumoren traden alleen op in cirrhotische levers; onderscheid tussen niet-maligne-hyperplasie en carcinomen is moeilijk; eiwit arme voeding	Nelson et al (1943)
4,3 mg Na-selenaat/kg voedsel gedurende 14-19 maanden; 60 ratten (- 0,4 mg/kg l.w./dag)	optreden van tumoren bij ratten (5/60)	geen controle groep gebruikt; resultaten konden niet worden aangetoond in een vervolg-proef	Volgarev-Tscherkes (1967)
gedurende 23 maanden: 2-3 mg Na-selenaat/seleniet /1 drinkwater (-4,5 - 7 mg/kg voedsel); oorspronkelijk 100 dieren; uiteindelijk 48 histo- gisch onderzocht; 65 controle- dieren (0,5 mg/kg l.w./dag)	toename van tumoren bij ratten (significant;; 62% tegen 31% bij controles)	22 ^e maand: grote sterfte aan pneumonie; meer bij controle- dieren; geen systematisch on- derzoek van alle dieren; de aan selen geëxponeerde die- ren overleefden gemiddeld lan- ger	Schroeder en Mitchener (1971)
3 mg Na-seleniet/selenaat /1 drinkwater (- 0,3 mg/kg l.w./dag)	geen toename van het aan- tal tumoren bij muizen	er was in 1-5 mg chroom/1 aan het drinkwater toegevoegd	Schroeder en Mitchener (1972)
0,5-2,0 mg selenaat/kg voedsel gedurende 2 jaar (275 ratten) (230 controles) (- 0,05 à 2 mg/kg l.w./dag)	geen toename van het aantal tumoren	er werden geen levertumoren waargenomen	Harr et al (1967)
1-8 mg Na-seleniet/1 drinkwater gedurende 50 weken; 35 muizen (- 0,1-0,8 mg/kg l.w./dag)	er werden geen tumoren waargenomen	(1981)	Jacob en Forst

Tabel 11. (ontleend aan: WHO, 1984)

Effect of selenium sulfide given orally for 103 weeks on the incidence of liver tumors in Fischer F344 rats.

Test group	Sex	Initial number of rats	Selenium sulfide dose	Tumor incidence	
				Hepatocellular carcinoma	Neoplastic nodules
(mg/kg l.w.)					
Untreated control	M	50	0	1/48 (2%)	3/48 (6%)
Vehicle control ^a	M	50	0	0/50 (0%)	1/50 (2%)
Low-dose ^b	M	50	3	0/50 (0%)	0/50 (0%)
High-dose	M	50	15	14/49 (29%)	15/49 (31%)
Untreated control	F	50	0	0/50 (0%)	0/50 (0%)
Vehicle control ^a	F	50	0	0/50 (0%)	1/50 (2%)
Low-dose ^b	F	50	3	0/50 (0%)	0/50 (0%)
High-dose ^b	F	50	15	25/50 (42%)	25/50 (50%)

Adapted from NCI (1980)

^a Received only vehicle for dosing (0.5% aqueous carboxymethylcellulose) 5 days a week by gavage.

^b Received stated dose of selenium sulfide suspended in 0.5% aqueous carboxymethylcellulose 5 days a week by gavage.

Tabel 12. (ontleend aan WHO, 1984)

Effect of selenium sulfide given orally for 103 weeks on the incidence of liver and lung tumors in B6C3F1 mice.

Test group	Sex	Initial number of mice	Selenium sulfide dose	Liver Tumor incidence		Lung tumor incidence	
				Hepatocellular carcinoma	Hepatocellular adenoma	Alveolar/ bronchiolar carcinoma	Alveolar/ bronchiolar adenoma
(mg/kg l.w.)							
Untreated control	M	50	0	17/49 (35%)	3/49 (6%)	1/49 (2%)	8/49 (6%)
Vehicle control ^a	M	50	0	15/50 (30%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	3/50 (6%)
Low-dose ^b	M	50	20	11/50 (22%)	3/50 (6%)	2/50 (4%)	8/50 (16%)
High-dose ^b	M	50	100	23/50 (46%)	0/50 (0%)	2/50 (4%)	12/50 (24%)
Untreated control	F	50	0	2/50 (4%)	1/50 (2%)	0/50 (0%)	2/50 (4%)
Vehicle control ^a	F	50	0	0/49 (0%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)
Low-dose ^b	F	50	20	1/50 (2%)	1/50 (2%)	1/50 (2%)	2/50 (4%)
High-dose ^b	F	50	100	22/49 (45%)	6/49 (12%)	4/49 (8%)	8/49 (16%)

Adapted from NCI (1980).

^a Received only vehicle for dosing (0.5% aqueous carboxymethylcellulose) 5 days a week by gavage.

^b Received stated dose of selenium sulfide suspended in 0.5% aqueous carboxymethylcellulose 5 days a week by gavage.



Uitgave van het Directoraat-Generaal van de Arbeid van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Balen van Andelplein 2, 2273 KH Voorburg.

Overname van de tekst of gedeelten daarvan is uitsluitend toegestaan met vermelding van de bron.

ISBN 90 5307 038 9