

COMMISSION OF THE  
EUROPEAN COMMUNITIES

MINISTERO  
SANITA'

REGIONE  
LOMBARDIA

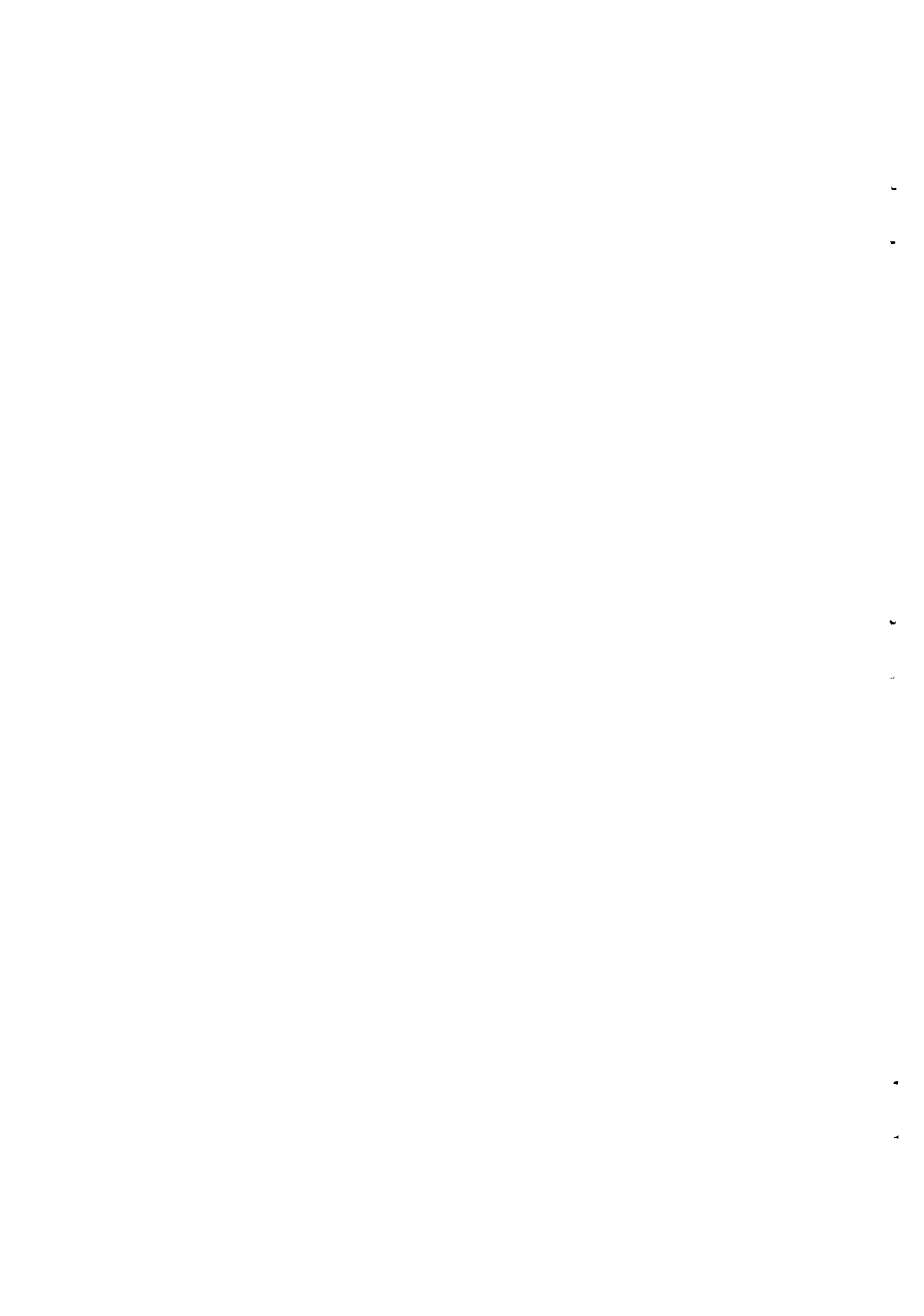
ISTITUTO SUPERIORE  
DI SANITA'

PROCEEDINGS of the  
EXPERT MEETING  
ON THE PROBLEMS RAISED BY TCDD POLLUTION

RESOCONTO della  
RIUNIONE DI ESPERTI  
SUI PROBLEMI DETERMINATI DALL'INQUINAMENTO DA DIOSSINA

Milan

30 September & 1 October 1976



COMMISSION OF THE  
EUROPEAN COMMUNITIES

MINISTERO  
SANITA'

REGIONE  
LOMBARDIA

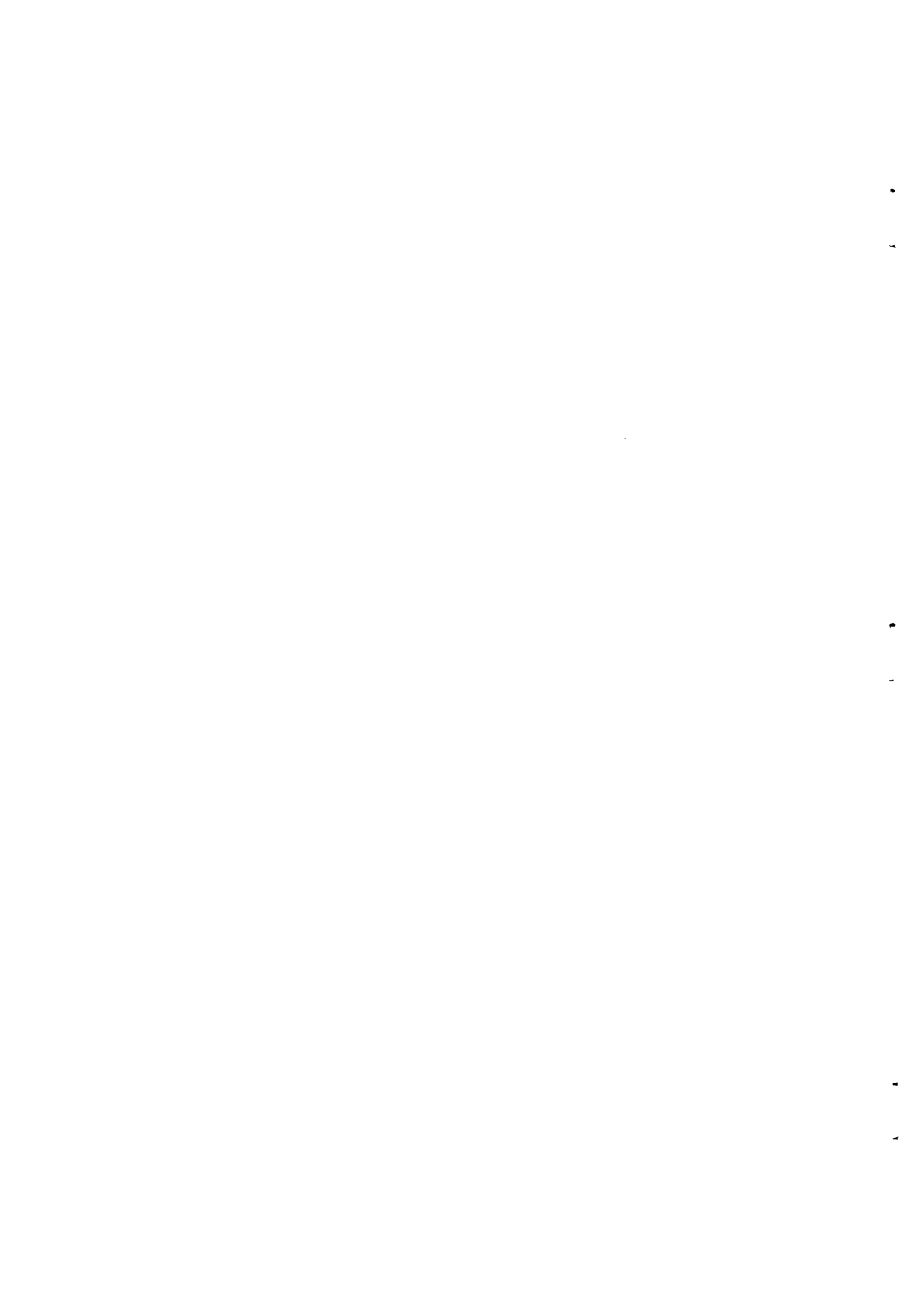
ISTITUTO SUPERIORE  
DI SANITA'

PROCEEDINGS of the  
EXPERT MEETING  
ON THE PROBLEMS RAISED BY TCDD POLLUTION

RESOCONTO della  
RIUNIONE DI ESPERTI  
SUI PROBLEMI DETERMINATI DALL'INQUINAMENTO DA DIOSSINA

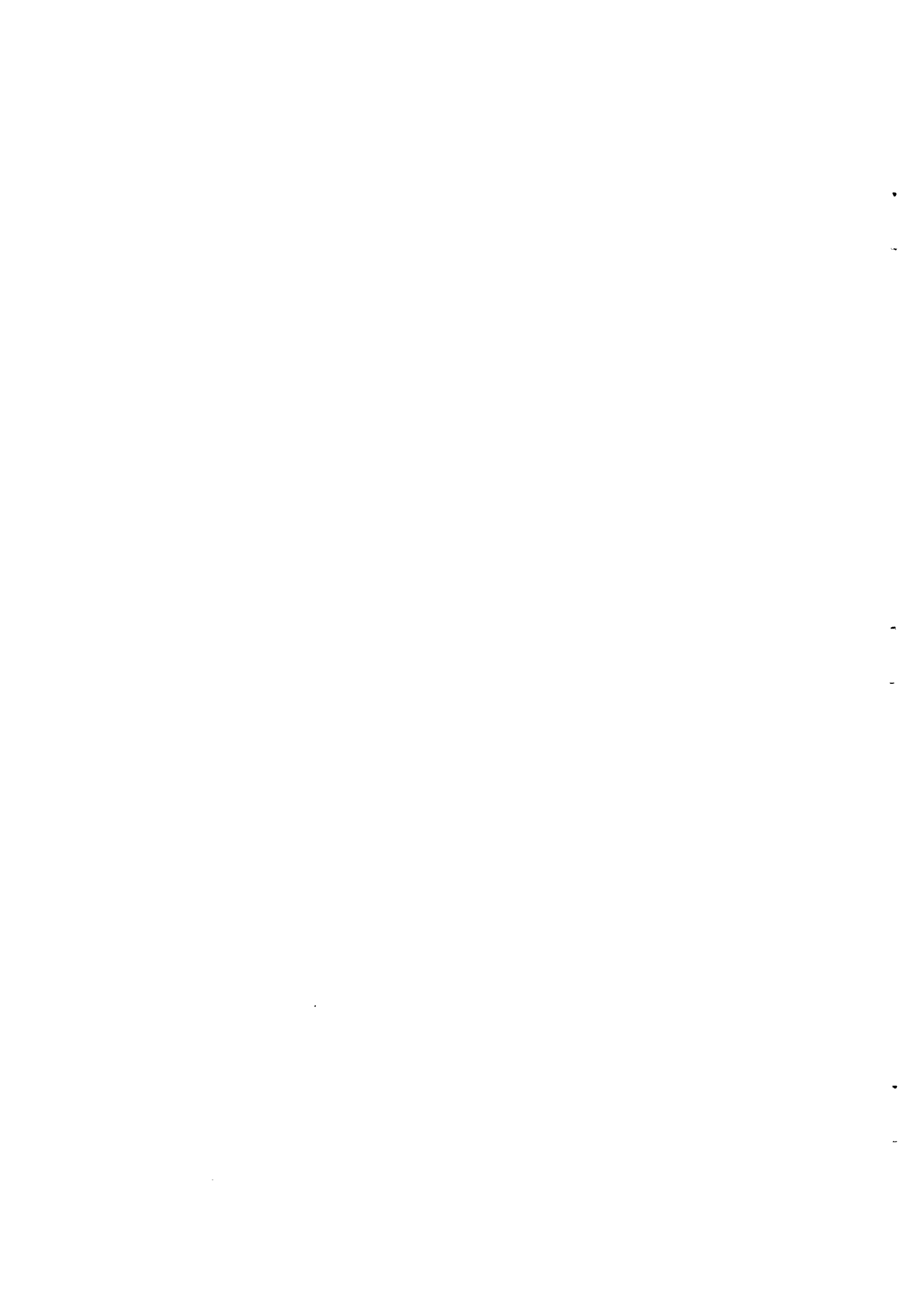
Milan

30 September & 1 October 1976









## EDITORIAL NOTE

This document is the proceedings of the meeting of Experts on Dioxin which was organized at the 'Assessorato Regionale alla Sanità', Milano, on 30 September and 1 October 1976, jointly by the:

Commission of the European Communities  
Ministero della Sanità  
Istituto Superiore di Sanità  
Giunta Regionale Lombarda

It contains all the major contributions as well as the opening and closing speeches.

The secretariat has prepared a summary based on the conclusions which were reached by the three working groups and the discussions which took place during the plenary sessions.

The document contains all the contributions in the original languages. Furthermore, the summary statement and the concluding remarks are available in English, French, German and Italian, the official languages of the meeting.

This document is intended to give an overall view of the situation at the end of September 1976 following the accidental emission of dioxin at the ICMESA plant on 10 July 1976. It is also intended to serve as a reference document for any further action which will be undertaken jointly by the Commission and the Italian Authorities regarding the public health and decontamination problems.

## NOTA EDITORIALE

Il presente documento comprende gli atti della riunione degli esperti in materia di diossina, organizzata congiuntamente da:

Commissione delle Comunità europee  
Ministero della Sanità  
Istituto Superiore di Sanità  
Giunta Regionale Lombarda

La riunione si è svolta all'Assessorato Regionale alla Sanità di Milano nei giorni 30 settembre e 1 ottobre 1976.

Il documento riporta le relazioni principali e i discorsi d'apertura e di chiusura.

Il segretariato ha redatto un riepilogo basato sulle conclusioni alle quali sono giunti i tre gruppi di lavoro e sulle discussioni svoltesi durante la sessione plenaria.

Il documento riporta le relazioni in lingua originale. Il riepilogo e le conclusioni sono disponibili nelle lingue ufficiali della riunione ossia inglese, francese, tedesca ed italiana.

Il presente documento mira a fornire una panoramica della situazione, quale si presentava alla fine del settembre 1976, a seguito dell'emissione accidentale di diossina dall'impianto dell'ICMESA il 10 luglio 1976. Esso si propone anche di servire da documento di riferimento per qualsiasi ulteriore azione che verrà intrapresa congiuntamente dalla Commissione e dalle Autorità italiane per risolvere i problemi relativi alla salute pubblica e alla decontaminazione.



## ZUSAMMENFASSUNG

Auf dieser gemeinsam von der Kommission der Europäischen Gemeinschaften und den italienischen Behörden (Giunta Regionale Lombardia, Gesundheitsministerium, oberste Gesundheitsbehörde) veranstalteten Informationssitzung konnten sich die italienischen Vertreter, die (von der Kommission eingeladenen) Sachverständigen der übrigen Länder und die Abteilungen der Kommission ein Gesamtbild von der Lage in Seveso zehn Wochen nach dem Unfall bei ICMESA machen, der zu einer beträchtlichen Verseuchung der Werksumgebung mit Dioxin geführt hat.

In ihren Einführungsreferaten betonten der Präsident der Giunta Regionale, Golfari, der für Gesundheitsfragen verantwortliche Referent Rivolta und der Vertreter der Kommission der Europäischen Gemeinschaften, Dr. Recht, die Vielschichtigkeit des Problems, dessen menschliche und soziale Aspekte man nicht herunterspielen dürfe. Es sei notwendig, die noch offenen Fragen schnellstens zu lösen, die Zusammenarbeit auf Gemeinschaftsebene möglichst zu verstärken und die nötigen Lehren für die Zukunft daraus zu ziehen.

Danach gaben die italienischen Verantwortlichen der verschiedenen im Anschluss an den Unfall geschaffenen regionalen und Landesausschüsse einen Gesamtüberblick über die Lage in Seveso zehn Wochen nach dem Unfall.

Professor Pocchiari legte das Ergebnis der chemischen Analysen vor und beschrieb die Schadstoffkonzentrationen der einzelnen Zonen.

Professor Fara schilderte die derzeitige Gesundheitslage und wies auf verschiedene epidemiologische Untersuchungen hin, die mittel- und langfristig durchgeführt werden.

Professor Ghinelli beschrieb die bisherigen und noch anhaltenden Wirkungen des Dioxins auf die Tierarten sowie die vorgesehenen Massnahmen.

Professor Giovanardi erläuterte die Probleme im Zusammenhang mit der Entgiftung sowie die zur Zeit in Betracht gezogenen Pläne.

Professor Giannico hob die Notwendigkeit einer Anpassung der Rechtsvorschriften hervor, um die aus den Geschehnissen von Seveso gezogenen Lehren zu verwerten.

Auf Grund dieser Ausführungen wurden folgende drei Arbeitsgruppen gebildet:

- gesundheitliche und epidemiologische Fragen (Vorsitz: Prof. Pocchiari und Prof. Mercier);
- Entgiftungsprobleme (Vorsitz: Prof. Giovanardi und Prof. Korte);
- Fragen der Sicherheit und des Schutzes der Arbeitskräfte sowie gesetzgeberische Aspekte (Vorsitz: Prof. Giannico und Prof. Recht).

Die Arbeitsgruppen haben die verschiedenen Probleme eingehend untersucht und sind zu mehreren Schlussfolgerungen und Empfehlungen gelangt, die in einer allgemeinen Aussprache erörtert wurden.

An dieser Aussprache beteiligten sich die verschiedenen von der Kommission und den italienischen Behörden eingeladenen Sachverständigen. Dr. Fossati wies im Namen der italienischen Gewerkschaften nachdrücklich auf die Sorge der Arbeitnehmer und auf das dringende Bedürfnis nach einem besseren Schutz am Arbeitsplatz hin.

Die Stellungnahmen zu den einzelnen Punkten lassen sich wie folgt zusammenfassen:

### I. Gesundheitliche und epidemiologische Fragen

Im Verlauf der Sitzung wurden die Schadstoffkonzentrationen des Bodens im Rahmen dieses Unfalls untersucht, die mit der Fortsetzung eines normalen Lebens vereinbar sind.

Die Sitzungsteilnehmer stimmten darin überein, dass nach dem derzeitigen Stand der Kenntnisse die Gesundheit der Bevölkerung akut und mittelfristig offenbar nicht in Gefahr sei wenn die Schadstoffkonzentrationen im Boden durchweg unter  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$  lägen.

Für Stellen, wo Schadstoffkonzentrationen von weniger als  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$  gemessen werden, wurde empfohlen:

- diese Messergebnisse durch weitere Analysen und Probenahmen in dichterem Abstand zu bestätigen;

- die Bodennutzung für landwirtschaftliche Zwecke und für die Züchtung von Schlachtieren während eines vernünftigen Zeitraumes weiterhin einzuschränken;
- der Bevölkerung noch genauere Ratschläge für Gesundheitsmassnahmen zu erteilen. Liegen die Schadstoffkonzentrationen etwas über  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ , müssten strengere und dauerhaftere Präventivmassnahmen in Betracht gezogen werden, nämlich:
  - ggf. tagsüber Entfernung der anfälligsten Personen,
  - Anwendung von Entgiftungsverfahren,
  - Verstärkung der für Schadstoffkonzentrationen von weniger als  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$  genannten Empfehlungen.

Darauf folgte eine erste Prüfung der getroffenen Gesundheitsmassnahmen, der mittelfristigen Ueberwachungspläne der schadstoffexponierten Bevölkerung und der erteilten Gesundheitsratschläge. Erste Ergebnisse wurden von den für den regionalen medizinisch-epidemiologischen Ausschuss Verantwortlichen vorgelegt.

Im Zusammenhang mit der akuten Pathologie seien kurz nach dem Unglück zahlreiche Fälle von Hauterkrankungen gemeldet worden. Ende September habe man vereinzelt Fälle von Chlorakne unter den aus der Zone A evakuierten Personen beobachtet.

Die zur Ueberwachung der Bevölkerung vorgeschlagene Methodik sei im allgemeinen günstig aufgenommen worden, müsste aber noch präzisiert werden.

Folgende Empfehlungen wurden bereits ausgegeben:

- Das Programm sollte von den zuständigen Gesundheitsdiensten unter der direkten Verantwortung qualifizierter Sachverständiger auf dem Gebiet der Epidemiologie in Zusammenarbeit mit Biostatikern gelenkt werden. Eine wirksame Zusammenarbeit zwischen den Fachleuten, die die verschiedenen Aspekte des Problems behandeln, ist unbedingt erforderlich;
- es wäre zweckmässig, einige weitere Untersuchungen neben denjenigen durchzuführen, mit deren Hilfe sich bereits die Leber-, Nieren- und Blutzellenbildungsfunktionen erforschen lassen, nämlich:
  1. Cholesterinbestimmung (Berechnung des Verhältnisses verestertes Cholesterin/ Gesamtcholesterin) zur Feststellung etwaiger Zellinsuffizienzen,
  2. 5'Nucleotidase: spezifisches Enzym der Cholestase,
  3. Ornithin-Carbamyl-Transferase (OCT), spezifisches Enzym des harnstoffbildenden Kreislaufs und des Zytolysesyndroms,
  4. Mono-Oxygenasen mit Mischfunktion des mikrosomalen hepatischen Systems gegenüber denen das TCDD eine sehr deutliche und frühzeitige Induktionsfähigkeit aufweist.
- Ein paar bei der Stichprobenerhebung aufgetretenen Schwierigkeiten müssten unbedingt durch Aufklärung der Bevölkerung behoben werden, so dass die noch vorhandenen psychologischen Probleme aus der Welt geschafft werden können.

Die Sitzungsteilnehmer wurden über die geplanten Forschungsprogramme betreffend die Verschlechterung der Immunitätsfunktionen und eventuelle Chromosomen-Aberrationen unterrichtet.

Die Anwesenden wünschten, ausführlich über die Durchführung der gesamten Erhebung informiert zu werden, um ein genaueres Urteil abgeben und einen Beitrag zu den Forschungen leisten zu können.

Zur Bewertung des Expositionsgrades müssten Anstrengungen unternommen werden, um das TCDD in den Geweben zu bestimmen, in denen es sich gern aufhäuft (z.B. Fette, Muttermilch, Fäkalien usw.). Zu diesem Zweck müsste die Nachweisgrenze der Analyseverfahren verbessert werden.

Die Sitzungsteilnehmer bedauerten, keine Gelegenheit gehabt zu haben, die über die Arbeitnehmer des ICMESA-Werks vorliegenden Daten zu prüfen.

## II. Entgiftungsprobleme

Die Teilnehmer wurden gebeten, sich mit den Methoden und Problemen im Zusammenhang mit der Entgiftung zu befassen und Vorschläge für den Einsatz der verschiedenen Verfahren zu unterbreiten, die bei den einzelnen Umweltkomponenten wie Boden, Vegetation

und Gebäuden einzusetzen sind.

Die Anwesenden prüften die Entgiftungsmethoden, die bei früheren Unfällen angewandt worden waren, bei denen es zu einer Dioxin-Verseuchung kam und wo die betroffenen Gebäude schliesslich abgebrochen werden mussten.

Danach konzentrierten die Sitzungsteilnehmer ihre Erörterungen auf die Probleme der Entgiftung der Zone B, da die Behandlung der Zone A wegen der bereits erfolgten Evakuierung weniger vordringlich ist und die Probleme für diese Zone vielschichtiger sind.

Es wurden folgende Ansichten geäussert:

#### **Allgemeine Erwägungen**

Der photochemische Abbau von TCDD wäre vor allem unter dem Gesichtspunkt seiner Mineralisierung zu untersuchen. Insbesondere müssten die Möglichkeiten in Betracht gezogen werden, die sich aus der diffusen UV-Bestrahlung unter Hinzufügung von Sensibilisatoren ergeben; zunächst wären Laborversuche durchzuführen, und wenn diese zu erfolgversprechenden Ergebnissen führen, könnte man den Einsatz dieses Verfahrens an Ort und Stelle ins Auge fassen.

#### **Erboden**

Es ist wünschenswert, mit den Entgiftungsarbeiten an den am wenigsten verseuchten Stellen zu beginnen und danach die stärker verseuchten Orte zu behandeln.

Es wurde vorgeschlagen, an Ort und Stelle mikrobiologische Kulturen anzulegen, mit denen sich das Dioxin abbauen liesse (Aktinomyzeten, Pseudomonas).

Zu erproben wäre der Einsatz von Heizgeräten des im Strassenbau verwendeten Typs.

Die Abtragung und die Verbrennung des Erdbodens auf weiten Flächen sollte erst nach Ausschöpfung sämtlicher anderen Möglichkeiten ins Auge gefasst werden.

#### **Vegetation**

Da die Entgiftungsarbeiten der Vegetation (Entlaubung, Abtragen der Grasnarbe) im Gange sind, schlugen die Teilnehmer lediglich vor, dass die Möglichkeit des Einsatzes lokaler städtischer Verbrennungsöfen für Stoffe mit sehr geringer Schadstoffkonzentration geprüft werde. Selbstverständlich müssten dabei der Standort dieser Verbrennungsöfen und die örtlichen Bedingungen in Betracht gezogen werden.

#### **Gebäude**

Da die Umweltverseuchung durch Dioxin auf atmosphärischem Wege in Aerosol-Form erfolgte, müssen sämtliche Gebäude entgiftet werden. Im Sonderfall der Wohnhäuser sind nicht nur die Wohnräume, sondern auch die unbewohnten Räume (Speicher, Keller usw.) zu entgiften.

Es wurde vorgeschlagen, den möglichen Einsatz von mit Spezialfiltern versehenen Absauggeräten für die verschiedenen Zimmer und die Möbel zu untersuchen, die Wände mit einem Schutzanstrich zu versehen usw.

Um schliesslich den Wirkungsgrad der Entgiftung zu beobachten, sei es notwendig, ggf. ein biologisches Ueberwachungsprogramm an Hand von Haustieren und wilden Tieren beizubehalten oder einzuführen.

### **III. Fragen der Sicherheit und des Schutzes der Arbeitskräfte**

Im Zusammenhang mit dem Schutz der mit den Entgiftungsarbeiten beschäftigten Arbeitskräfte wurden die überaus strengen Massnahmen dargelegt und erörtert, die insbesondere beim Unfall in der Firma Philips Duphar ergriffen worden waren.

Die Sitzungsteilnehmer waren sich über die Bedeutung der Sicherheitsmassnahmen einig, die für die mit der Entgiftung vor allem an den am schwersten verseuchten Stellen beauftragten Arbeitern getroffen werden müssten. Der Einsatz von Taucheranzügen mit Luftzufuhr von aussen scheint die einzige Methode zu sein, die einen ausreichenden Schutz gewähre: ihr Nachteil sei jedoch, dass sie die Arbeitszeit beschränke.

#### IV. Gesetzgeberische Aspekte

Die Teilnehmer erörterten die für einen wirksameren Schutz der Arbeitnehmer, der Bevölkerung und der Umwelt erstrebenswerten Verbesserungen der Rechtsvorschriften unter Berücksichtigung der Lehren aus der Katastrophe von Seveso und der in einigen Mitgliedstaaten der Gemeinschaft bereits getroffenen oder geplanten Bestimmungen.

Die Anwesenden waren sich über die Notwendigkeit einig, die Verantwortung des Herstellers sowie der Kontroll- und Ueberwachungsabteilungen insbesondere in bezug auf die Beurteilung des Expositionsrisikos für die Arbeitnehmer und die Bevölkerung nach strengeren Massstäben festzulegen. Es wäre Aufgabe der Europäischen Gemeinschaft, in diesem Bereich Impulse zu geben und koordinierend zu wirken.

Was nun im einzelnen den Hersteller betreffe, so müsse dieser seine Aufgabe in folgenden Verpflichtungen erblicken:

1. Kenntnis des angewandten chemischen Verfahrens (mit möglichem Bezug auf Informationssysteme wie ECDIN),
2. Vergewisserung, dass der Plan der Anlage den Spezifikationen entspricht (die Annahme dieses Plans schmälert jedoch keineswegs die Primärhaftung des Produzenten),
3. Einrichtung eigener Unfallschutz-Vorrichtungen und Ausarbeitung eigener Notpläne,
4. Vergewisserung, dass die Sicherheitsausbildung der Arbeitskräfte im Verhältnis zu den Gefahren steht,
5. Unterrichtung der Bevölkerung über die Herstellungsverfahren und die Erzeugnisse sowie die potentiellen Gefahren in diesem Zusammenhang.

Die Angaben über die Punkte 1 - 5 müssten den zuständigen Behörden in Form eines Dossiers erteilt werden, dessen technischer Teil umso ausführlicher sein müsse, je grösser die Gefahr sei (einschliesslich des Konzepts: "GAU", grösster anzunehmender Unfall).

Die Behörden überprüften die Angaben des Herstellers, bewerteten sie und schätzten das Risiko ab. Im Anschluss an diese Bewertung könnten dem Hersteller verschiedene Bedingungen auferlegt werden, je nachdem ob es sich um eine bereits bestehende oder um eine Neuanlage handele.

Dr. Recht zog die allgemeinen Schlussfolgerungen aus dieser Informationstagung. Er betonte insbesondere:

- die wissenschaftliche Qualität und den Nutzeffekt des Meinungsaustausches sowie die Zweckmässigkeit des Dialogs, der zwischen den italienischen Behörden und Vertretern sowie den von der Kommission eingeladenen Sachverständigen zustande gekommen sei;
- die günstige Beurteilung der von den italienischen Verantwortlichen bereits geleisteten Arbeit, denen es gelang, die erforderlichen Fachleute zu mobilisieren, um die zahlreichen aufgetretenen Probleme zu lösen;
- den Realismus der Beschlüsse unter Berücksichtigung der menschlichen und sozialen Erfordernisse;
- die dringende Notwendigkeit einer Anpassung der Rechtsvorschriften über den Schutz der Arbeitnehmer und die Sicherheit der Bevölkerung einschliesslich ihres Schutzes bei Unfällen;
- die Absicht der Kommission, weiterhin mit Untersuchungen und Forschungen zur Lösung der noch offenen Probleme beizutragen;
- den Wunsch der italienischen Behörden und der Kommission, den Dialog durch die Bildung einer gemischten Kontaktgruppe insbesondere auf epidemiologischem Gebiet fortzusetzen;
- die Zweckmässigkeit, in sechs Monaten eine weitere gemeinsame Sitzung abzuhalten, um einen Ueberblick über die Lage zu geben.



## SUMMARY

This information meeting, organized jointly by the Commission of the European Communities and the Italian authorities (Giunta Regionale Lombarda, Ministry of Health, Istituto Superiore di Sanità) enabled the Italian representatives, the non-Italian experts (invited by the Commission) and the relevant Commission departments to obtain an overall picture of the situation in Seveso, ten weeks after the accident at ICMESA which caused a severe degree of dioxin contamination of the area surrounding the works.

In the opening speeches Mr. Golfari, President of the Giunta Regionale, Mr. Rivolta, the 'Assessor' responsible for health problems, and Dr. Recht, representing the Commission of the European Communities, emphasized the scale of the problem and its human and social aspects, which should on no account be played down, and the need to find answers as soon as possible to the questions still open, to develop Community cooperation to the full and to draw lessons from it for the future.

Following these remarks, the Italian officials on the various regional and national committees set up following the accident gave an overall picture of the current situation at Seveso, ten weeks after the accident.

Professor Pocchiari gave the results of chemical analyses and described the degree of contamination of the different zones.

Professor Fara described the current health situation and the various medium and long-term epidemiological studies currently being pursued.

Professor Ghinelli described the effects which the dioxin had had and was still having on animal species, and the measures to be taken against them.

Professor Giovanardi illustrated the problems of decontamination and the measures currently planned.

Professor Giannico emphasized the need for a change in the law to take account of the lessons learned at Seveso.

Following these presentations, three working parties were set up, namely:

- health and epidemiological problems (Chairmen: Professors Pocchiari and Mercier);
- decontamination problems (Chairmen: Professors Giovanardi and Korte);
- problems of worker safety and protection and legal aspects (Chairmen: Professors Giannico and Recht).

These working parties examined these various problems in depth and reached a number of conclusions and recommendations which were then the subject of a general discussion.

The various experts invited by the Commission and the Italian authorities spoke during this discussion. Dr. Fossati, speaking on behalf of the Italian trade unions, laid particular stress on the anxiety of the workers and on the urgent need for better protection at the workplace.

The positions taken up on the various questions covered may be summarized as follows:

### I. Health and Epidemiological Problems

The levels of contamination in the soil compatible with a normal way of life following this accident were examined during the meeting.

It was agreed that where the levels of contamination in the soil were consistently lower than  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ , present knowledge would appear to indicate that there was no danger to the health of the population, either acutely or medium-term.

Where contamination levels were measured which were detectable but still lower than  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ , it was recommended:

- that these contamination measurement results be confirmed by supplementary analyses and by more intensive surveys;
- that a restriction on use of the soil for agricultural purposes and for the breeding of animals intended for consumption be maintained for a reasonable length of time;
- that health advice of a more precise nature be given to the population.

Where contamination levels slightly higher than  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$  were observed, stricter and longer term precautions should be envisaged, comprising:

- absence during the day of the most sensitive persons, if necessary;
- application of decontamination procedures;
- reinforcement of the recommendations given for levels below  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ .

The meeting then turned to a preliminary examination of the health measures taken, the plans for medium-term monitoring of the exposed population and the health advice given. Preliminary results were presented by the appropriate members of the regional Medico-Epidemiological Committee.

As far as acute pathology was concerned, numerous cases of cutaneous lesions had appeared shortly after the accident. Up to the present time, the end of September, a few isolated cases of chloracne had been recorded among the persons evacuated from zone A.

The methodology proposed for surveillance of the population was well received in general, but more precise procedures would have to be laid down.

Certain immediate recommendations were formulated:

- The programme should be managed by the relevant health services under the direct authority of experts qualified in epidemiology, working as a team with bio-statisticians, effective cooperation between the specialists dealing with the different aspects of this problem being essential.
- Certain studies could usefully be added to those being carried out, which already permitted the adequate study of hepatic, renal and haematopoietic functions, namely:
  1. cholesterolaemia (calculation of the esterified cholesterol/total cholesterol ratio) with a view to research into possible cell deficiencies;
  2. 5'Nucleotidase: specific cholestase enzyme;
  3. ornithinecarbamyl transferase (OCT), a specific enzyme of the ureoformative cycle and the cytolysis syndrome;
  4. mixed-function mono-oxygenases of the microsomal hepatic system, relative to which TCDD shows a power of induction which is very marked and precocious.
- It was essential that the few sampling difficulties which had appeared be smoothed out. To this end it would be possible, by adequately informing the population of the situation, to overcome the psychological difficulties still extant.

Those attending were informed of the research programmes to be carried out on changes in the immunogenic function and on any chromosome aberrations.

These participants expressed the wish to have detailed information on the way in which the survey as a whole was put into effect, so that they might appreciate the situation in greater depth, and might contribute to the research.

In order to evaluate the degree of exposure, efforts should be agreed upon to determine the degree of TCDD in the tissues where it tended to accumulate (for example, fats, maternal milk, faecal matter, etc.). To this end, the detection limit of analytical methods should be improved.

The participants regretted that it had not been possible to examine the data available on the workers at the ICMESSA works.

## II. Decontamination problems

The participants were asked to consider the methods and problems relating to decontamination and to offer suggestions on the different techniques to be applied to the various constituent parts of the environment, such as soil, vegetation, and buildings.

The participants examined the decontamination methods used following previous accidents involving dioxin contamination, where the buildings concerned had finally had to be demolished.

The participants then centred their discussion on the problems of decontaminating zone B, as the treatment of zone A was less urgent since it had been evacuated and in any event the problems relating to it were more complex.

The following opinions were expressed:

#### **General considerations**

The photochemical breakdown of TCDD should be studied, particularly from the point of view of mineralizing it. In particular, the possibilities offered by diffuse ultraviolet radiation with the addition of 'sensitizers' should be studied, initially in the laboratory. If the results were promising, its application in situ should be considered.

#### **Ground**

Decontamination operations should ideally start at less polluted locations, with the treatment moving progressively into the more polluted areas.

A proposal was drawn up on the development of micro-biological cultures in situ, which would enable the dioxin to be broken down (Actinomycetes, Pseudomonas).

The use of burning machinery as used in road construction should be tested.

Stripping and incineration of the soil over large areas should be considered only when all other possibilities had been exhausted.

#### **Vegetation**

Given that the decontamination of the vegetation (defoliation, grass) was under way, the participants merely suggested that the local municipal incinerators might conceivably be used for substances which were very lightly contaminated. Obviously, the location of these incinerators and local conditions would have to be taken into consideration.

#### **Buildings**

Given that the dioxin contamination took place atmospherically in aerosol form, it was necessary to decontaminate the buildings in their entirety. In the specific case of housing, decontamination must cover not only the inhabited rooms but also those which were not inhabited (attics, cellars, etc.).

It was proposed that various possibilities, such as using vacuum cleaners fitted with special filters for the various rooms and furniture, painting the walls with special protective coatings, etc., should be studied.

In order to monitor the effectiveness of the decontamination, a programme of biological surveillance based on domestic and wild animals should be maintained or introduced.

### **III Problems of Safety and Worker Protection**

In connection with the protection of the workers carrying out the decontamination work, the very strict measures taken on the occasion of the accident at Philips Duphar were explained and discussed.

The participants were in agreement on the importance of the safety measures for workers dealing with the decontamination of, in particular, the most severely polluted locations. The use of closed suits with an external air-supply appeared the only method of ensuring adequate protection, but had the drawback of limiting the length of time during which work could continue.

### **IV Legal Aspects**

The participants considered the legal improvements which were desirable to give better protection to the worker, the general public and the environment, taking into account the lessons learned as the result of the Seveso drama, and the steps already taken or planned in certain Member States of the Community.

The participants were in agreement on the need for stricter definitions of the responsibilities of the industrial producer and of the monitoring and surveillance bodies, with regard specifically to evaluation of the exposure risk for workers and the population. The European Community would have to play an initiating and coordinating role here.

With regard more specifically to the producer, he should see his role in terms of the following obligations:

1. studying the chemical process used (with possible reference to information systems such as ECDIN),
2. ascertaining that the layout of the establishment is in conformity with the relevant specifications, (but approval of this plan in no way negates the prime responsibility of the manufacturer),
3. installation of his own anti-accident features and emergency plans,
4. ascertaining that the safety training of workers is commensurate with the dangers,
5. informing the population of the manufacturing processes and the products manufactured, and of the potential dangers involved.

The information relating to points 1 - 5 must be supplied to the appropriate authorities in the form of a file. The amount of detail supplied in the technical portion of this must increase commensurately with the magnitude of the danger (including the 'maximum credible accident' concept).

The authorities would verify the information supplied by the manufacturer, evaluating it and estimating the risk. Following this evaluation, certain conditions might be imposed on the producer, and these would differ according to whether the plant in question was already in existence or was new.

The general conclusions of this information meeting were drawn by Dr. Recht, who emphasized in particular:

- the scientific quality and the effectiveness of exchanges of views, and the usefulness of the dialogue between the Italian authorities and representatives and the experts invited by the Commission;
- the favourable judgement given on the work already completed by the relevant Italian bodies who had mobilized the powers necessary to tackle the numerous problems confronting them;
- the realism of the decisions taken, respecting human and social exigencies;
- the urgent need for a change in the law relating to worker protection and the safety of the population, including the protection of the latter in the event of accidents;
- the continued intention of the Commission to assist in dealing with the problems still unresolved, by means of studies and research;
- the desire of the Italian authorities and the Commission to continue the dialogue by setting up a joint liaison group, in particular on epidemiological questions;
- the advisability of holding another joint meeting in six months' time to take stock of the situation.

## RESUME

Cette réunion d'information organisée conjointement par la Commission des Communautés européennes et les autorités italiennes (Giunta Regionale Lombarda, Ministère de la Santé, Institut Supérieur de la Santé) a permis aux représentants italiens, aux experts non italiens (invités par la Commission) et aux services de la Commission d'avoir une vision globale de la situation à Seveso, dix semaines après l'accident de l'ICMESA qui a conduit à une contamination importante par la dioxine de la région environnant l'usine.

Dans les déclarations introductives le Président Golfari de la Giunta Regionale, l'Assesseur Rivolta, responsable des problèmes sanitaires, et le Dr. Recht, représentant la Commission des Communautés européennes, ont mis l'accent sur l'ampleur du problème, qu'il faut éviter de minimiser, de ses cotés humains et sociaux, la nécessité d'apporter des réponses aussi rapides que possibles aux questions encore en suspens, de développer au maximum la coopération communautaire et d'en tirer des leçons pour l'avenir.

Suite à ces déclarations, les responsables italiens des différentes commissions régionales et nationales créées suite à l'accident ont présenté une vue d'ensemble de la situation à Seveso dix semaines après l'accident.

Le Professeur Pocchiari a donné le résultat des analyses chimiques et décrit le degré de contamination des différentes zones.

Le Professeur Fara a fait état de la situation sanitaire actuelle et des diverses études qui sont mises en oeuvre sur le plan épidémiologique à moyen et long terme.

Le Professeur Ghinelli a décrit les effets que la dioxine a eus et continue à avoir sur les espèces animales ainsi que les mesures prévues pour lutter contre ces effets.

Le Professeur Giovanardi a illustré les problèmes de la décontamination ainsi que les plans envisagés à l'heure actuelle.

Le Professeur Giannico a mis en relief le besoin d'une adaptation de la législation pour tenir compte des enseignements de Seveso.

Suite à ces présentations, trois groupes de travail ont été constitué à savoir:

- problèmes sanitaires et épidémiologiques (Présidence: Professeurs Pocchiari et Mercier);
- problèmes de décontamination (Présidence: Professeurs Giovanardi et Korte);
- problèmes de sécurité et protection des travailleurs et aspects législatifs (Présidence: Professeurs Giannico et Recht).

Ces groupes ont examiné de façon approfondie ces différents problèmes et sont arrivés à un certain nombre de conclusions et de recommandations qui ont fait l'objet d'une discussion générale.

Au cours de cette discussion sont intervenus les différents experts invités par la Commission et les autorités italiennes. Le Dr. Fossati au nom des syndicats italiens a mis en particulier l'accent sur l'inquiétude des travailleurs, et sur le besoin urgent d'une meilleure protection sur les lieux de travail.

Les positions adoptées en ce qui concerne les diverses questions traitées peuvent se résumer comme suit:

### I. Problèmes sanitaires et épidémiologiques

Au cours de la réunion, les niveaux de contamination du sol compatibles avec la poursuite d'une vie normale dans le cas du présent accident ont été examinés.

Il a été convenu que lorsque les niveaux de contamination du sol sont systématiquement inférieurs à  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ , dans l'état actuel des connaissances, il ne semble pas y avoir de risque pour la santé de la population tant du point de vue aigu qu'à moyen terme.

Dans les endroits où des niveaux détectables de contamination mais inférieurs à  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$  sont mesurés, il est recommandé:

- que ces résultats de mesure de la contamination soient confirmés par des analyses supplémentaires et par des prélèvements plus denses,

- qu'une limitation de l'usage du sol à des fins agricoles et pour l'élevage d'animaux de consommation soit maintenue pendant un temps raisonnable;
- que des conseils d'éducation sanitaire encore plus précis soient donnés à la population.

Lorsque des niveaux de contamination légèrement supérieurs à  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$  sont observés, des précautions plus rigoureuses et plus durables doivent être envisagées, comportant:

- le cas échéant l'éloignement pendant la journée des personnes les plus sensibles,
- l'application des procédures de décontamination,
- le renforcement des recommandations mentionnées pour des niveaux inférieurs à  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ .

On a ensuite procédé à un premier examen des mesures sanitaires qui ont été prises, des plans de surveillance à moyen terme de la population exposée et des conseils sanitaires qui ont été donnés. Des résultats préliminaires ont été présentés par les responsables de la Commission régionale Médico-Epidémiologique.

En ce qui concerne la pathologie aiguë, peu de temps après l'accident, de nombreux cas de lésions cutanées sont manifestés. Actuellement, à la fin septembre, quelques cas isolés de chloracnée ont été enregistrés parmi les personnes évacuées de la zone A.

La méthodologie proposée pour la surveillance de la population a été en général bien accueillie, mais elle devra être précisée.

Quelques recommandations d'ores et déjà ont été formulées:

- Le programme devrait être géré par des services sanitaires compétents sous la responsabilité directe d'experts qualifiés en épidémiologie, en équipe avec des biostatisticiens; une collaboration effective est indispensable entre les spécialistes qui traitent les différents aspects de ce problème;
- Certains examens pourraient utilement être ajoutés à ceux qui sont effectués et qui permettent déjà l'exploration adéquate des fonctions hépatique, rénale, hématopoïétique, à savoir:
  1. Cholestérolémie (calcul du rapport cholestérol estérifié/cholestérol total) en vue de recherche d'éventuelles insuffisances cellulaires,
  2. 5'nucléotidase: enzyme spécifique de la cholestase,
  3. Ornithine carbamyl transférase (OCT), enzyme spécifique du cycle uréoformateur et du syndrome de cytolyse,
  4. Mono-oxygénases à fonction mixte du système microsomal hépatique vis-à-vis desquelles la TCDD manifeste un pouvoir inducteur très marqué et précoce.
- Il est indispensable d'aplanir les quelques difficultés de sondage qui sont apparues, en procédant à une information de la population permettant ainsi de surmonter les difficultés psychologiques encore existantes.

Les participants ont été informés des programmes de recherche envisagés sur l'altération de la fonction immunitaire et sur les éventuelles aberrations chromosomiales.

Les participants ont souhaité pouvoir disposer d'informations détaillées concernant la mise en oeuvre de l'ensemble de l'enquête afin d'être à même de fournir une appréciation plus approfondie, et pouvoir contribuer aux recherches.

En vue de l'évaluation du degré d'exposition, des efforts devraient être consentis en vue de la détermination de la TCDD dans les tissus où elle a tendance à s'accumuler ( par exemple, graisses, lait maternel, matières fécales, etc.). A cette fin la limite de détection des méthodes analytiques devrait être améliorée.

Les participants regrettent de n'avoir pas eu l'occasion d'examiner les données disponibles sur les travailleurs de l'Usine ICMESA.

## II. Problèmes de décontamination

Il a été demandé aux participants de considérer les méthodes et problèmes liés à la décontamination et de faire des suggestions concernant les différentes techniques à appliquer pour les différents composants de l'environnement, tels le sol, la végétation, les maisons.

Les participants ont examiné les méthodes de décontamination utilisées antérieurement lors d'accidents qui ont produit une contamination par la dioxine et qui ont finalement nécessité la destruction des bâtiments concernés.

Les participants ont centré ensuite leur discussion sur les problèmes de décontamination de la zone B le traitement de la zone A présente moins d'urgence vu qu'elle a été évacuée et de plus les problèmes sont plus complexes pour cette dernière.

Les opinions suivantes ont été exprimées:

#### **Considérations générales**

La dégradation photochimique de la TCDD devrait être étudiée surtout du point de vue de sa minéralisation. On devrait considérer en particulier les possibilités offertes par l'irradiation U.V. diffuse avec addition de "sensitizer" d'abord en laboratoire et si les résultats sont prometteurs, envisager son application sur le terrain.

#### **Les terrains**

Il est souhaitable de commencer les opérations de décontamination par les endroits les moins pollués et de traiter progressivement les points les plus pollués.

Une proposition a été formulée concernant le développement de cultures microbiologiques in situ qui permettraient la dégradation de la dioxine (*Actinomycètes*, *Pseudomonas*).

L'utilisation d'engins chauffants du type employé pour la construction des routes devrait être testée.

L'excoriation et l'incinération du sol sur de grandes surfaces ne devraient pas être envisagées avant que toutes les autres possibilités n'aient été épuisées.

#### **Végétation**

Etant donné que les travaux de décontamination de la végétation (défoliation, herbes) sont en cours, les participants ont seulement suggéré que la possibilité d'utiliser des incinérateurs municipaux locaux pour les substances à très faible taux de contamination soit examinée. Il est évident que la localisation de ces incinérateurs et les conditions locales doivent être prises en considération.

#### **Bâtiments**

Etant donné que la contamination par la dioxine a eu lieu par voie atmosphérique sous forme d'aérosol, il est nécessaire de décontaminer l'ensemble des bâtiments. Dans le cas particulier des maisons, il faut non seulement décontaminer les pièces habitées, mais également les espaces inhabités (greniers, caves, etc.).

Il a été proposé d'étudier la possibilité d'utiliser des aspirateurs munis de filtres spéciaux pour les différentes pièces et les meubles, de peindre les murs avec des revêtements protecteurs, etc.

Enfin pour suivre l'efficacité de la décontamination, il est nécessaire de maintenir ou d'introduire le cas échéant un programme de surveillance biologique basé sur les animaux domestiques et sauvages.

### **III. Problèmes de sécurité et de protection des travailleurs**

Dans le cadre de la protection des travailleurs qui assurent les travaux de décontamination, les mesures très rigoureuses prises notamment lors de l'accident survenu à la Firme Philips Duphar ont été exposées et discutées.

Les participants ont convenu de l'importance des mesures de sécurité à mettre en oeuvre pour les ouvriers qui sont chargés de la décontamination surtout des endroits les plus contaminés. La nécessité d'utiliser des scaphandres à alimentation extérieure apparaît comme la seule méthode permettant d'assurer une protection adéquate mais elle a l'inconvénient de limiter la durée du travail.

#### IV. Aspects législatifs

Les participants ont considéré les améliorations législatives souhaitables pour une meilleure protection du travailleur, des populations et de l'environnement, compte tenu des enseignements issus du drame de Seveso, et des dispositions déjà prises ou envisagées dans certains Etats membres de la Communauté.

Les participants ont convenu de la nécessité de préciser avec plus de rigueur les responsabilités du producteur et des services de contrôle et de surveillance et plus spécialement l'évaluation du risque d'exposition pour les travailleurs et la population. La Communauté européenne serait amenée à jouer dans ce domaine un rôle d'animation et de coordination.

En ce qui concerne plus spécialement le producteur il doit concevoir son rôle en conformité aux obligations suivantes:

- 1) étudier le processus chimique utilisé (avec référence possible aux systèmes d'informations, tel ECDIN),
- 2) s'assurer que le plan de l'établissement soit conforme aux spécifications (mais l'acceptation de ce plan n'enlève rien à la responsabilité primaire du fabricant),
- 3) instaurer ses propres dispositifs anti-accidents et plans d'urgence,
- 4) s'assurer que la formation à la sécurité des travailleurs est en relation avec les dangers,
- 5) informer la population des procédés et produits de fabrication et des dangers potentiels y relatifs.

Les informations relatives aux points 1 - 5 devront être fournies aux autorités compétentes, sous forme de dossier dont la partie technique doit être d'autant plus détaillée que le danger est grand ( y compris le concept: "maximum credible accident").

Les autorités vérifient les informations fournies par le producteur, les évaluent et estiment le risque. A la suite de cette évaluation, certaines conditions peuvent être imposées au producteur, différentes selon qu'il s'agit d'une installation existante ou d'une nouvelle installation.

Les conclusions générales de cette réunion d'information ont été tirées par le Dr. Recht qui a souligné notamment:

- la qualité scientifique et l'efficacité des échanges de vues; l'utilité du dialogue qui s'est engagé entre les autorités et représentants italiens et les experts invités par la Commission;
- le jugement favorable qui a été porté sur le travail déjà accompli par les responsables italiens qui ont su mobiliser les compétences nécessaires pour faire face aux nombreux problèmes qui ont été posés;
- le réalisme des décisions prises en respectant les impératifs humains et sociaux;
- le besoin urgent d'une adaptation des législations relatives à la protection des travailleurs, et la sécurité des populations, y compris leur protection en cas d'accident;
- l'intention de la Commission de continuer à apporter son aide par des études et des recherches pour résoudre les problèmes en suspens;
- le souhait des autorités italiennes et de la Commission de continuer le dialogue par la constitution d'un groupe de contact mixte notamment dans le domaine épidémiologique;
- l'opportunité de tenir dans six mois une nouvelle réunion commune pour faire le point de la situation.



## RIASSUNTO

La riunione d'informazione organizzata congiuntamente dalla Commissione delle Comunità Europee e dalle autorità italiane (Giunta Regionale Lombarda, Ministero della Sanità, Istituto Superiore di Sanità) ha consentito ai rappresentanti italiani, agli esperti non italiani (invitati dalla Commissione) e ai servizi della Commissione di avere una visione globale della situazione a Seveso, dieci settimane dopo l'incidente dell'ICMESA, che ha causato un'importante contaminazione da diossina della zona intorno alla fabbrica.

Nelle dichiarazioni introduttive il Presidente della Giunta Regionale, Golfari, l'Assessore Rivolta, responsabile dei problemi sanitari, e il Dr. Recht, rappresentante della Commissione delle Comunità Europee, hanno sottolineato l'ampiezza del problema di cui non bisogna minimizzare gli aspetti umani e sociali, la necessità di fornire quanto prima delle risposte alle domande ancora in sospeso, di sviluppare al massimo la cooperazione comunitaria e di trarne insegnamenti per il futuro.

Dopo di che, i responsabili italiani delle varie commissioni regionali e nazionali istituite in seguito all'incidente hanno presentato un panorama generale della situazione in atto a Seveso, dieci settimane dopo l'incidente.

Il Professor Pocchiari ha comunicato il risultato delle analisi chimiche e illustrato il grado di contaminazione delle diverse zone.

Il Professor Fara ha esposto la situazione sanitaria attuale e i vari studi a medio e lungo termine che sono stati varati sul piano epidemiologico.

Il Professor Ghinelli ha descritto gli effetti che la diossina ha avuto e continua ad avere sulle specie animali, nonché i provvedimenti previsti.

Il Professor Giovanardi ha illustrato i problemi della decontaminazione nonché i piani attualmente considerati.

Il Professor Giannico ha messo in evidenza la necessità di un adeguamento della legislazione in modo da tener conto dell'insegnamento di Seveso.

In seguito a tali esposizioni, sono stati costituiti tre gruppi di lavoro, ossia:

- problemi sanitari ed epidemiologici (Presidenti: Professor Pocchiari e Professor Mercier);
- problemi di decontaminazione (Presidenti: Professor Giovanardi e Professor Korte);
- problemi di sicurezza e protezione dei lavoratori ed aspetti legislativi (Presidenti: Professor Giannico e Professor Recht).

I gruppi hanno esaminato a fondo i diversi problemi e sono giunti ad un certo numero di conclusioni e raccomandazioni che hanno formato oggetto di una discussione generale.

Nella discussione sono intervenuti i diversi esperti invitati dalla Commissione e dalle autorità italiane. Il Dottor Fossati, a nome dei sindacati italiani, ha particolarmente sottolineato la preoccupazione dei lavoratori e l'urgenza di una migliore protezione dei luoghi di lavoro.

Circa le diverse questioni abordate, le posizioni adottate possono riassumersi come segue:

### I Problemi sanitari ed epidemiologici

Nel corso della riunione, sono stati esaminati i livelli di contaminazione del terreno compatibili con il proseguimento di una vita normale nel caso dell'incidente in questione.

E' stato convenuto che, allorquando i livelli di contaminazione del suolo sono sistematicamente inferiori a  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ , allo stato attuale delle conoscenze non sussistono, apparentemente, per la popolazione rischi immediati o a medio termine.

Nei luoghi in cui vengono rilevati tassi di contaminazione inferiori a  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ , si raccomanda:

- che i risultati della misurazione della contaminazione siano confermati da analisi complementari e da prelievi più massicci,

- che per un periodo ragionevole venga limitata l'utilizzazione del terreno a scopi agricoli e per l'allevamento di animali da macello;
- che alla popolazione vengano impartiti consigli ancora più precisi in materia d'educazione sanitaria.

Qualora vengano rilevati tassi di contaminazione leggermente superiori a  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ , vanno adottate precauzioni più rigorose e più durevoli, che comportano:

- se del caso, l'allontanamento durante il giorno delle persone più sensibili,
- l'applicazione di procedure di decontaminazione,
- il rafforzamento delle raccomandazioni citate per livelli inferiori a  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ .

E' stato inoltre effettuato un primo esame dei provvedimenti di natura sanitaria adottati, dei piani di controllo a medio termine della popolazione esposta e forniti dei consigli sanitari. I responsabili della commissione regionale medico-epidemiologica hanno presentato risultati preliminari.

Per quanto riguarda la patologia acuta, poco tempo dopo l'incidente si sono verificati numerosi casi di lesioni cutanee. Attualmente, alla fine di settembre, sono stati registrati casi isolati di acne da cloro tra le persone evacuate dalla zona A.

La metodologia proposta per il controllo della popolazione è stata accolta con massima benevolenza, ma occorrerà definirla con maggior precisione.

Sin d'ora sono state formulate talune raccomandazioni:

- Il programma dovrebbe essere gestito dai servizi sanitari competenti, sotto la responsabilità diretta di esperti in epidemiologia, con la collaborazione di biostatistici; è indispensabile una fattiva collaborazione fra gli specialisti che trattano i diversi aspetti del problema;
- Gioverebbe aggiungere taluni esami a quelli che vengono già effettuati e che permettono un'adeguata osservazione delle funzioni epatiche, renali, ematopoietiche, e cioè:
  1. Colesterolemia (calcolo del rapporto colesterolo esterificato/colesterolo totale) per ricercare eventuali insufficienze cellulari,
  2. 5'nucleotidasi:enzima specifico della colestasi,
  3. Ornitina carbamil-trasferasi (OCT), enzima specifico del ciclo di formazione dell'urea e della sindrome di citolisi,
  4. Monossigenasi a funzione mista del sistema microsomale epatico, nei cui confronti la TCDD manifesta una forte e precoce capacità di induzione.
- E' indispensabile risolvere le difficoltà di sondaggio riscontrate procedendo ad un'informazione della popolazione che consenta di superare difficoltà di ordine psicologico tuttora esistenti.

I partecipanti sono stati informati circa i programmi di ricerca previsti, riguardanti l'alterazione della funzione immunitaria e le eventuali aberrazioni cromosomiche.

I partecipanti hanno auspicato di poter disporre di informazioni dettagliate circa l'attuazione dell'indagine, per essere in grado di fornire una valutazione più approfondita e di contribuire alle ricerche.

Per la valutazione del grado d'esposizione, occorrerebbe compiere degli sforzi per l'individuazione della tetraclorodibenzodiossina nei tessuti in cui tende ad accumularsi (ad esempio, grassi, latte materno, feci, ecc.). A tale scopo andrebbe migliorato il limite di rilevazione dei metodi analitici.

I partecipanti sono spiacenti di non aver avuto l'occasione di esaminare i dati disponibili relativi ai lavoratori dell'ICMESA.

## II. Problemi di decontaminazione

E' stato chiesto ai partecipanti di prendere in considerazione metodi e problemi connessi alla decontaminazione e di fornire suggerimenti circa le diverse tecniche da applicare per le varie componenti dell'ambiente, quali il terreno, la vegetazione, le abitazioni.

I partecipanti hanno esaminato i metodi di decontaminazione utilizzati in precedenza nel caso di incidenti che hanno causato una contaminazione da diossina e che si sono risolti con la necessità di demolire gli edifici.

In seguito i partecipanti hanno esaminato i problemi di decontaminazione della zona B, poichè il trattamento della zona A è meno urgente, essendo stata evacuata, e presenta inoltre problemi di tipo più complesso.

Sono state espresse le seguenti opinioni:

#### **Considerazioni generali**

La degradazione fotochimica della tetraclorodibenzodiossina andrebbe studiata soprattutto dal punto di vista della mineralizzazione. Si dovrebbero prendere in considerazione, in particolare, le possibilità che presenta l'irradiazione diffusa di raggi ultravioletti, con aggiunta di 'sensitizer', prima in laboratorio e, se i risultati sono promettenti, prospettarne l'applicazione sul terreno.

#### **I terreni**

E' auspicabile iniziare le operazioni di decontaminazione nei luoghi meno inquinati e trattare progressivamente le zone più inquinate.

E' stata formulata una proposta relativa allo sviluppo in situ di colture microbiologiche che consentirebbero la degradazione della diossina (attinomiceti, pseudomonadi).

Dovrebbe essere oggetto di esperimenti l'utilizzazione di macchinari di riscaldamento del tipo impiegato per le costruzioni stradali.

Su vasta scala del terreno andrebbe presa in considerazione soltanto dopo aver esaurito ogni altra possibilità.

#### **Vegetazione**

Poichè sono attualmente in corso i lavori di decontaminazione della vegetazione (defoliazione), i partecipanti hanno suggerito che venga esaminata la possibilità di utilizzare gli inceneritori municipali locali per le sostanze a debole tasso di contaminazione. E' evidente che andranno prese in considerazione l'ubicazione degli inceneritori e le condizioni locali.

#### **Edifici**

Poichè la contaminazione da diossina è avvenuta per via atmosferica sotto forma di aerosol, è necessario decontaminare l'insieme degli edifici. Nel caso particolare delle abitazioni occorre decontaminare non solo i locali abitati, ma anche quelli disabitati (soffitte, cantine, ecc.).

E' stato proposto di studiare la possibilità di utilizzare aspirapolvere muniti di filtri speciali per i locali e le masserizie nonchè di applicare sui muri rivestimenti protettori, ecc.

Infine, per proseguire efficacemente la decontaminazione, occorre mantenere o almeno istituire un programma di controllo biologico basato sugli animali domestici e selvatici.

### **III. Problemi di sicurezza e di protezione dei lavoratori**

Nel quadro della protezione delle persone addette ai lavori di decontaminazione, sono stati illustrati e discussi i provvedimenti rigorosi adottati, in particolare, nel caso dell'incidente della ditta Philips Duphar.

I partecipanti hanno riconosciuto l'importanza dei provvedimenti di sicurezza da applicare per quanto riguarda gli operai incaricati della decontaminazione, soprattutto nelle zone più contaminate. Portare scafandri ad alimentazione esterna appare essere l'unico metodo atto a garantire un'adeguata protezione, ma presenta l'inconveniente di limitare la durata del lavoro.

### **IV. Aspetti Legislativi**

I partecipanti hanno preso in considerazione le modifiche legislative auspicabili per una migliore protezione del lavoratore, delle popolazioni e dell'ambiente, tenuto conto degli insegnamenti emersi dal dramma di Seveso e delle disposizioni già adottate o previste in taluni Stati membri della Comunità.

I partecipanti hanno riconosciuto la necessità di precisare con maggior rigore le responsabilità del produttore e dei servizi di controllo e di osservazione per quanto riguarda, in particolare, la valutazione del rischio di esposizione per i lavoratori e la popolazione. La Comunità europea dovrebbe svolgere in tale settore un'azione di promozione e di coordinamento.

Per quanto riguarda in particolare il produttore, egli deve concepire la sua funzione in base ai seguenti impegni:

1. studiare il processo chimico utilizzato (con possibile riferimento ai sistemi d'informazione, ad es. l'ECDIN),
2. accertarsi che il progetto dello stabilimento sia conforme al progetto (tuttavia l'accettazione del progetto non esime affatto il costruttore dalla sua responsabilità primaria),
3. installare i propri dispositivi di sicurezza e predisporre piani di emergenza,
4. accertarsi che la formazione dei lavoratori in materia di sicurezza sia rispondente ai rischi,
5. informare la popolazione sui procedimenti di produzione, i prodotti fabbricati ed i relativi rischi potenziali.

Le informazioni relative ai punti 1 - 5 dovranno essere fornite alle autorità competenti, sotto forma di fascicolo la cui parte tecnica dovrà essere tanto più dettagliata quanto maggiore è il rischio (compreso il concetto: 'maximum credible accident').

Le autorità controllano le informazioni fornite dal produttore, le valutano e stimano il rischio. In seguito a tale valutazione, possono essere imposte al produttore talune condizioni che variano a seconda che si tratti di un impianto già esistente o di un nuovo impianto.

Il Dott. Recht ha tratto le conclusioni generali della riunione d'informazione sottolineando, in particolare:

- la qualità scientifica, l'efficacia degli scambi di opinione e l'utilità del dialogo fra le autorità e i rappresentanti italiani e gli esperti invitati dalla Commissione;
- il giudizio favorevole sul lavoro già svolto dai responsabili italiani che hanno saputo mobilitare le competenze necessarie per far fronte ai numerosi problemi;
- il realismo delle decisioni adottate nell'osservanza degli imperativi di carattere umano e sociale;
- la necessità inderogabile di adattare le legislazioni relative alla protezione dei lavoratori e alla sicurezza delle popolazioni, compresa la protezione in caso di incidente;
- l'intenzione della Commissione di continuare a prodigarsi con studi e ricerche per risolvere i problemi in sospeso;
- il desiderio delle autorità italiane e della Commissione di continuare il dialogo mediante l'istituzione di un gruppo di contatto misto, in particolare per il settore epidemiologico;
- l'opportunità di tenere fra sei mesi una nuova riunione comune per fare il punto della situazione.



Friday, 1 October 1976

Venerdì 1 ottobre 1976

Report of the Working Groups

Comunicazioni dei gruppi di lavoro

Discussion

Discussione

Conclusions :

P. Recht

Nota conclusive:

## LIST OF PARTICIPANTS

V. AZZIMONTI  
 Regione Lombardia  
 Via Pontaccio 10  
 Milano

T. BACCHETTI  
 Istituto Chimica Industriale  
 Via Golgi 19  
 Milano

P. BERBENNI  
 Piazza Giolitti 3  
 Milano

A. BERLIN  
 Health and Safety Directorate  
 Jean Monnet Building  
 Luxembourg - Kirchberg

M. BOMI  
 Joint Research Centre  
 21020 Ispra - Varese

L. BONIFORTI  
 Istituto Superiore di Sanità  
 Via Regina Elena 299  
 00161 Roma

Ph. BOURDEAU  
 Environmental Research Programmes  
 200, rue de la Loi  
 1040 Brussels

L. BRAMATI  
 ENEL  
 Via G.B. Martini 3  
 Roma

F. BUCALO  
 Ministero della Sanità  
 Via Liszt 34  
 00100 Roma

A. BURATTA  
 Regione Lombardia  
 Via Pontaccio 10  
 Milano

O. CAGNA  
 Via Stendhal 65  
 Milano

L. CANONICA  
 Via Sismondi 6  
 Milano

P. CANNATELLI  
 SMAL MEDA  
 Via Indipendenza 128  
 Meda

V. CARRERI  
 Regione Lombardia  
 Via Pontaccio 10  
 Milano

F. CATTABENI  
 Università di Milano  
 Via A. del Sarto 21  
 Milano

A. CAVALLARO  
 Lab. Prov. Igiene e Profilassi  
 Via Juvara 22  
 20129 Milano

L. CHIAPPARINI  
 Via Moretto da Brescia 7  
 Milano

G. CHIAPPINO  
 Clinica del Lavoro, Università  
 Via S. Barnaba 8  
 20122 Milano

J. COLLEY  
 Department of Community Health  
 Canynge Hall  
 White Ladies Road  
 Bristol BS8 2PR

G. COLLI  
 Regione Lombardia  
 Via Pontaccio 10  
 Milano

L.M. DALDERUP  
 Arbeidsinspectie  
 Gerrit van der Veenstraat 35  
 Amsterdam

L. DE CARLINI  
 Uff. Programmazione  
 Regione Lombardia  
 Corso Como  
 Milano

G. DEL BINO  
 Environment and Consumer Protection Service  
 200, rue de la Loi  
 1040 Brussels

V. EBOLI  
Regione Lombardia  
Via Pontaccio 10  
Milano

S. FACCHETTI  
Joint Research Centre  
21020 Ispra - Varese

G.M. FARA  
Istituto Igiene, Università  
Via F. Sforza 35  
Milano

F. FEATES  
Hazardous Materials Service  
U.K. Atomic Energy Authority  
Harwell, Didcot, Oxon OX11 0RA

A. FERRUZZI  
Via Stendahl 65  
Milano

A. FLETCHER  
Cremer and Warner Ltd  
Consulting Engineers and Scientists  
London

M. FOPPIANO  
Corso Plebisciti 11  
20129 Milano

W. FOSSATI  
Via Tadino 21  
Milano

J. FREUDENTHAL  
Rijks Instituut voor de Volksgezondheid  
Postbus 1  
2660 Bilthoven

N. FRONTALI  
Istituto Superiore di Sanità  
Via Regina Elena 299  
00161 Roma

G. GALLI  
Via A. Del Sarto 21  
Milano

F. GEISS  
Joint Research Centre  
21020 Ispra - Varese

L. GELOSA  
Lab. Prov. Igiene e Profilassi  
Via Juvara 22  
20129 Milano

H. VAN GENDEREN  
Institute for Veterinary Pharmacology and  
Toxicology  
172 Biltstraat  
Utrecht

I. GHINELLI  
Regione Lombardia  
Via Pontaccio 10  
Milano

L. GIANNICO  
Ministero della Sanità  
Via Liszt 34  
00100 Roma

A. GIOVANARDI  
Regione Lombardia  
Via dei Loredan 4  
Milano

C. GOLFARI  
Presidente  
Giunta Regionale Lombarda  
Milano

J. GREIG  
Medical Research Council  
Toxicology Unit  
Carshalton, Surrey

G. HUDSON  
D.G. for Agriculture  
Brussels

W.J. HUNTER  
Health and Safety Directorate  
Luxembourg

S. JOHNSON  
Environment and Consumer Protection Service  
Brussels

M.A. KLINGBERG  
Department of Epidemiology  
Israel Institute for Biological Research  
Tel Aviv University Medical School  
P.O. B. 19  
Ness - Ziona, Israel

F. KORTE  
Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung  
m.b.H.  
München - Neuberg



E.W. LANGLEY  
Health and Safety Executive  
Baynards House  
1 Chepstow Place  
Westbourne Grove  
London W 2

D.F. LEE  
Plant Pathology Laboratory  
Ministry of Agriculture  
Hatching Green  
Harpenden, Hertfordshire

A. LEONARD  
Dept. Radiobiologie  
Europa Wijk  
2400 Geel

G. MASCAZZINI  
Regione Lombardia  
Via Pontaccio 10  
Milano

G. MATHES  
Gift-Informationszentrale München  
Klinikum Rechts der Isar  
Toxikologische Abteilung  
22 Ismaningerstrasse  
80 München

M. MERCIER  
Université Catholique de Louvain  
c/o 13 Sentier du Biereau  
1348 Louvain la Neuve

M. MONTAGNA  
Istituto Medicina Legale  
Pavia

A. PERONE  
Lab. Prov. Igiene e Profilassi  
Via Juvara 22  
20129 Milano

F. POCCHIARI  
Istituto Superiore di Sanità  
Via Regina Elena 299  
00161 Roma

V. PUCCINELLI  
Clinica Dermatologica  
Via Pace 9  
Milano

P. RECHT  
Health and Safety Directorate  
Jean Monnet Building  
Luxembourg - Kirchberg

A.P. RICE  
Cremer and Warner Ltd.  
Consulting Engineers and Scientists  
London

V. RIVOLTA  
Assessore Regionale alla Sanità  
Milano

E. RONCAGLIONE  
Corso di Porta Vittoria 43  
Milano

P. ROSSI  
Via D. Pafa 19  
Milano

G. SAINT RUF  
Centre Marcel Delépine  
C.N.R.S.  
45045 Orleans Cedex

C. SALA  
Servizio Medicina del Lavoro  
Ospedale di Lecco  
Lecco

F. SATRIANI  
Ministero della Sanità  
Via Liszt 34  
00100 Roma

J. SMEETS  
Health and Safety Directorate  
Jean Monnet Building  
Luxembourg - Kirchberg

T. STERRINGA  
Philips Duphar  
Wachterhof 4  
Zaandam

M.-Th. VAN DER VENNE  
Health and Safety Directorate  
Jean Monnet Building  
Luxembourg - Kirchberg

N. WEGER  
Pharmakologisches Institut der Universität  
München  
Nussbaumstrasse 26  
8 München 2

A. ZAMPIERI  
Istituto Superiore di Sanità  
Via Regina Elena 299  
00161 Roma

S. ZEDDA  
Servizio Medicina del Lavoro  
Ospedale di Lecco  
Lecco

N. ZURLO  
Clinica del Lavoro, Università  
Via S. Barnaba 8  
20122 Milano

**OPENING SPEECHES**

**DISCORSI DI APERTURA**



## **RIVOLTA V., Assessore alla Sanità, Regione Lombardia**

Dò l'avvio ai lavori di questa nostra riunione che vede qui raccolti oggi un gruppo di esperti italiani e stranieri sul problema "diossina", e particolarmente il modo di bonificare il territorio inquinato da questa sostanza e le misure di natura sanitaria da adottare per proteggere la popolazione che è stata colpita da questo inquinamento. E' una riunione che abbiamo ritenuto necessario convocare per poter raccogliere dalla viva voce di coloro che si sono occupati in passato di questi problemi le loro esperienze, le loro conoscenze su un tema tanto drammatico quanto sconosciuto. Nasce questa riunione di lavoro dall'iniziativa della Commissione per le Comunità Europee, del Ministero della Sanità della Repubblica Italiana, della Regione Lombardia e dell'Istituto Superiore di Sanità. Noi assegniamo a questo convegno compiti di grande concretezza; cioè desideriamo avere dai relatori, che illustreranno la situazione così come si è determinata a Seveso e nei comuni che sono stati colpiti dalla fuoriuscita della nube tossica dallo stabilimento Icmesa, ma soprattutto dai relatori stranieri che interverranno, elementi di conoscenza per poter trovare le soluzioni migliori e più idonee per limitare i danni di questo incidente che ha dolorosamente colpito una delle zone più popolate e più operose della nostra Regione.

Desideriamo in altri termini sapere che cosa si può fare in tempi ragionevolmente brevi per poter recuperare alla normalità di vita gli abitanti e il territorio interessati. Questo è il significato di questa riunione di lavoro che partirà, come ho detto, da una precisa e analitica illustrazione dei fatti, sia sotto il profilo sanitario, sia sotto l'aspetto dei dati di inquinamento chimico, per approdare successivamente a una serie di ipotesi sui metodi di decontaminazione del territorio stesso.

Noi ringraziamo qui la Commissione per le Comunità Europee per la disponibilità e il contributo che ha disposto per la organizzazione di questo gruppo di lavoro. Aprirà formalmente i nostri lavori con il suo saluto il Presidente della Giunta Regionale della Lombardia, Dottor Golfari.

## **GOLFARI C., Presidente della Giunta Regionale della Lombardia**

Caro Assessore, Presidente di questa riunione, Signor Presidente della Commissione Europea, Signore e Signori, io desidero portare formalmente il saluto della Regione Lombardia all'incontro di oggi che si inserisce nel quadro delle collaborazioni internazionali che la Regione ha sollecitato in ordine alla operazione "Seveso". Voglio ringraziarvi del contributo che daretè, certamente importante, per la soluzione dei gravi problemi ancora esistenti nella operazione di bonifica del territorio, ma soprattutto per quanto potrete dire in ordine ai problemi che verranno dopo, ai problemi che restano ancora da risolvere, i problemi cioè del rapporto tra sviluppo industriale delle società moderne e difesa dell'ambiente e della salute dell'uomo.

La nostra Regione, la Lombardia, è stata drammaticamente investita di questo problema; insieme al Governo italiano, in stretta intesa con le autorità di Governo, abbiamo posto in essere tutti gli interventi e i coordinamenti necessari per far fronte a un disastro ecologico di natura qualitativamente diversa da ogni altro disastro che si fosse prima verificato nel nostro Paese. Crediamo di aver fatto tutto il possibile, tutto quello che c'era da fare per affrontare questa evenienza. Purtroppo ci siamo scontrati con un problema sconosciuto, difficile da afferrare, che ancora oggi presenta numerose ombre ed ha bisogno quindi del contributo, della collaborazione della scienza e della tecnica, come appunto la collaborazione che voi oggi vi apprestate ad offrire può rappresentare. Io credo che il nome di Seveso resterà nella storia contemporanea come il simbolo, come il significato di una cosa di cui prima non si aveva coscienza. Noi avevamo coscienza dei disastri ambientali, conoscevamo i disastri fisici, sapevamo cosa poteva significare ed essere una alluvione, un terremoto. Non avevamo coscienza distinta, come oggi noi abbiamo, di un disastro ecologico che non è terribile per la sua quantità, ma è terribile per la qualità diversa che pone in essere e per il groviglio di problemi morali, sociali, politici, economici, ambientali, fisici che pone all'attenzione delle autorità e della scienza moderna.

Di fronte a una questione così rilevante, di proporzioni così inafferrabili, noi dovevamo sfuggire a due pericoli: il pericolo di minimizzare la situazione che si è determinata, di trascurarla, di essere eccessivamente ossequianti al detto popolare per cui "quello che non si vede non c'è"; dovevamo altresì sfuggire alle posizioni eccessivamente allarmistiche che credendo più nella impotenza che nella capacità di iniziativa dell'uomo miravano a fare del problema un problema irrisolvibile, di fronte al quale convenisse dire che la storia dell'uomo non esisteva che conveniva ritornare indietro, ritornare ai tempi in cui lo sviluppo industriale non c'era, ritornare cioè a una situazione ambientale di tipo agreste, che non avrebbe consentito ovviamente di immaginare lo sviluppo futuro di una società moderna, industriale, evoluta, europea, quale quella nella quale noi siamo e nella quale noi vogliamo continuare ad essere.

Dal punto di vista politico questi erano i problemi, ma anche dal punto di vista tecnico e scientifico credo siano gli stessi problemi che voi vi trovate di fronte. Anche voi, credo, dovete rispondere alla domanda: perché questo è accaduto e come fare perché questo non succeda più e quali iniziative immaginare perché, qualora questo evento dovesse ancora accadere, la società moderna sia pronta ad affrontarlo?

Credo che in questa brevissima sintesi sia racchiuso tutto il problema umano, sociale, scientifico che noi abbiamo di fronte e che noi vogliamo risolvere anche con la vostra collaborazione. Due elementi in questa vicenda noi abbiamo constatato con grande interesse.

Innanzitutto la grande collaborazione internazionale di tutti i paesi del mondo e soprattutto dei rappresentanti europei. Non è stato un fatto soltanto italiano. Tutti hanno considerato questo evento come un incidente che poteva capitare anche nel loro paese e, magari per la cattiva coscienza di non avere fatto tutto il possibile prima nei luoghi dove si vive, si è intervenuti a Seveso, si è venuti qui con grande interesse per quanto si era verificato.

L'altro elemento che abbiamo constatato e che abbiamo apprezzato con grande piacere è stato il constatare quella grande collaborazione, forse per la prima volta così intensa, che si è stabilita tra politica e scienza, tra organismi politici e rappresentanti della cultura e della scienza internazionale. Questa collaborazione oggi si manifesta anche nel nostro incontro e siamo grati soprattutto agli organismi europei che l'hanno voluta e al Governo italiano che è qui rappresentato da suoi qualificati esponenti. Questa collaborazione tra scienza e politica deve continuare; abbiamo constatato in questa occasione come mai che non c'è un confine per la scienza umana, il confine che molte volte artificiosamente si vuole porre tra scienza e scienza, tra disciplina e disciplina è artificiale. Abbiamo problemi che, come questo, investono complessivamente l'uomo e le capacità di iniziativa dei governi e dei tecnici. Ecco perché il mio saluto è anche di apprezzamento della Regione Lombardia e, credo di poterlo rappresentare, del Governo italiano, per quanto voi potrete fare in queste giornate di studio al fine di contribuire allo sviluppo della società moderna e alla sua difesa contro i pericoli ecologici.

**RECHT P., Directeur, Direction Santé et Sécurité, Commission des Communautés européennes, Luxembourg**

En tant que représentant de la Commission je voudrais vous dire que le drame de Seveso est pour la Commission un véritable test d'efficacité. On a fréquemment reproché à la Commission d'être surtout un organisme de technocrates, qui établit des réglementations communautaires, que peu de gens connaissent. Dans ce cas particulier où nous avons été particulièrement impressionnés par le côté humain et social de ce drame, nous avons pu, avec les différents services de la Commission, apprécier que nous étions mieux armés qu'il y a quelques années pour vous apporter une certaine aide et une collaboration dont vous avez bien voulu reconnaître l'utilité.

Dans les conclusions qui interviendront demain, après les travaux des groupes de travail j'espère que nous pourrons vous dire qu'il est possible non seulement de vous aider à commencer et achever les tâches de surveillance médicale de la population, de décontamination et de protection des travailleurs, mais aussi de tirer de ce drame les leçons pour l'avenir.

Monsieur le président, vous avez situé de façon remarquable, cet incident dans l'ensemble des problèmes que nous sommes obligés d'affronter dans la société où nous vivons. Il y a un paradoxe extraordinaire qui caractérise votre développement social; d'une part nous assistons à une croissance technologique parfois démesurée et d'autre part nous devons reconnaître une impossibilité de nous adapter et de trouver les parades pour remédier à des incidents ou à des événements comme ceux qui se sont produits et qui se produiront malheureusement encore. Devant ces événements, cette question "que faire" sur laquelle vous avez insisté doit nous inciter à une grande modestie et à la prise de conscience de la nécessité d'un effort commun pour trouver les solutions et envisager l'avenir avec un certain optimisme.

Nous avons aujourd'hui à maîtriser les forces de la technologie et de la science pour les mettre davantage au service de l'homme, mais sans oublier que nous n'avons pas de remède miracle pour établir les compromis et réaliser l'équilibre entre des objectifs parfois contradictoires.

La réunion d'aujourd'hui est une réunion extrêmement importante pour les représentants de la Commission des Communautés européennes. Nous vous apporterons les collaborations que vous désirez mais en respectant les souhaits et en suivant les recommandations que vous pourriez formuler.

Je voudrais vous remercier au nom de la Commission des Communautés européennes pour la confiance que vous avez mise dans nos Services, qui ont dès les premiers jours tenté de vous apporter une aide. Merci Monsieur le Président pour votre accueil et merci de nous donner l'occasion d'éprouver sur un cas malheureux mais concret la valeur de la solidarité de fait sur laquelle on a toujours, selon le mot de Robert Schuman voulu baser l'intégration européenne.

**INTRODUCTORY REPORTS**

**RELAZIONI INTRODUTTIVE**





## RELAZIONE INTRODUTTIVA SUGLI ASPETTI ANALITICI POCCHIARI F., Direttore, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nel prendere la parola sull'incidente di Seveso, ritengo sia inutile illustrare il modo con cui la TCDD, comunemente detta diossina, si può formare per riscaldamento del triclorofenolo, prodotto intermedio per la preparazione del 2-4-5 T e dell'esaclorofene. Noi siamo qui oggi riuniti per discutere i risultati ottenuti, pronti a un approfondito dibattito sulle metodiche utilizzate e sulla preliminare interpretazione data a questi risultati.

Il dottor Lee suggeriva che qualcuno descrivesse nei dettagli l'incidente di Seveso. Ritengo che questo non sia il caso dato che un editoriale di Nature ha recentemente descritto l'episodio. Riguardo l'altra domanda sul contenuto del reattore in questione devo dire che, a seguito del sequestro da parte dell'autorità giudiziaria, non disponiamo di dati certi e quindi non siamo in grado di fare su di esso una discussione proficua.

Parlerò pertanto dei principali risultati analitici finora ottenuti e cioè della mappatura sistematica delle zone inquinate e di una prima valutazione delle quantità totali di TCDD in esse contenute. Tutte le indagini per la determinazione della diossina sono state possibili qui nella Regione Lombardia grazie all'efficienza della sezione chimica del Laboratorio Provinciale di Igiene e Profilassi diretta dal Prof. Cavallaro.

In questo laboratorio, con la collaborazione di tecnici dell'I.S.S., sono state eseguite le estrazioni della diossina, sia dai campioni di terreno che dai campioni di vegetazione. La misura della diossina attraverso la frammentografia di massa è stata resa possibile immediatamente in quanto un altro istituto di Milano, l'Istituto di Farmacologia e Farmacognosia diretto dal Prof. Paoletti disponeva di due apparecchiature di frammentografia di massa. A questo si è poi aggiunto l'Istituto Mario Negri che ha messo a disposizione i suoi esperti e le sue apparecchiature. Finita la fase di emergenza durante la quale era stata fatta una prima mappatura della zona A e della zona B, abbiamo cercato di affrontare la problematica in modo più scientifico e quindi di eseguire il prelevamento dei campioni secondo delle direttrici ben precise (vedi fig. 1). Per la zona A sono state tracciate delle linee di prelevamento sulla base dei precedenti risultati, per vedere se era possibile determinare una funzione matematica che rappresentasse l'andamento dell'inquinamento lungo le direzioni di propagazione, ciò allo scopo di valutare se molta altra diossina fosse disseminata lungo un territorio più vasto. Per la zona B il rilevamento è stato invece fatto a maglie quadrate, avendo esso prevalentemente lo scopo di determinare il rischio per la popolazione che ancora la abita.

L'altro problema che ci siamo posti è il prelevamento del campione. Questo, nella fase di emergenza, era stato prelevato con una paletta, così come si poteva prelevarlo nel momento in cui eravamo, per così dire, in trincea. Per queste nuove mappature il campione è stato prelevato in questo modo: lungo le direttrici indicate nella figura 1 è stato segnato un punto, nel punto è stata inserita una palina con un numero e intorno a questo numero, in un triangolo equilatero di un metro di lato, sono stati prelevati tre campioni (vedi fig. 2). I tre campioni sono stati prelevati con un carotiere (vedi fig. 3), un tubo di ferro graduato a 3.5 cm., a 7, a 10.5, ecc., dalla superficie fino a 7 cm. Quindi era una quantità di terreno definita relativa a una superficie ben definita (V. f. 4). Noi abbiamo prelevato in una superficie di circa 33 cm<sup>2</sup>, ad una profondità di 7 cm., con un peso per carota che variava dai 200 ai 400 gr. circa, in funzione della qualità del terreno. Le due carote sono state mescolate in un unico pool e su questo è stata eseguita l'analisi. La terza carota è stata conservata come testimone nel caso fosse necessario dover ripetere una analisi di confronto.

Si è cercato a questo punto di avere una metodica analitica che unisse due principi: uno, facilità e rapidità nell'esecuzione, due, la maggiore accuratezza possibile. Siamo arrivati al metodo adottato utilizzando e adattando al caso specifico esperienze analoghe descritte in letteratura per composti affini, cercando anche di conciliare la necessità della rapidità dell'analisi con la

purificazione quanto più possibile spinta degli estratti, tale da ottenere anche una sufficiente sensibilità analitica. Il campione veniva estratto in solvente e l'estratto veniva percolato attraverso una colonna cromatografica contenente vari strati di celite mescolata con acido solforico, di solfato sodico e di bicarbonato. Il liquido percolato passava direttamente attraverso un'altra colonna contenente allumina attivata; la soluzione che ne usciva, era poi concentrata e veniva analizzata con la gascromatografia accoppiata alla frammentografia di massa (vedere fig. 5).

Nel momento in cui operavamo per la seconda mappa, potevamo disporre: di due apparecchiature all'Istituto di Farmacologia diretto dal Prof. Paoletti, di una apparecchiatura nel frattempo entrata in funzione al Laboratorio provinciale di due apparecchiature presso l'Istituto Mario Negri e infine di un'altra apparecchiatura nella sezione staccata del nostro Istituto Superiore di Sanità qui a Milano. Quindi oggi disponiamo di sei frammentografi. Nel momento in cui siamo andati a mappare oltre 600 campioni, nella seconda mappa, i primi problemi che ci siamo posti sono stati quelli della sensibilità della metodologia, del recupero della diossina, della riproducibilità della misura con le varie apparecchiature. La sensibilità delle apparecchiature è di 50 picogrammi, cioè  $5 \times 10^{-11}$  g. Per i campioni di terreno la sensibilità della metodologia complessiva, (provata aggiungendo quantità note di diossina al terreno, e cercando di escludere interferenze in tutta la sequenza analitica) corrisponde, nelle condizioni di prelievo e analitiche adottate, a 0.75 microgrammi per  $m^2$  di superficie.

Molto si è discusso, anche a livello politico, sul principio che la quantità di diossina dovrebbe essere zero. Questa, in realtà è zero in funzione della metodologia analitica impiegata, e nelle attuali condizioni è zero, nel terreno, ogni concentrazione inferiore a 0.75 microgrammi/ $m^2$ , mentre per i campioni di erba, dove le interferenze sono minori lo è ogni concentrazione inferiore a 0.125 microgrammi/ $m^2$ . Questi sono due dei punti fissi nel discorso delle nostre mappe. Devo anche dire che le prime analisi sono state espresse in microgrammi per 100 g. di terreno e che quindi in alcuni ambienti si è ritenuto che cambiando il riferimento si volessero minimizzare i problemi. Le quantità riferite a 100 g. di terreno dipendono dal modo in cui si preleva il campione; ad esempio se si vuole essere sicuri di prelevare quasi tutta la diossina contenuta in una certa superficie di terreno (come è nel presente caso) e se si va fino a 7 cm. di profondità, prelevando quindi anche terreno meno contaminato, la quantità di diossina riferita a 100 g. di terreno diminuisce; basta tenere presente tutto ciò.

Il recupero è stato del 50-60 % sui valori bassi, cioè inferiori a 0.005 microgrammi di diossina aggiunti a g. 500 di terreno, ed è stato dell'87% nei campioni con valori di diossina più elevati. Tutti i risultati presentati nella mappa sono corretti per questo fattore. La riproducibilità tra le varie apparecchiature è stata molto buona, il calcolo statistico ha mostrato un R maggiore di 0.995 confrontando tutti i dati tra di loro. Confrontando invece i dati a coppie tra un'apparecchiatura e l'altra si è trovato uno scarto massimo del 10%.

In fig. 6 è riportata la zona A; in fig. 7, al centro della zona di rispetto contornata con segno molto marcato, si individua la zona B, a contorno medio e contenente la quasi totalità dei quadratini scuri; in alto è visibile in piccolo la zona A. In fig. 8 sono riportati i numeri di campioni raggruppati per classi di valori, delle due zone A e B. Si nota che nella zona A prevalgono i campioni a contaminazione media e alta, mentre invece nella zona B prevalgono quelli a contaminazione bassa o convenzionalmente nulla. Sulla base dei risultati ottenuti si è fatta una valutazione dell'andamento lungo una direttrice mediana della zona A riportando (in scala logaritmica) i valori trovati, in funzione della distanza dal luogo dell'incidente stabilimento ICMESA (vedere fig. 9). Si trova un evidente andamento rettilineo, corrispondente, in riferimento doppio lineare, a una diminuzione esponenziale della contaminazione.

Infine per la zona A si è fatta una suddivisione in settori e per ciascuno si sono valutati vari parametri riportati nelle fig. 10 e 11; si nota che prendendo realisticamente come valore

indicativo di ciascun settore la semisomma della media e della mediana e integrando per l'area del settore, si ottengono delle quantità che, sommate assieme, indicano da 0,4-3kg la quantità totale di diossina per la zona A; in particolare per il settore A2 (a più alta concentrazione), si ottiene circa l'80% del totale. Un computo analogo per la zona B indica un totale inferiore ai 30 g. Molto altro lavoro analitico è stato compiuto per rispondere a singoli importanti quesiti. Ad esempio, ripetute indagini sulla penetrazione della diossina in profondità hanno dimostrato che essa non va praticamente oltre i 10-15 cm. in quanto è molto assorbita dal terreno.

Le indagini analitiche comunque continuano e si sviluppano, perchè in tutti i problemi sanitari connessi con l'incidente in questione, l'aspetto analitico è essenziale, anche se la loro soluzione richiede una collaborazione interdisciplinare estesa a tutti gli organismi e strutture impegnate.

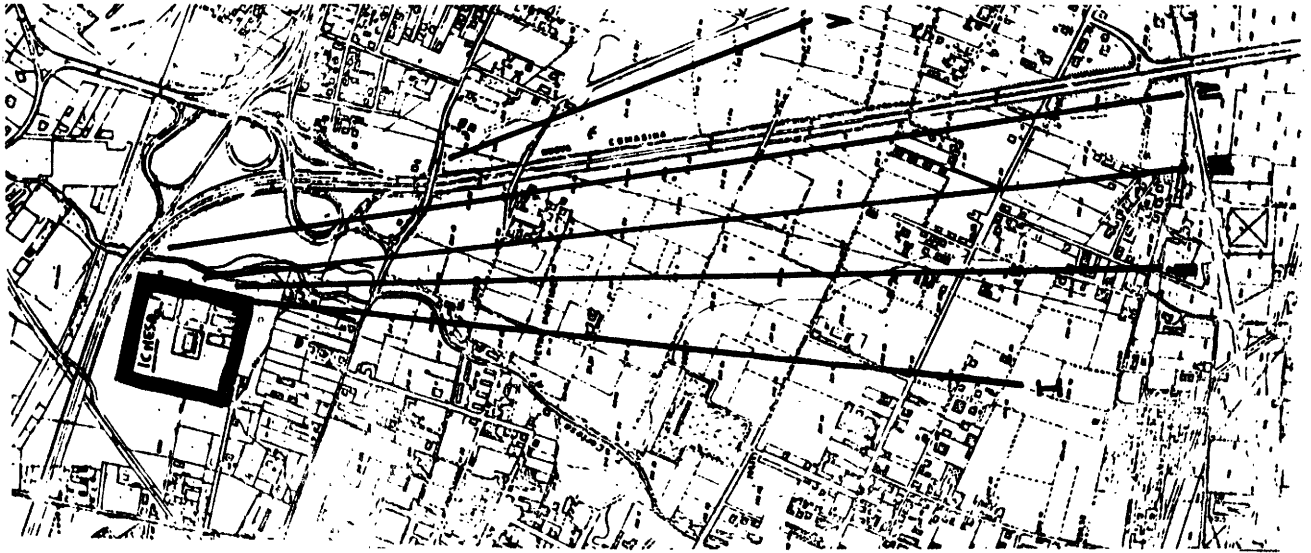


Fig. 1

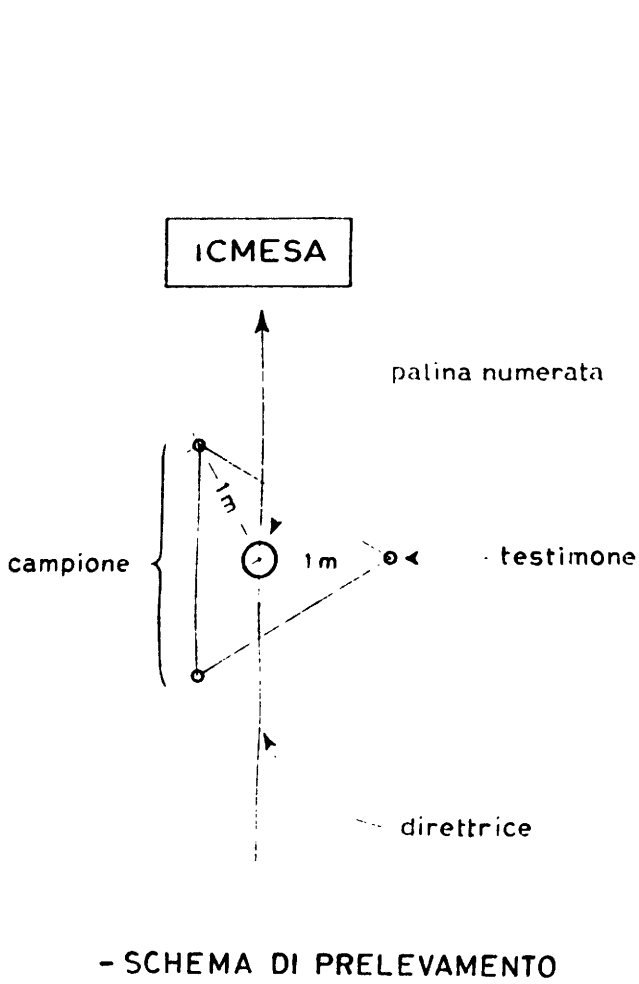


Fig. 2

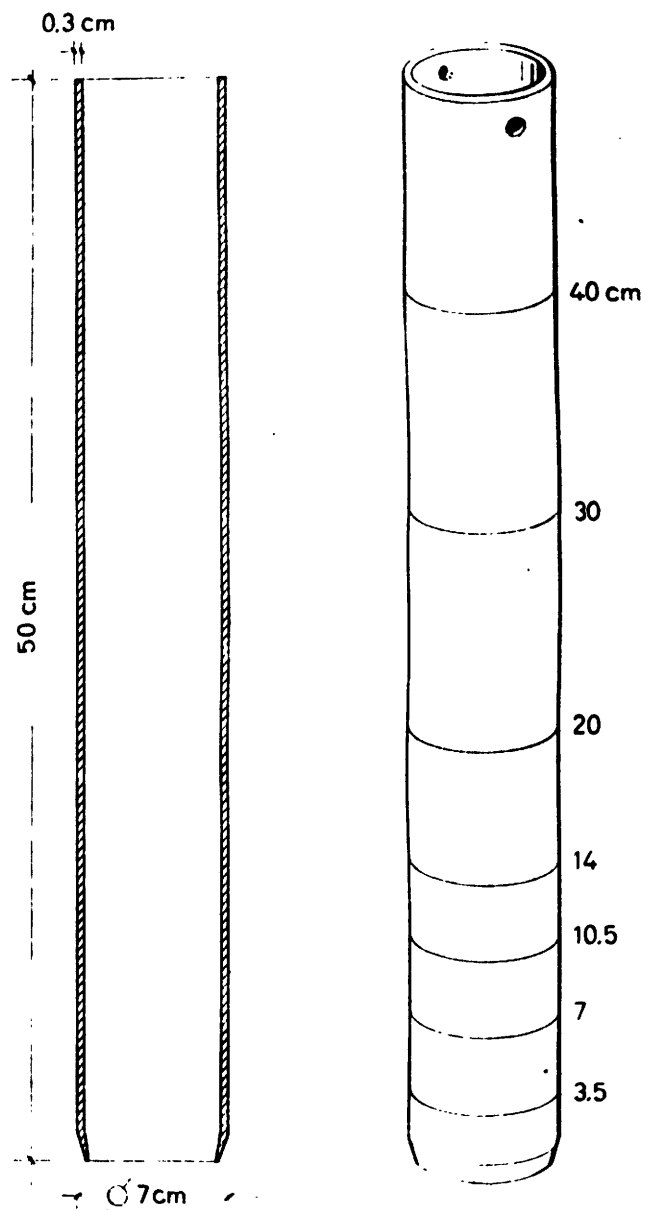


Fig. 3

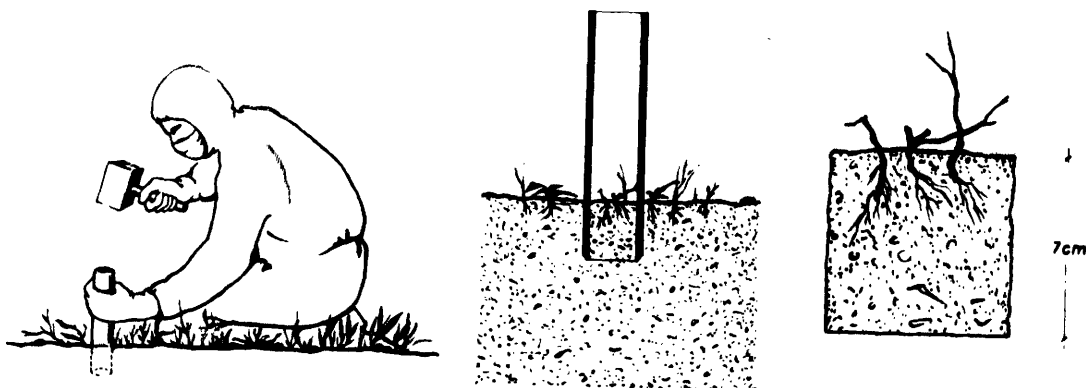


Fig. 4

SCHEMA DI ANALISI DI CAMPIONI CONTENENTI TCDD  
CAMPIONI DI TERRENO, ERBA ECC.

ESTRAZIONE CON SOLVENTI ORGANICI E CONCENTRAZIONE DELL'ESTRATTO;

PURIFICAZIONE CON PROCEDIMENTO DI TIPO CROMATOGRAFICO E SUCCESSIVA CONCENTRAZIONE;

(EVENTUALE ULTERIORE PURIFICAZIONE SU ALTRA COLONNA CROMATOGRAFICA, E CONCENTRAZIONE)

DETERMINAZIONE DELLA TCDD PER GAS-CROMATOGRAFIA-SPETTROMETRIA DI MASSA

Fig. 5



Fig. 6



Fig. 7

CLASSIFICAZIONE PER GRUPPI DEI VALORI DI TCDD OTTENUTI  
NEI CAMPIONI DI TERRENO DELLE ZONE A e B

classe <sub>2</sub> (in $\mu\text{g}/\text{m}^2$ )	campioni terreno n.	
	zona A	zona B
< 0,75	} 32	101
0,75 - 4,99		91
5,0 - 14,99	6	16
15,0 - 49,99	18	5
50,0 - 499,99	31	0
500,0 - 4999,99	18	0
> 5000	3	0

Fig. 8

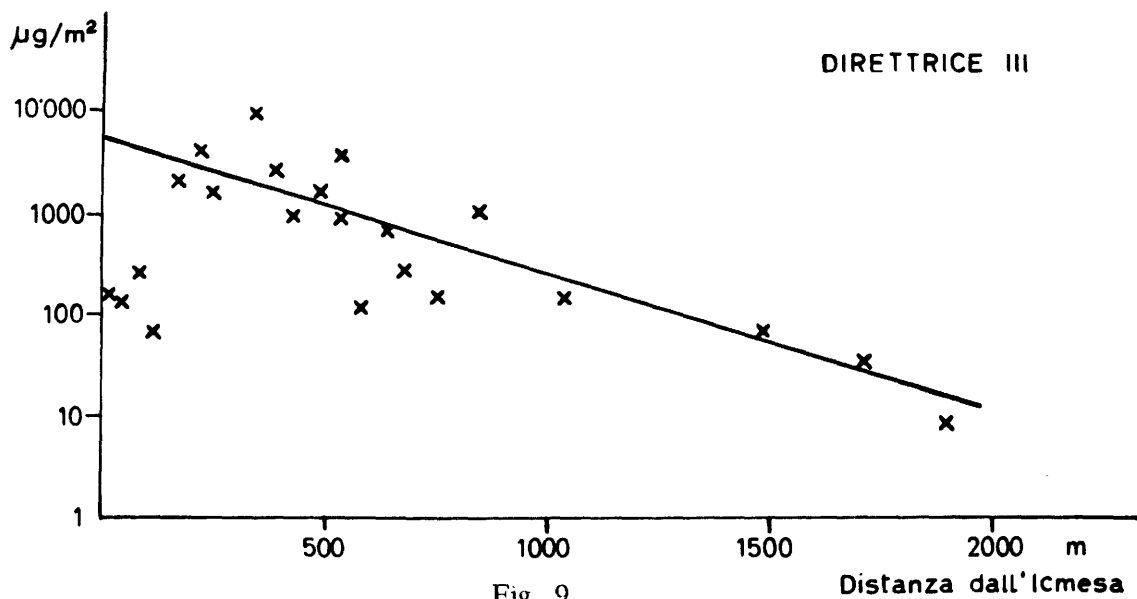


Fig. 9

## DISTRIBUZIONE DELLA QUANTITÀ TOTALE DI TCDD NEI VARI SETTORI DELLA ZONA "A"

Sett.	Superf. ettari	% del totale	Media $\mu\text{g}/\text{m}^2$	Mediana $\text{MG}/\text{m}^2$	Val. Ind. $\text{MG}/\text{m}^2$ (1)	Quantità in gr. (2)	% del totale	Val. max. $\text{MG}/\text{m}^2$ (3)	Quantità in gr. (4)	% del totale
A 1	4,1	3,7	106,2	78,6	92,5	3,8	0,9	261,7	10,7	0,3
A 2	14,3	13,0	311,6	1631,3	2386,5	341,3	78,6	20077,1	2871,0	87,5
A 3	9,7	8,8	185,4	49,5	117,5	11,4	2,6	811,6	78,7	2,3
A 4	12,8	11,7	200,5	58,2	131,4	16,8	3,9	1041,6	133,3	4,1
A 5	14,6	13,5	194,1	143,7	168,9	25,0	5,8	473,8	70,1	2,1
A 6	17,5	16,0	185,0	63,9	124,5	21,8	5,0	501,7	87,8	2,7
A 7	24,3	22,2	31,7	23,1	27,4	6,7	1,5	74,3	16,1	0,6
A 8	12,2	11,1	61,0	62,7	61,9	7,6	1,7	105,7	12,9	0,4
Totale	110					Totale 434,4			Totale 3282,6	

- (1) Valore indicativo = (media+mediana)/2  
 (2) Calcolata in base al Valore indicativo  
 (3) Valore massimo trovato nel settore  
 (4) Calcolata in base al valore massimo

La quantità totale calcolata utilizzando le medie risulta pari a 574 g (in A2 è presente in questo caso il 78% di TCDD della zona A).

Fig. 10

## DISTRIBUZIONE DELLA QUANTITÀ TOTALE DI TCDD NEI SETTORI A1 ÷ A8

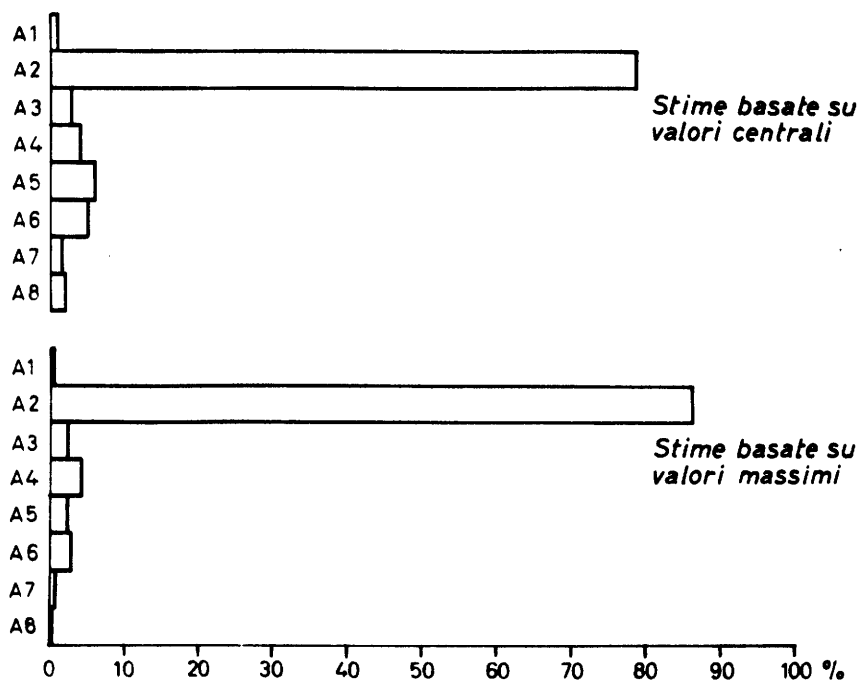
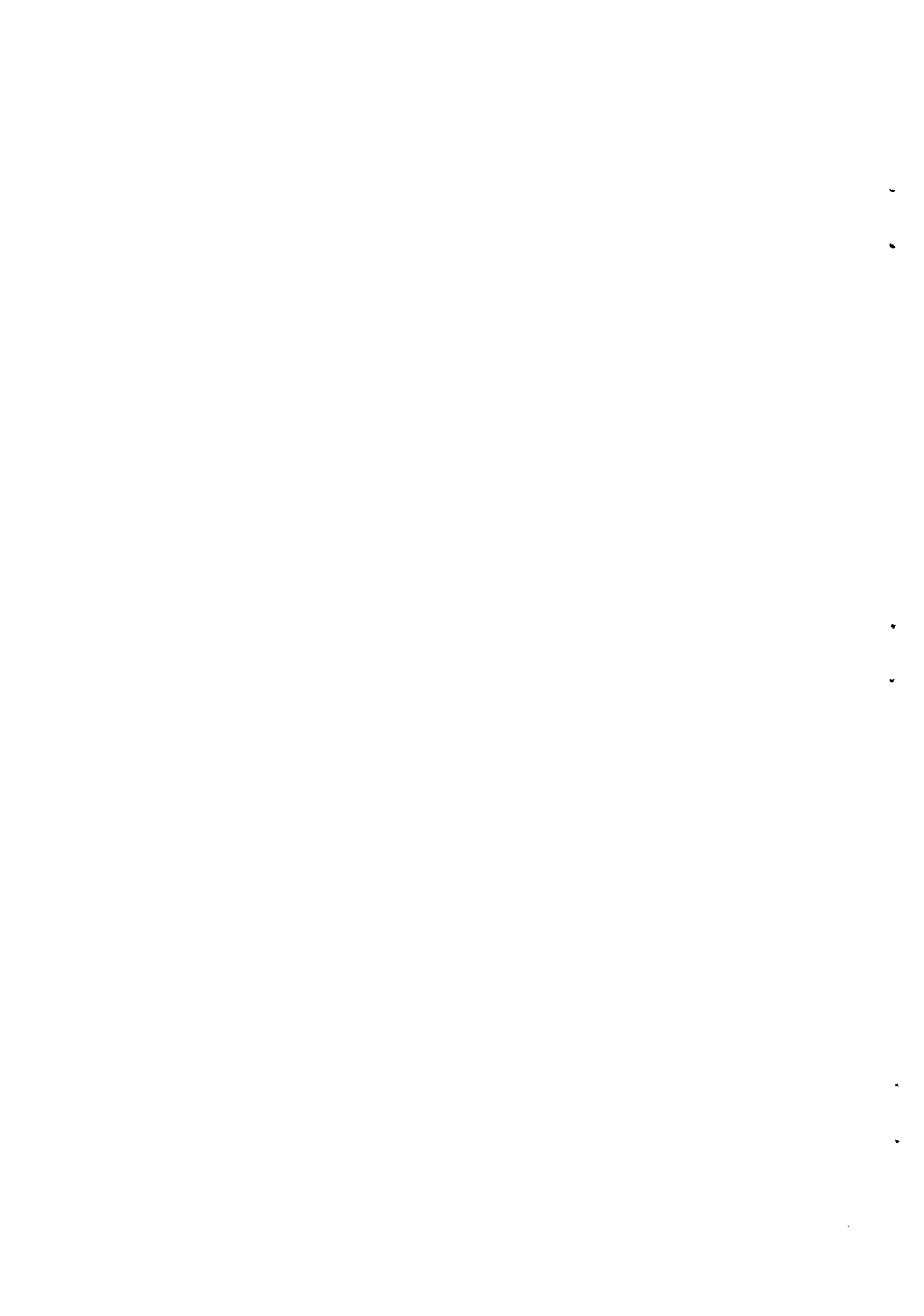


Fig. 11





**INTRODUCTORY REPORT ON THE EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS**  
**FARA G.M., Direttore Istituto d'Igiene - Università di Milano**

I would like to briefly illustrate what has been accomplished thus far by the Lombardy Regional Government towards protecting the health of the population affected by the ICMESA accident and organizing a health surveillance program aimed at identifying the possible future consequences it may have on this population. As soon as the situation was recognized as being quite serious and of an exceptional nature, a series of emergency measures were taken to aid the affected population locally. One must remember that such measures were put into effect in the middle of July, a month which Italians traditionally dedicate to vacationing, and during which most public services function with fewer personnel than usual. Since the first lesions observed were dermatological lesions (primarily in children who were living downwind of the factory, and who were hospitalized due to the seriousness of their condition), a dermatological out-patient clinic run by specialists from the 1st Dermatological Clinic of the University of Milan was immediately set up in Seveso in order to assist all persons requiring treatment. Over 1500 persons came to the clinic between the beginning of August and the first week of September; all lesions were recorded and classified, making a distinction between those lesions which were probably related to the accident and those whose relation to the accident remained doubtful (many other lesions were definitely unrelated to the accident). I say related to the "accident" and not to TCDD because in the opinion of the dermatologists the acute lesions observed may have been caused by other components of the poisonous cloud besides TCDD.

**TABLE 1**

**DERMATOLOGICAL CASES FROM JULY 10 TO AUGUST 18**

Crude incidence rates / 10,000 inhabitants

	A	B	R	OTHER
MEDA	586		120	20
SEVESO		305	131	46
CESANO		78	50	14
DESIO		9	8	
OTHER				5

range 1 to 16 (Muggiò and Barlassina)

A — the A area

B — the B area

R — the "respect" area

OTHER — surrounding areas

The ICMESA factory is located in the southern part of territory of Meda. Seveso and Cesano Maderno are located south of Meda, while Desio is to the southeast. The poisonous gas cloud spread from the factory in a south-south-easterly direction.

Table 1 (updated on August 18) illustrates the incidence of dermatological lesions of probable and suspected derivation from the accident, in residents of the A, B and "respect" areas, which belong to the various communities involved. The highest incidence (586 per 10,000) occurred among residents of the A area, who remained in contact with the environment for approximately 15 - 20 days prior to being evacuated (the A area concerns only Meda and Seveso). On the other hand, in the B area (second column), which does not include Meda, one notes that the further one goes from the ICMESA factory, the lower the frequency of lesions becomes (305 in Seveso, 78 in Cesano Maderno, 9 in Desio).

The third column affords data concerning what we call the "respect" area, which encircles the now evacuated A area and the only slightly contaminated B area. As one can see, there is a significant frequency of lesions even in this area, though it diminishes as one goes further away from the source of the contamination. In other communities located around the "respect" area (last column), there are low frequencies of lesions: 20, 46, 14, 8, 5 per 10,000. That lesions were observed both in the "respect" area and those areas apparently unaffected by TCDD contamination may be explained - and the planned epidemiological investigation will ascertain this - either by the fact that such lesions are related to other substances which spread over a more extensive area than the TCDD, or by the fact that the affected persons, while residing outside the contaminated area, either entered the area or had some contact with substances originating there (consumption of food products, vegetation or animals, physical contact with objects coming from the A or B areas).

Prof. Puccinelli can show you the skin lesions that have been observed. Until a few days ago, cases of typical or even atypical chloracne had not been diagnosed.

The regional health authorities have also been concerned with the problem of pregnant women, in view of the wellknown teratogenic effect of TCDD. Taking advantage of a regional law passed just recently, a family planning bureau was opened in Seveso for the purpose of keeping the pregnant women under medical surveillance and offering advice on temporary birth control methods to all women. The Medical-Epidemiological Commission has stated, in fact, that pregnant women exposed to TCDD run a greater than normal risk of giving birth to malformed offspring. On the basis of this statement, the medical committees, which, in accordance with the new legislation, are responsible for making decisions regarding pregnant women, have authorized approximately 20 therapeutic abortions requested by women from the A and B areas (1). Until now, the 1st Obstetrical Clinic of the University of Milan has been in charge of this activity, but in the future such work will have to be carried out by the local hospitals, doctors and family planning bureaus.

## TABLE 2

### FOLLOW-UP OF PREGNANCIES IN WOMEN EXPOSED TO TCDD

#### 1. Pregnancies starting before July 10, 1976

1 - 13 weeks: No.	232	From the A area: No.	5
14 - 27 weeks:	142	From the B area:	30
28 - 40 weeks:	43	From the R area:	151
		From other areas:	231
	-----		-----
Total:	417		417

#### 2. Pregnancies starting after July 10, 1976: 28

*1st Department of Obstetrics & Gynecology, University of Milan Medical School*

(1) 17 abortions have been performed to date.

Table 2 shows the number of pregnancies in the Seveso area to be 417, obviously not all from the A and B areas. There are 5 pregnant women from the A area, 30 from the B area, 151 from the "respect" area, and 231 from other areas. People living outside the contaminated area also came to the bureaus, motivated for the most part by a general fear for their health, and these people were certainly not turned away. However the number of pregnant women found in the A and B areas is lower than that which one would expect according to statistics (1). One hypothesis is that some of the pregnant women from these areas resorted to secret abortions on their own initiative.

**TABLE 3**

**OUTCOME OF PREGNANCIES IN WOMEN EXPOSED TO TCDD (as of September 1, 1976)**

<u>ABORTIONS</u>	Induced: 16, between 8th & 12th weeks 1, at 16th week <i>(no macroscopical foetal abnormalities)</i> Spontaneous (missed): 2, at 16th and 18th weeks <i>(exposure to TCDD 24 - 25 days before)</i>
<u>DISEASES OF PREGNANCY</u>	4 : 2 cistopyelitis, 1 Rh-isoimm., 1 heart disease <i>(no relationship to TCDD exposure suspected)</i>
<u>DELIVERIES</u>	7 term A.G.A. fetuses ) no perinatal deaths 2 term S.G.A. fetuses ) 1 anencephalus (37th week, 1,800 gr.) <i>(exposure to TCDD 37 days before delivery)</i>

*1st Department of Obstetrics & Gynecology, University of Milan Medical School*

Table 3 provides a picture of the pathology of women who either aborted or gave birth between the time of the accident and September 9, 1976; there were 17 induced abortions during this period. No macroscopic malformations were observed in these embryos, but further studies are now being carried out by the Department of Pathology of the Medical School of Lubeck in order to determine whether the embryos present any microscopic malformations. One case of anencephalus was observed among the live births; since the foetus was delivered at term, however, it is clear that the case is unrelated to the Seveso accident.

Table 4 lists the series of laboratory tests of which the residents of the A and B areas could avail themselves. The same tests were also offered for a certain length of time to those residents of other areas who requested them. The purpose of such an extensive series of tests is to examine the function of the various organs which, according to scientific literature, may be damaged by TCDD poisoning.

(1) Considering a crude birth rate of 14.9 live births per 1000 and a still birth rate of 10.4 per 1000 births (1973, Province of Milan, Ann. Stat. Sanit. ISTAT 1973), a rough estimate of the number of women pregnant during the month of July 1976 would be 55 for the B area and 8 for the A area.

TABLE 4

LABORATORY TESTSLiver function tests

Markers of cytolysis:	SGOT SGPT
Markers of cholestasis:	Alk. Phos. $\gamma$ GT Bilirubin
Marker of lesions:	dALA
Marker of carcinogenesis:	alfa <sub>1</sub> fetoprotein

Haematological tests

MCH	BCC
MCV	Platelets
Hematocrit	PT
Hemaglobin	PTT
RDC	

Kidney function tests

Blood urea nitrogen  
Creatinine  
Urine

## Serum electrophoresis

IgG - IgA - IgM  
Blood glucose

As of September 15, 79% of the 734 inhabitants of the A area and 61% of the inhabitants of the B area had come in for the tests. I must point out that these tests are being carried out on a purely voluntary basis, as our constitution forbids making medical examinations and blood sampling compulsory. Subjects will be recalled in an attempt to obtain their consent only as part of a general health education effort.

The laboratory data has yet to be completely processed and examined in relation to the data on exposure to TCDD. For the moment, we can state that the distribution of values for several haematological and biochemical parameters does not differ greatly among the populations of the A, B, "respect" and other areas. This is true for GOT - GPT transaminasis,  $\gamma$ -GT and white blood cells.

Another important aspect of the sanitary measures concerns the field of occupational medicine, which is assisting the employees of both ICMESA and other factories in the A and B areas and the workers involved in decontamination operations. The activities being carried out by the Servizio di Medicina degli Ambienti di Lavoro (SMAL) (1) includes a series of chemical and clinical investigations, general and specialized medical examinations and individual interviews regarding the level of risk exposure (Table 5).

Table 6 illustrates the state of progress of the above activities. One may note that almost all the ICMESA workers (94.8%) were examined in the first round of check-ups, while over 64.4% have already had a second examination (the second series is still being carried out).

---

(1) Medical Service for Work Environments

**TABLE 5****DUTIES OF THE OCCUPATIONAL MEDICINE SERVICE, MEDA**

In charge of health monitoring for the following subjects:

1. ICMESA workers
2. Workers from other factories formerly operating in the A area and from factories currently operating in the B area.
3. Workers involved in decontamination of the A and B areas.

Monitoring will include:

1. General medical examinations.
2. Dermatological, neurological and other special examinations.
3. Routine laboratory tests (see Table 4).
4. 'Ad personam' laboratory tests.
5. Filling out and up-dating personal history forms on occupational risk.

**TABLE 6****EXAMINATIONS PERFORMED BY THE OCCUPATIONAL MEDICINE SERVICE, MEDA**

ICMESA Workers	Total No.	194
1st check-up, August 1976		184 (94.8 percent)
2nd check-up, September 1976		125 (64.4 percent) <sup>1</sup>
3rd check-up, December 1976		to be done
Further check-ups every 6 months until 1981		to be done

<sup>1</sup>to be completed

Examination of Table 7 shows that the prevalence of chemical or clinical abnormalities (alkaline phosphatase and  $\gamma$ -GT) in ICMESA workers considered 'clinically normal' is not significantly different from that of workers of other factories in the area; this would indicate for the time being the absence of any liver function alteration due to previous exposure to TCDD.

**TABLE 7**

OCCUPATIONAL MEDICINE SERVICE, MEDA:

PRELIMINARY COMPARISON OF ICMESA AND OTHER FACTORY WORKERS

	ICMESA	OTHER FACTORIES
Number of workers examined	181	78
Clinically normal & $\gamma$ GT plus alk. phos. normal	143	67
Clinically normal but $\gamma$ GT plus alk. phos. abnormal	38	11

$\chi^2_1$  equals 1.24 ( $p > 0.05$ )

The last aspect of the measures taken following the July 10 accident consists of the preparation of a health monitoring program for the exposed population. Clearly, now that the immediate emergency is over and the acutely affected subjects have been taken care of (the damage is apparently limited to dermatological lesions), and lacking any effective specific therapy against possible future effects of TCDD, it is the health authorities' duty to keep the population of both the exposed area and the surrounding, uncontaminated area under surveillance, in order to note any possible future alterations in the public's health. The purpose of this health surveillance is not just to study the eventual developments but to catch any pathological abnormality at its outset in order to intervene with all possible means of secondary prevention.

The primary preventive measures (evacuation of the A area followed by forbidding access to the area) have already been taken; the rapid decontamination of the area, which should prevent any further contact with TCDD, may also be considered one of these measures. Nonetheless, the only real, true form of primary prevention would have been to prevent the disaster from happening in the first place.

The investigation that was presented to the health assessor's office and which is now under discussion for approval by the Regional Council, is to be carried out simultaneously on two different levels (a detailed description of the project may be found in Appendix 1). First level activities concern those subjects who were definitely exposed to risk, of which there are several thousand. The list includes the residents and employees of factories in the A and B areas, all women from the entire area who are now pregnant or who may become pregnant in the near future, as well as all those who must enter the A area for study or decontamination purposes. These subjects will obviously require careful follow-ups, beginning immediately with an investigation into the level of exposure to the risk, as this will determine the frequency of future check-ups and will be of the utmost importance in determining the significance of any future health event. For this reason, the major effort being made during this first phase of operations is to gather information from the individual subjects as to their whereabouts and activities from July 10 on, by means of a questionnaire administered in the subjects' homes by the Health

Assistants (Table 8). Those living or working in the A area are not the only ones who were exposed to the risk; even those living outside the area may have been exposed - and we suspect that this is the case for many of the dermatological lesions observed - through contact with the A or B areas, and this can only be ascertained by means of the questionnaire mentioned above.

**TABLE 8**

-----  
**INVESTIGATION ON POPULATION EXPOSURE TO TCDD**  
 -----

Data being collected:

1. Personal identification.
2. Home location and description.
3. Type and location of work (adults) or play (children).
4. Previous medical history.
5. Indicators of exposure.
6. Specific clinical symptoms after 10 July 1976.
7. Clinical signs and symptoms at present.

First level activities also include laboratory tests, medical examinations and a special effort to sensitize and involve all sanitary personnel of the area. Many epidemiological investigations of the past have proved that measures decided at the top are in the long run rejected by an unprepared population. (The example of Tecumseh's study in Michigan is quite significant in this regard.) There is another consideration to be made, however. The first level follow-up can only signal the appearance of non-rare events due to TCDD, since it involves only a few thousand people. However, as we believe it important to verify the rare risks (teratogenic effects, tumours) as well, we feel it is necessary to carry out a second level study on a larger population. This study, which does not involve the population directly but is based on certain health indicators, will cover a much larger territory coinciding with that of the three Consorzi Sanitari di Zona (C.S.Z.)<sup>1</sup> and involving about 200,000 people. The indicators to be watched include demographic data, hospitalizations (for which a special procedure is being employed in the Lombardy Region), the cancer registry, and records of abortions and malformations.

In order to obtain reliable results in real time, the data-gathering structures, including the civic ones which are still not completely up to date, must be reinforced and made to run as efficiently as possible. In addition, a questionnaire will probably be mailed to all residents of the area in order to get information concerning each family's exposure to the risk.

The last part of the program involves ad hoc investigations. The health surveillance program that I have outlined above is aimed at the entire population; more specialized aspects of the health problem as suggested by the scientific literature are being handled by special investigative groups, who for the time being will take into consideration only a part of the most exposed subjects (especially the residents of the A area and ICMESA workers). One research group is to study the possibility of immunological depression, another the risk of neurological lesions, still others genetic risks and so on. These special projects are being set up as urgently as possible; meanwhile, the health surveillance program has already gone into effect, using

<sup>1</sup> Zonal Health Organizations

emergency measures where necessary. It was particularly important to gather information on risk exposure as soon after the accident as possible, as it is a well-known fact that personal recollections become less and less reliable as time passes. At this time, we feel that it would be extremely useful and constructive to discuss the aforementioned projects with foreign experts, as we did recently in the United States. We therefore hope that this afternoon's work groups will give us the opportunity to hear the suggestions and criticisms of all the experts here today in Milan. Thank you.



## RELAZIONE INTRODUTTIVA SUGLI ASPETTI VETERINARI GHINELLI I., Responsabile servizio veterinario – Regione Lombardia

L'intervento veterinario si può riassumere per comodità espositiva in fasi. Prima fase, che va dal 10 Luglio al 20 Luglio, cioè da quando si era diffusa la nube tossica dell'Icmesa ed ancora non era nota la sostanza più importante, direi più preoccupante, che si era sviluppata dal reattore.

I servizi veterinari avevano registrato una abnorme elevata mortalità fra gli animali della zona dei comuni di Meda, Seveso, poi Cesano Maderno e Desio. Va subito precisato che la Brianza e quindi anche la zona di Seveso non è una zona a vocazione zootecnica, ma industriale, e questo per buona fortuna. Però va pure precisato che in quella zona vi sono numerosi piccoli allevamenti a carattere familiare, disseminati nel territorio e questo si è rivelato importante per quanto andremo ad esporre. Si tratta dunque di animali da cortile: conigli, polli, anatre, oche, tacchini, faraone; ma fra questi animali è il coniglio che si è dimostrato particolarmente sensibile, cioè un test biologico di estremo valore, mentre il pollame non si è dimostrato altrettanto sensibile. E' chiaro, perchè il pollame viene nutrito con granaglie mentre l'altro pascola nei vegetali della zona. Si è determinata mortalità anche in qualche uccello, in qualche cavia presente in zona, nei topi, in qualche pesce ornamentale, e qui va precisato che i pesci ornamentali non sono morti al passaggio della nube tossica, ma successivamente quando, con le piogge, gli alberi soprastanti alla vasca dove si trovavano i pesci ornamentali hanno sgrondato diossina e quindi in quel momento la diossina in maggiore concentrazione ha agito sui pesci. Niente mortalità nei cani anche se la stampa quotidiana più volte ha ripetuto che si era verificata una forte mortalità in detta specie e nessun caso di morte nei pochissimi bovini presenti in zona. Nei cani si sono riscontrate soltanto lesioni locali nei piedi, di tipo necrotico, una specie di ustione ai polpastrelli delle dita, ai cuscinetti plantari. Si è riscontrata nei cani una temporanea indocilità e un mutamento della sfera affettiva, ma tutto è ritornato alla normalità, tanto è vero che i cani della zona di Seveso sono tutti vivi, ricoverati presso alcuni canili dei Comuni di Milano, Monza e Voghera ed apparentemente sani.

Già il 19 Luglio era stata approntata dal Servizio Veterinario una prima mappa della zona in base a detta mortalità, sulla quale in seguito i farmacologi e tossicologi hanno condotto le loro esperienze, le loro analisi, le loro ricerche. Si è tentato di fare una mappa epidemiologica ma questa non è risultata molto significativa per ovvie ragioni, cioè per la mobilità della persona che insistevano per ragioni di lavoro nella zona di Seveso; è stata poi fatta una mappa tossicologica del terreno che ha perfettamente coinciso con la mappa veterinaria.

La sintomatologia è poco espressiva, non patognomonica, è una sintomatologia di carattere generale: malessere, adinamia, dimagrimento, morte.

Molto significativo è il quadro tossico. All'inizio, nei primi giorni, al passaggio della nube, qualche lesione necrotica alla bocca dei conigli; invece, si è verificato costantemente un edema polmonare acuto e fatti distrofici, degenerativo-necrotici, del parenchima epatico. Quindi lesioni anatomo-patologiche di tipo essudativo della cavità toracica, tracheite emorragica, edema polmonare, edema gelatino emorragico retrosternale, sierosità emorragica in cavità toracica e le già accennate lesioni di tipo degenerativo necrotico a livello del parenchima epatico che hanno poi trovato riscontro all'esame isto-patologico. Tutta la campionatura fatta fin qui, numerosissima - si tratta di circa n. 2.500. campioni - è tutta schedata e a disposizione - allo stato di congelazione - per ulteriore approfondimento della ricerca, nonchè a disposizione dell'autorità giudiziaria che ne ha fatto richiesta.

Si è poi fatto in un secondo tempo una nuova mappa basata sul grado di mortalità in relazione alla consistenza degli allevamenti di provenienza. Quindi abbiamo una mappa con dati significativi di alta mortalità che va dal 50 all'80, al 100% dei presenti, media mortalità dal 20 al 50%, bassa mortalità inferiore al 20%: anche questa mappa del grado di mortalità ha coinciso perfettamente con la mappa tossicologica del territorio.

Nella seconda fase abbiamo tempestivamente promosso gli strumenti giuridici per vietare il consumo dei prodotti zootecnici (carne, latte, uova, miele). La campionatura è pure a disposizione: sul latte sono state fatte delle ricerche però il risultato non è valutabile; ancora niente è stato fatto su uova e miele ma i campioni sono a disposizione. Comunque, tutto il latte e le uova prodotte sono state finora distrutte. E' stato provveduto al censimento del bestiame presente nelle zone interessate, è stata fatta la valutazione e stima del danno, si è provveduto all'abbattimento e distruzione, mediante incenerimento, di tutto il bestiame presente sia nella "Zona A" sia nella "Zona B" e nella zona di rispetto. Siamo a quota n. 67.000 capi di bestiame abbattuti, compresi i morti naturalmente, ed abbiamo ancora da abbattere n. 10.000. capi, dopo di che tutta la zona è sgomberata.

E' inutile dire che l'impiego degli inceneritori è stato molto valido perchè gli animali si distruggevano alla temperatura di 1200° C con un apparecchio di post-combustione alle base del camino, accertamenti analitici fatti sulle ceneri, sul terreno, sui tetti, circostanti agli impianti inceneritori hanno dato esito negativo per presenza di diossina. Peraltro, i conigli allevati attorno agli inceneritori sono in ottima salute.

Nella terza fase, cioè passato il periodo di emergenza, siamo alla sperimentazione. In "Zona A" abbiamo lasciato un gruppo di animali delle diverse specie per seguire quali sono gli effetti a lungo termine e per controllare il grado dell'attuale e futura contaminazione e quindi anche della decontaminazione, quando avrà inizio. Saranno fatte nelle Zone A e B e nella zona di rispetto: analisi farmaco-cinetiche dei livelli di residui di diossina a diversi intervalli, ricerche ematologiche ed analisi chimico-cliniche; saranno inoltre studiate le alterazioni ultra-strutturali dei parenchimi e le lesioni anatomico-patologiche. Nella zona di rispetto, poi, sono stati collocati 15 allevamenti spia, sia con animali del posto, sia con animali cosiddetti "vergini" perchè allevati altrove, lontano dalla zona interessata. Dobbiamo dire che i primi animali cosiddetti "vergini" introdotti in questi allevamenti spia, dopo venti giorni sono tutti deceduti, cioè hanno subito l'azione della diossina presente ancora nei vegetali, nonostante le grandi piogge.

Presso l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Brescia sono stati pure portati animali di specie diverse, fra le quali anche caprini e quaglie, per condurre anche là esperimenti sugli effetti a lungo termine con detti animali, della zona contaminata ma successivamente alimentati in modo diverso, nonchè studi sugli effetti teratogeni. Per questa ultima parte ci siamo affidati al Prof. Loprieno dell'Istituto di Mutagenesi di Pisa.

## INTRODUCTORY REPORT ON THE DECONTAMINATION PROBLEMS GIOVANARDI A., Professor

The poisonous cloud released by the reactor of the ICMESA factory on July 10, 1976 moved in the direction of the prevailing winds at the time of the accident (from NW-NNW to SE-SSE), leaving behind decreasing quantities of dioxin due to sedimentation. The contaminated area assumed a triangular shape, the vertex corresponding to the factory, with higher contamination in the north than in the south. The whole area covers 3-4 square kilometers.

The Decontamination Commission began its work at the end of July, when the boundaries of the affected area had already been laid out and the most seriously exposed population (730 inhabitants) had been evacuated from the A area (approximately 115 ha), which had high to extremely high concentrations of dioxin. Moreover, it had already been decided to allow the residents of the B area (numbering about 4000) to remain in the area of approximately 250 ha, contingent upon adoption of a series of health norms and behavioral rules set out by the Medical-Epidemiological Commission. (1)

The main points of the program developed by the Decontamination Commission and approved by the Regional Council on August 24, 1976 are as follows:

- Removal of all vegetation in the A and B areas, plus removal of a layer of topsoil in a limited part of the A area (12-15 ha) adjacent to the ICMESA factory, for the purpose of reducing the quantity of dioxin present in the environment and minimizing the risk of its spreading to other area.
- Allocation of a 10 ha experimentation area within the A area to be used for testing decontamination procedures for buildings and their appurtenances (courtyards, gardens etc.), streets, squares, and the ground, where the concentration of dioxin is not extremely high.
- The possibility of adopting whatever effective techniques may be developed through experimentation or otherwise acquired, at any point in the sequence of decontamination operations.

It is clear from the above that the program is open to new developments throughout its application, and that it may be modified and improved accordingly. In regard to the considerable difficulties encountered in this work, it may be well to remember that this is perhaps the first time that a stable and extremely toxic substance such as dioxin has escaped from an industrial area and has come into contact with a large population.

The removal of vegetation (mechanical mowing of low-growing vegetation, cutting down of bushes, hedges, etc., defoliation and pruning of forest trees, etc.) began in the southern part of the unevacuated B area, which was the least contaminated. The operations will gradually be extended to the A area, first in the southern part and then in the north, around the ICMESA factory. The grass, foliage, branches etc. will be collected using all possible precautions and transported in covered trucks to a special zone within the A area, located near the incinerator and the soil deposit. All buildings, equipment and services necessary for decontamination operations are being set up in this area, or in an adjacent, uncontaminated area, both of which are easily accessible from all parts of the affected territory.

The removal of vegetation should be completed within two months. According to the first data available, this operation should eliminate approximately 1/3 of the dioxin present in the environment.

As previously mentioned, the decontamination program includes the removal of a 10 cm. layer of topsoil in the area adjacent to the ICMESA factory, covering about 12-15 ha,

---

(1) Similar norms and rules have been adopted in the vast so-called "respect area" surrounding the A and B areas. In this area, animal breeding is also under strict surveillance.

where the concentration of dioxin reaches and even surpasses 2000  $\mu\text{g./sq.m.}$  The soil will be removed and transported to the A area in such a way as to avoid dispersion of the dioxin. The accumulated soil will then be covered and placed on an impermeable bed in order to prevent the dioxin from spreading along the surface (carried by rain or wind) and infiltrating into the lower layers of the ground. (1)

The collected material will be burned in a special incinerator, the specifications of which are still under study. In particular, the characteristics to be decided upon include the type of structure best suited to the kind of material to be burned; the temperature and duration of combustion necessary to guarantee complete destruction of dioxin while preventing its formation from the trichlorophenol present; the ease of analysis of the gaseous effluent during operation. The incinerator will be equipped with a post-combustion device.

It is clear that reclamation of the areas affected by the accident involves more than removing the highly contaminated vegetation and soil. The remaining ground, the buildings (houses, schools, factories, etc.), their appurtenances (courtyards, gardens, driveways, etc.), squares, streets and all open areas must also be decontaminated. The experimentation now going on should provide valid recommendations as to the choice of techniques to be used. At present, the level of contamination in each of the above-mentioned categories is being determined using procedures laid out in the decontamination program, which also includes guidelines for testing the effectiveness of decontamination methods through the analysis of samples before and after each operation.

In conclusion, we may say that the decontamination program outlined above consists of three main lines of action:

- a. the removal of vegetation in the entire affected area plus removal of a layer of topsoil in the most highly contaminated zone, adjacent to the ICMESA factory;
- b. the selection of decontamination methods and techniques for different environmental substrates through laboratory and field experimentation (the latter to be carried out in a limited part of the A area);
- c. extensive application of the most suitable methods and techniques, as determined on the basis of the experimentation described above, for complete reclamation of the contaminated area.

A "Program for the Surveillance and Study of the Dioxin Contaminated Areas" is about to be commissioned, for application both during and following decontamination. An important part of the program will be the study of the fate of dioxin in the environment, that is, its dispersion by rain, wind, animals, etc. and its leaching into the soil.

The final choice of methods will certainly not be easy, given the basic premise behind the reclamation of this industrious Lombardy area: to preserve the environment from both a hygienic and an ecological standpoint.

Advice and assistance, wherever they come from, will therefore be gratefully accepted and considered in an effort to solve the numerous problems of the Seveso area.

---

(1) The highly contaminated A area has been fenced off, as recommended by the Technical Commission of the Italian Health Department.

## RELAZIONE INTRODUTTIVA SUGLI ASPETTI LEGISLATIVI.

GIANNICO, L., Dirigente Generale dei Servizi dell'Igiene Pubblica del Ministero della Sanità

E' nostra convinzione che, allorché venne diffusa la notizia del drammatico incidente occorso a Seveso, l'opinione pubblica si sia posta, pressoché all'unisono, gli stessi interrogativi.

Esiste in Italia una normativa atta ad impedire il verificarsi di simili episodi? E se tale normativa esiste, trova essa pratica applicazione? Ed ancora, in che maniera la legge si propone di conseguire gli scopi che si prefigge? Volendo fare il punto della situazione al riguardo, è bene precisare subito che tale normativa esiste.

E' indubbio, come vedremo in dettaglio tra breve, che essa presenta talune carenze e smagliature, ma è altrettanto vero che le leggi ci sono. Faremo quindi una rapida disamina di tali leggi così come oggi si presentano, sottoponendole anche ad un sommario vaglio critico.

Cominciamo ad esaminare le norme che regolano il settore delle industrie insalubri.

La materia è disciplinata dagli artt. 216 e 217 del T. U. LL. SS del 1934, per l'attuazione dei quali si applicano gli artt. 102, 103, 104 e 105 del Regolamento Generale Sanitario, approvato con R.D. 3.2.1901, no 45.

Com'è noto, tale normativa si applica a tutte quelle industrie o a quelle manifatture che presentano un carattere di potenziale pericolosità per la salute pubblica.

Essa costituisce, pertanto, uno strumento di notevole importanza ai fini della prevenzione degli inconvenienti igienici di origine industriale.

L'art. 216 classifica le industrie insalubri in due grosse classi: nella prima classe sono comprese le industrie a più alta componente di rischio e per le quali è necessario prevedere l'isolamento in campagna.

Per esse, però, il legislatore ha previsto anche la possibilità di ubicazione nell'abitato, subordinandola all'introduzione di particolari cautele o di nuovi metodi che impediscano di recare danno alla salute del vicinato. La seconda classe comprende quelle industrie a più bassa componente di rischio per le quali non c'è necessità di ubicazione in aperta campagna, ma che possono insediarsi in un centro abitato previa l'adozione di speciali cautele.

Tale legislazione risale al 1934 e per essa si è provveduto solo ad aggiornare periodicamente l'elenco delle lavorazioni insalubri. L'elenco attualmente vigente è fissato con il D.M. 12/2/71, ma proprio quest'anno il Consiglio Superiore di Sanità ha portato a termine un'ulteriore revisione dell'elenco ed il relativo decreto è in attesa di pubblicazione nella G.U..

A fianco di tali norme, ne esistono altre che, pur non investendo così direttamente la medesima tematica, presentano chiari addentellati con il problema in esame.

Ricordiamo, ad esempio, il D.P.R. 19/3/1956, no 303, che, pur avendo come precipuo obiettivo la tutela della salute del lavoratore, non è limitato agli stretti contorni della fabbrica ed in genere del luogo di lavoro, ma si proietta anche al di fuori del perimetro industriale.

Infatti, detto D.P.R. dice, tra l'altro, che l'Ispettorato del lavoro collabora con le Autorità sanitarie per impedire che l'esercizio delle aziende industriali sia causa di danni al vicinato. Evidentemente il legislatore si è reso conto di come una situazione di pericolo possa facilmente interessare anche l'ambiente circostante la fabbrica.

Per quanto attiene all'inquinamento atmosferico, la materia è disciplinata dalla legge 13/7/1966, no 615, e, relativamente al settore industriale, dal D.P.R. 15/4/1971, no 322. Tale normativa si ispira mediamente al principio dei "best practicable means" delle legislazioni straniere, vale a dire che sono prescritti dei limiti alle emissioni sulla base delle possibilità offerte dallo stato dei relativi mezzi tecnici.

Esiste, poi, la legge 30/4/1962, no 283 con relativo regolamento di esecuzione, approvato con D.P.R. 3/8/1968, no 1255, che disciplina l'impiego degli antiparassitari in agricoltura.

Tale regolamento, però, prende in considerazione ed assoggetta al controllo del Ministero della Sanità, solo il prodotto finito e non, ad esempio, gli intermedi di lavorazione perché scopo della legge è solo di far sì che non vengano impiegati per uso agricolo prodotti non autorizzati.

Abbiamo ancora la legge relativa alla tutela delle acque dall'inquinamento. Si tratta di una legge recentissima il cui fine precipuo è la salvaguardia del patrimonio idrico nazionale e che prevede nel suo ambito la possibilità di legiferare a livello regionale.

Giova, infine, spendere qualche parola sul Regolamento speciale per l'impiego dei gas tossici. Tale regolamento disciplina l'utilizzazione, la custodia ed il trasporto di una serie di gas tossici, ufficialmente riconosciuti tali e riportati in un elenco annesso al regolamento stesso.

Questo il quadro, sia pure molto sommario, della normativa vigente che, in maniera diretta o collaterale, si attaglia al caso ICMESSA.

Merita soffermarsi criticamente sulle disposizioni sopra rapidamente esposte, al fine di evidenziarne le relative carenze e di indicare quanto eventualmente è stato fatto o si sta facendo per ovviare a tali deficienze.

Ritornando a considerare il settore delle industrie insalubri, è fuori di dubbio che le cautele, a suo tempo previste dal legislatore, sono oggi da considerarsi inadeguate se si tiene conto degli enormi progressi registrati dall'industria chimica, sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo.

E' evidente che l'attuale enorme complessità sia di lavorazioni che di prodotti, finiti ed intermedi, mette in crisi la misura cautelativa dell'isolamento in campagna, con la possibilità tuttavia di insediamento nell'abitato.

Infatti, come mostra chiaramente l'episodio di Seveso, la pericolosità delle lavorazioni può facilmente interessare un largo raggio che va ben oltre il perimetro dello stabilimento industriale.

Nè, d'altro canto, è immaginabile che l'analisi e la predisposizione di misure cautelative da adottarsi in relazione al carattere di pericolosità di lavorazioni spesso molto sofisticate siano demandate al Sindaco.

Infatti, quest'ultimo, specie nei piccoli comuni, difficilmente può contare su organi tecnici in grado di fornirgli gli elementi di valutazione che gli sarebbero necessari. E' chiaro, a questo punto, che la salvaguardia della salute pubblica va perseguita attraverso strumenti che diano garanzia di tempestività e di adeguatezza.

A nostro avviso tale garanzia deve venire da misure di carattere preventivo all'interno del luogo di lavoro, vale a dire che la sicurezza, non solo dei lavoratori ma anche dell'ambiente circostante, deve nascere all'interno della fabbrica.

E' quindi nella fase di progettazione dell'impianto, ove per progettazione si intende anche lo studio della più opportuna ubicazione, o nella fase di una sua eventuale modifica o ampliamento che vanno studiati e predisposti tutti gli strumenti cautelativi contro possibili incidenti.

E' altrettanto necessario inoltre, considerato che non è mai possibile escludere con assoluta certezza un incidente, predisporre un piano di emergenza pronto a scattare qualora, nonostante ogni possibile cautela, si abbia a verificare un episodio accidentale.

La stessa legge no 615, attualmente in fase di revisione, pur avendo nel suo complesso registrato effetti positivi sul contenimento dell'inquinamento atmosferico, presenta tuttavia delle carenze che ne limitano la portata operativa.

Appare infatti fortemente limitativo il fatto che la legge in esame è nata senza che per essa fossero previsti dei finanziamenti.

Nello schema di legge predisposto per la revisione, si è cercato di superare questa difficoltà al fine di fornire alle leggi quell'incisività e quella concretezza indispensabili per perseguire gli obiettivi che la legge stessa si prefigge.

Anche per la legge sugli antiparassitari è stata avvertita la necessità di una maggiore incisività sul piano operativo. E' stato, infatti, predisposto uno schema di D.P.R. che prevede una vigilanza non più limitata al prodotto finito, pronto per l'impiego, ma estesa ai processi di produzione delle materie prime e di quelle intermedie.

Ancora, è in fase di revisione, e sono già state avanzate concrete proposte, il regolamento per l'impiego dei gas tossici. In particolare, si ritiene indispensabile pervenire, tra l'altro, ad una riformulazione dell'articolo 2, relativo alla procedura di iscrizione di una sostanza nell'elenco ufficiale dei gas tossici, e dell'art. 62, relativo alle deroghe previste per gli stabilimenti industriali.

A fianco, ma non disgiunta da questo fervore di aggiornamento legislativo, è sorta una serie di iniziative tese a raccogliere una messe di dati che risulteranno di grande utilità per detto lavoro di revisione.

Ricordiamo l'iniziativa del Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale tesa a svolgere una rigorosa indagine sulle industrie nazionali, specialmente quelle con un plafond chimico, potenzialmente pericolose per la salute pubblica.

Parallelamente, il Ministero della Sanità ha promosso un'altra iniziativa per svolgere, a mezzo dei propri organi tecnici e del personale del NAS, un'indagine limitata a quei settori industriali per i quali è prevista una autorizzazione del Ministero stesso.

Anche a livello regionale, nell'ambito delle rispettive competenze, è stata avvertita la necessità di avere un quadro preciso della situazione raccogliendo ogni possibile informazione.

Tali iniziative sono naturalmente appoggiate dal Ministero della Sanità e si avvalgono del supporto tecnico-scientifico dell'Istituto Superiore di Sanità.

Come si diceva prima, queste iniziative non rimarranno fini a sè stesse, ma da esse sarà certamente possibile acquisire un'interessante mole di dati e di indicazioni che saranno di sicura utilità per il lavoro di ammodernamento della legislazione.

Per tale lavoro, è nostra convinzione che si possa far riferimento ad una legislazione veramente d'avanguardia nel settore, vale a dire quella relativa alla protezione della popolazione contro il pericolo delle radiazioni ionizzanti, ed in particolare alle norme del D.P.R. 13.2.1964, no 185.

Anche se tale legislazione si muove su un terreno non proprio simile a quello in esame, purtuttavia essa presenta molti aspetti interessanti che possono fornire un valido spunto ed una guida sicura per il lavoro che ci attende.

Se pensiamo, infatti, al rigore scientifico con cui questa normativa è nata, specialmente quando considera il rischio nei suoi vari aspetti, vale a dire rischio acuto, subacuto e proiettato a medio e lungo termine, dobbiamo convenire che essa traccia un binario sicuro che conviene seguire.

Altri punti della suddetta normativa che probabilmente converrà prendere a modello sono, ad esempio, quello relativo alla sorveglianza ed ai rilevamenti riguardanti l'immissione e lo smaltimento di rifiuti e quello relativo alla predisposizione di piani di emergenza, sia di carattere interno che di carattere esterno, per la protezione della popolazione da possibili fatti incidentali.

In conclusione, riteniamo che sia indifferibile procedere ad un aggiornamento dell'attuale legislazione in materia di protezione della salute pubblica, specie nei confronti delle industrie caratterizzate da una alta potenzialità di rischio.

Ciò su cui vale la pena di soffermarsi è che questa esigenza non è avvertita solo da noi ma anche dagli altri paesi della CEE.

Infatti, a livello comunitario, è già stata presa un'iniziativa per giungere al lavoro di ammodernamento delle leggi non a livello unazionale ma a livello internazionale.

A tal fine è utile ricordare che proprio dalla CEE può venire un consistente aiuto a tale lavoro mercè l'utilizzazione di quella grossa mole di dati raccolti mediante una serie di programmi comunitari.

Rammentiamo infatti che è in via di completamento il programma ECDIN (Environmental Chemicals Data and Information Network), che esistono e sono funzionanti l'Internation Referral System dell'Unep e il CIDST (Comitato dell'Informazione e della Documentazione Scientifica e Tecnica), il quale ultimo ha il suo "punto focale" proprio nel Ministero della Sanità.

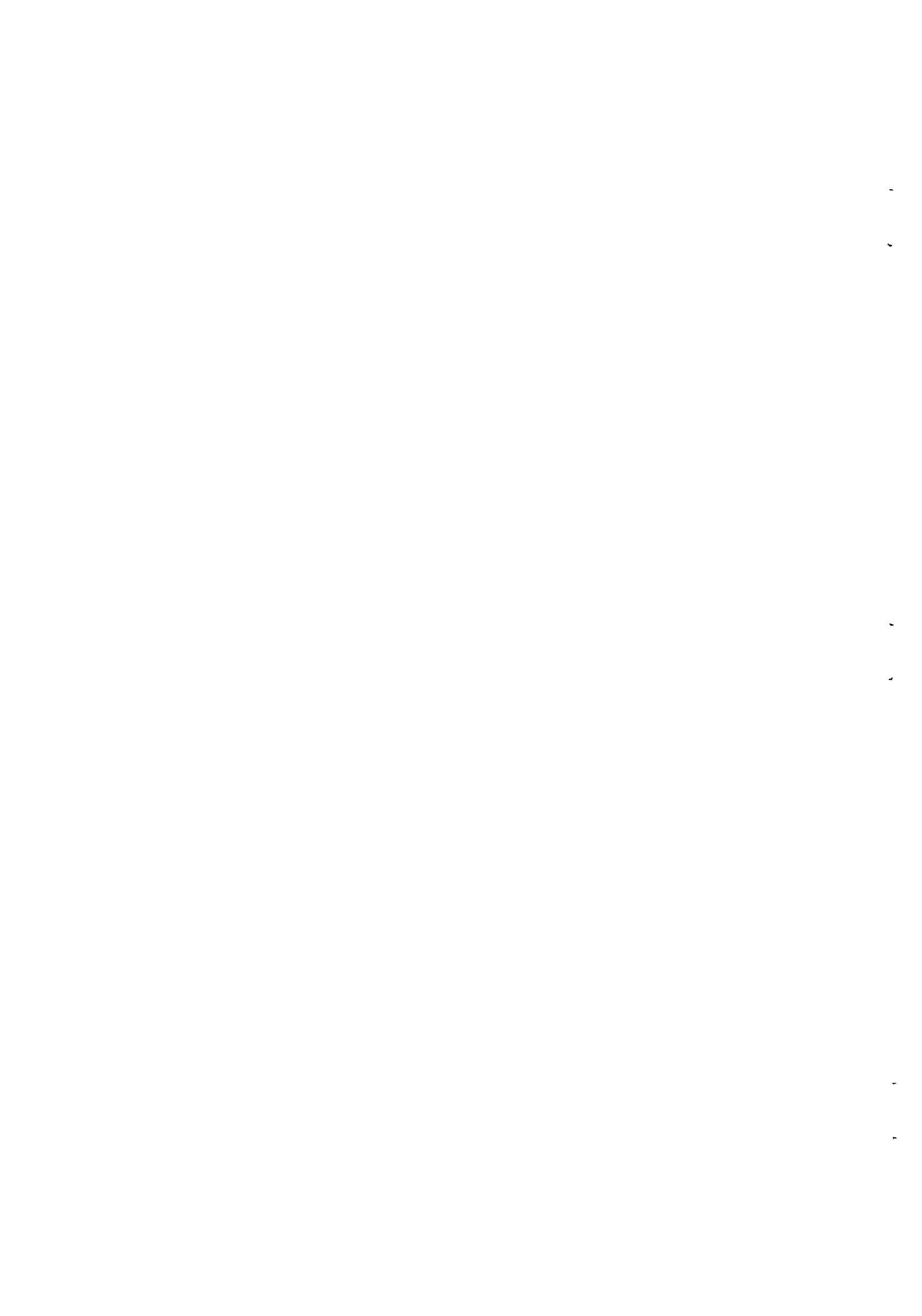
Infine, va menzionato il programma Euronet che prevede il collegamento diretto dei principali centri di informazione della Comunità. Tale programma va non solo appoggiato, anzi ci si deve adoperare affinché venga realizzato il più rapidamente possibile onde avere la possibilità di un migliore e più rapido scambio di qualsiasi tipo di informazione.





SUMMARY OF THE CONCLUSIONS REACHED  
BY THE WORKING GROUPS

RIASSUNTO DELLE CONCLUSIONI  
DEI GRUPPI DI LAVORO



## HEALTH AND EPIDEMIOLOGICAL PROBLEMS

(M. MERCIER)

Le groupe de travail santé et problèmes épidémiologiques a examiné deux types de problème: la contamination de l'environnement et par voie de conséquence l'habitabilité de cet environnement d'une part; et l'étude épidémiologique et sanitaire des personnes contaminées d'autre part.

Pour traiter du premier problème il était nécessaire de lier le niveau de contamination du milieu au niveau de contamination tolérable pour l'habitat normal.

Il a tout d'abord paru superflu au groupe de vouloir définir une concentration maximale acceptable étant donné qu'il s'agit d'une contamination accidentelle. En outre il a paru évident que le danger en ce qui concerne l'environnement provient principalement de la contamination du sol. Des extrapolations de données de toxicité aiguë ont permis aux autorités sanitaires italiennes de proposer comme niveau de contamination tolérable  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$  de sol; la sensibilité des méthodes analytiques est de l'ordre de  $0,75\mu\text{g}/\text{m}^2$ , en dessous de ce niveau la zone pourrait devenir habitable, moyennant bien sûr certaines précautions d'hygiène personnelle, interdiction pendant un certain temps, qui reste à préciser, de faire croître des végétaux comestibles sur ces sols ou du moins de les consommer de même qu'une interdiction d'y élever des animaux propres à la consommation. L'acceptation de ce niveau aussi défini permettrait de définir une zone habitable.

Un problème lié au précédent est la reprise des activités industrielles dans la zone B. Il est à noter que les industries concernées sont surtout des industries du meuble; ce type d'industrie produit des poussières et utilise des bois stockés à l'extérieur, bois qui ont probablement emmagasiné une quantité appréciable de dioxine.

Chaque industrie avant la reprise d'activité fait l'objet d'un examen individuel approfondie en ce qui concerne l'intérieur de ces bâtiments. Pour l'intérieur des bâtiments scolaires et des habitations de la zone B, le niveau de contamination sur les surfaces, proposé par les autorités italiennes, est de  $0.01\mu\text{g}/\text{m}^2$ . Il est à noter que 3 ou 4 écoles ont été contaminées et à l'intérieur de ces bâtiments la plus haute teneur observée a été de l'ordre de  $0,03\mu\text{g}/\text{m}^2$ .

Le groupe de travail après examen de l'ensemble des niveaux proposés a conclu que: si au niveau du sol les valeurs reportées sont systématiquement inférieures à  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ , ne pouvaient entraîner un danger d'intoxication aiguë et à moyen terme pour la population qui y est exposée.

Il est à noter qu'il est difficile de parler d'intoxications aiguës lorsque la première symptomatologie - la pathologie la plus caractéristique la chloracné - ne se manifeste qu'environ deux mois après la première exposition.

Un cas de chloracné, 20 jours après l'exposition a été signalé parmi les 7 reporters de la télévision allemande qui ont réalisé un reportage à Seveso et dont les vêtements ont été contaminés par la dioxine. La dioxine n'a pas été décelée dans le sang, l'urine, les graisses, compte tenu de la limite de sensibilité des analyses.

Le groupe a souhaité enfin que l'échantillonnage soit intensifié et permette une confirmation en permanence des valeurs qui se sont révélées inférieures à  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ .

Le deuxième point envisagé est celui de l'épidémiologie des personnes exposées. Des résultats ont été présentés, qui doivent être considérés comme des résultats préliminaires et la méthodologie devrait en être précisée au fur et à mesure que les résultats seront disponibles.

Il est apparu au groupe que les fonctions principales avaient été judicieusement explorées, lors de la surveillance des personnes susceptibles d'être contaminées, la fonction hépatique et la fonction hématopoïétique, qui sont les plus sensibles aux effets toxiques de la TCDD.

La fonction rénale également a été explorée et des études sont en cours concernant deux autres fonctions qui vraisemblablement sont susceptibles d'être perturbées par la dioxine, la fonction immunologique et la possibilité d'aberrations chromosomiales.

Jusqu'à présent les données fournies n'ont pas montré de liaison entre l'apparition de choracné et le développement de lésions biochimiques importantes.

Des difficultés d'ordre psychologique entravent le développement de cette enquête épidémiologique. Il y a en effet une réticence, un certain manque de coopération de la population qui a l'impression de servir de cobaye et qui ne comprend pas l'importance du contrôle sanitaire à exercer.

Des suggestions complémentaires ont été faites par le groupe de travail pour explorer l'état de santé de la population, basées sur des données de l'expérimentation animale et des données sanitaires de travailleurs préalablement exposés dans d'autres cas.

En ce qui concerne les fonctions hépatiques à la fonction excréto-biliaire (le taux de bilirubine, l'activité de la phosphatase alcaline, la gamma-glutammine transpeptidase) qui fait l'objet d'examens, on pourrait ajouter la 5'-nucléotidase.

Pour tester l'insuffisance cellulaire, il a été suggéré d'examiner le taux de cholestérol et surtout le rapport entre cholestérol estérifié et cholestérol total. Le complexe protrombine serait valablement exploré pour la fonction hématopoiétique.

Le dosage de l'ornithine-carbamyl transférase OCT, ou éventuellement lactico-déhydrogénase complète le tableau d'analyses du syndrome de cytolyse qui comprend déjà l'examen systématique des transaminases, SGPT et SGOT.

Les syndrômes inflammatoires, sont mis en évidence par des électrophorèses de routine, peut-être pourrait-on attirer l'attention sur les soudures beta-gamma. Le test de flocculation avait été également suggéré mais il n'y avait pas d'accord complet sur ce point.

La fonction d'épuration est systématiquement explorée par le test à la bromo-sulfophtaléïne. Il a été suggéré d'explorer les enzymes microsomaux, d'une manière générale, les oxygénases à fonction mixte. En effet il apparaît selon les données de la littérature que la TCDD est un inducteur très puissant et que ce pouvoir inducteur se manifeste très précocement mais ce test nécessite la participation volontaire de la population et pourrait se heurter à des difficultés pratiques de réalisation.

Le groupe n'a pas eu le temps d'examiner les données disponibles sur les travailleurs de la firme Icmesa.

## DECONTAMINATION PROBLEMS

(F. KORTE)

The second working group was requested to consider the decontamination methods and the associated problems, and to give suggestions on different techniques to be applied to selected compartments of the environment like homes, soil and vegetation. The group was informed that the level of TCDD outside buildings acceptable to the regional medical authorities is of  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ , which corresponds to  $0.1\mu\text{g}/100\text{g}$  soil. The present analytical sensitivity is  $0.75\mu\text{g}/\text{m}^2$ . In zone A the average concentration of TCDD is greater than  $3\mu\text{g}/\text{m}^2$ , with a maxima of 20-40 $\text{mg}/\text{m}^2$ .

The group concentrated the discussions on decontamination problems of zone B where still 4000 inhabitants are living since it was considered that recovery of zone A, completely evacuated, might be either impossible or will take a very long time.

How could the decontamination procedures be used inside the houses? Since dioxin was distributed by the aerosol phase it is necessary to decontaminate the entire house, not only those parts used by inhabitants, but also uninhabited spaces such as roofs, cellars and so on. It was proposed to study the application possibilities of vacuum cleaners, provided with special dust filter cleaners, for the rooms as well as for the furniture, and to paint the wall possibly with protecting agents.

Photochemical degradation should be investigated with special reference to mineralization of TCDD. This reaction should also be considered in eliminating TCDD from other compartments of the environment. In previous cases reported, destruction of the buildings was finally necessary. This measure should be regarded in this special case as the last recommended possibility.

Concerning the soil the general understanding was that decontamination should start from the low pollution areas and progress towards higher pollution areas. Furthermore laboratory experiments and in situ studies were proposed to test the degradation possibilities of microbiological cultures. Measures should be developed to promote the growth of the microorganisms in the field. Degradation possibilities using ultraviolet light coupled with broad spectrum sensitizers should be studied and development work should be started if the laboratory results are promising.

The use of heating machines, such as those employed for road works, should be considered for application. Digging of large areas and incineration was considered as the last recommendable decontamination possibility.

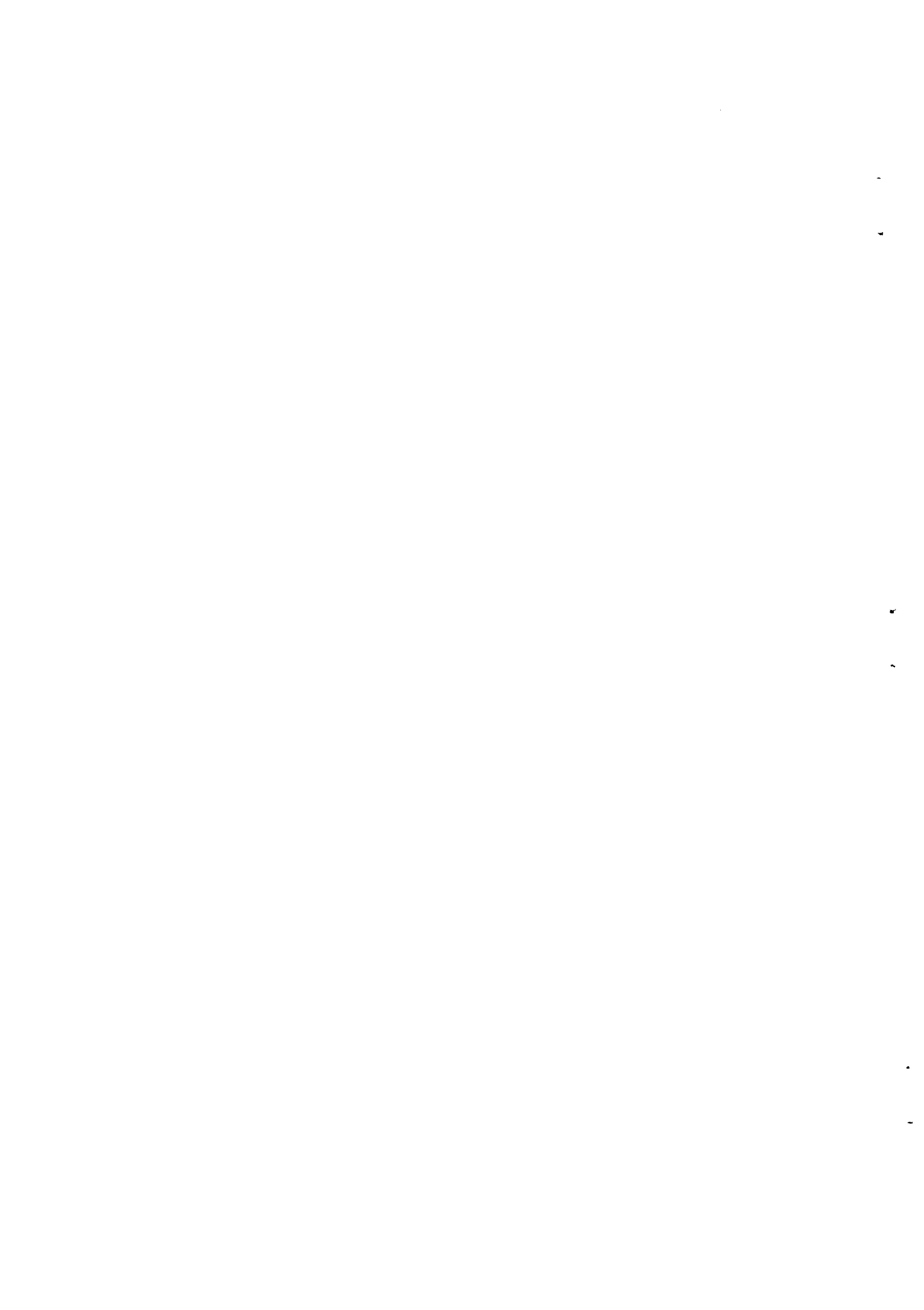
Regarding vegetation, no further attention was given to this material since decisions regarding defoliation have already been taken and other decontamination measures agreed upon and practical work has started. However, the possibility of using the local municipal incinerators for the disposal of slightly contaminated plant materials should be investigated.

Furthermore, a number of general proposals have been agreed upon. The programme of biological monitoring should be maintained. Since even in Zone B localized regions of contamination which could present a potential health risk will undoubtedly remain for a long period of time, whatever decontamination procedures are used the introduction, if necessary, of domestic and wild species of birds and animals should be considered. Dioxin monitoring should be extended to human tissues where the sensitivity needed might be of the order of 10-12ppt.

The possibility exists that people living even in low contaminated areas will absorb TCDD and the concentration might increase inside their bodies; the necessity of checking the presence of TCDD in the human body remains - human milk and adipose tissue for instance. The detection limit should go down to 1ppt as has been shown in other studies.



The concentration level in blood and urine is too low for an investigation with the present methodologies and the laboratories involved in the control of TCDD. Refinement of the analytical procedures is therefore suggested - the lower level in fatty tissues is about 1ppb. It might be also worthwhile to identify and investigate other compounds which have been released in greater quantity.



PROBLEMS OF SAFETY AND HEALTH PROTECTION  
OF WORKERS IN INDUSTRY

(L. GIANNICO)

Il terzo gruppo ha preso in esame i problemi della sicurezza e della protezione dei lavoratori dell'industria con un particolare riferimento agli aspetti legislativi e alle disposizioni comunitarie. Tenuto conto che ieri si era accennato all'importanza della conoscenza del problema e quindi di disporre del maggiore numero possibile di dati sulle sostanze chimiche, il dottor Geiss ha dato notizie particolareggiate sul progetto ECDIN che riguarda appunto una banca di dati per prodotti chimici che dovrebbe immagazzinare i dati relativi a 20.000 sostanze chimiche. Il progetto dovrebbe basarsi su 10 settori. Il primo settore riguarda la identificazione di queste sostanze chimiche. Il secondo settore tocca la struttura chimica della sostanza. Un terzo settore invece si riferisce alle caratteristiche chimico-fisiche del prodotto. Poi abbiamo un quarto settore che tratta dei metodi analitici della sostanza. Quinto settore, tratta di notizie riguardanti la produzione. (Chi produce, dove si produce, come si produce). Sesto settore, destinato alla raccolta di notizie sul trasporto, la manipolazione e lo stoccaggio della sostanza. Settimo settore, utilizzazione della sostanza. Ottavo settore, si riferisce agli effetti dell'ambiente sulla sostanza, specialmente per quello che riguarda la degradazione, la concentrazione nell'ambiente; il nono settore al contrario, gli effetti della sostanza sull'ambiente, e infine un decimo settore si riferisce a dati legislativi sulla regolamentazione esistente nei vari paesi riguardante le sostanze chimiche. Ovviamente è uno studio già iniziato e a buon punto: sono state identificate correttamente a tutt'oggi 4000 sostanze; di queste 4000 sostanze per 800 sono stati raccolti dati chimico-fisici. E' auspicabile che il progetto possa essere realizzato in tempi accettabili in modo che queste informazioni possano essere messe a disposizione di tutti i paesi interessati, con un notevole beneficio per quanto riguarda la assunzione di notizie.

Abbiamo poi preso in esame gli incidenti che si sono verificati negli altri paesi della Comunità, per cercare di avere ogni dato utile per la risoluzione di alcuni problemi particolari. E' stata fatta una ampia esposizione sull'incidente verificatosi nel 1963 nei Paesi Bassi. In questo incidente 250 g di diossina sono usciti e hanno contaminato l'interno della fabbrica. Sono state riscontrate particelle sino a 30 ppm sulle pareti.

Naturalmente diversi operai sono rimasti contaminati da questo episodio, ma è da sottolineare che, nonostante alcune misure precauzionali prese in un primo tempo, ben 37 persone addette alla decontaminazione della fabbrica sono state colpite da cloracne e anche da disturbi epatici.

Sulla base di questo grosso rischio per le persone addette alle operazioni di decontaminazione la fabbrica è stata chiusa ed è rimasta tale per dieci anni. Successivamente per necessità di lavori pubblici, dovendo essere acquisita la disponibilità di quell'area, la fabbrica è stata demolita e questa volta gli operai sono stati protetti con mezzi di cautela di alta sicurezza. Sono state impiegate delle tute pressurizzate con immissione di aria a distanza, delle specie di scafandri sottomarini. Per un periodo massimo di 4 ore questi operai sono stati impiegati per questa operazione, successivamente sottoposti a una prima e a una seconda doccia e rivestiti da altre persone. Gli scafandri usati sono stati lavati con molta accuratezza, l'acqua di lavaggio è stata filtrata e i filtri sono stati distrutti. Ugualmente, per evitare che ci fosse dispersione di diossina nell'ambiente a mezzo polveri durante la demolizione, si è sparso continuamente e abbondantemente acqua in modo da tenere sempre bagnato il materiale, E' da notare altresì che le case più vicine alla zona distavano un chilometro. Successivamente il materiale della fabbrica è stato caricato su delle navi che sono state portate al largo e affondate. Questo è l'episodio olandese.

In Germania un incidente quasi simile ha avuto lo stesso sbocco, vale a dire la fabbrica è stata demolita con tutte le cautele del caso, il materiale è stato portato in una isoletta lungo il Reno con appositi recipienti e quindi è stato interrato. In Inghilterra invece la fabbrica non è stata distrutta dall'uomo, ma è stata distrutta a seguito dell'incidente: ugualmente il materiale contaminato è stato trasportato in una cava e lì sepolto.

Naturalmente l'acquisizione di queste notizie che in parte avevamo - dobbiamo anche ringraziare i rispettivi governi perché sollecitamente ce le avevano inviate - e l'illustrazione diretta, anche con documentazione tecnica e fotografica, ci ha dato veramente la portata di questi incidenti.

Cosa si è fatto in questi paesi dopo il verificarsi di questi episodi? In effetti attraverso una normativa o attraverso delle disposizioni interne, si è avuto un irrigidimento delle misure di sicurezza nell'interno delle fabbriche, specie per quanto riguarda il controllo della temperatura e altre misure cautelative, rapportate in modo particolare alla quantità del prodotto, un parametro che si è tenuto molto in considerazione, in relazione alla potenzialità del rischio.

Poi ci sono state altre misure cautelari, come per esempio quella di rendere edotti i lavoratori addetti a quel tipo particolare di industria sul rischio che è implicito nel tipo di lavorazione. Si è arrivati anche a rendere edotta la popolazione che vive nelle vicinanze dell'industria in modo da sensibilizzare a questa problematica.

Abbiamo detto che episodi come quello di Seveso in fin dei conti non sono l'eccezione delle eccezioni. Nel nostro continente, Paesi Bassi, Regno Unito, Repubblica Federale Tedesca, Italia, oltre Atlantico gli Stati Uniti, hanno conosciuto episodi del genere. Il nostro si differenzia dagli altri perché ha avuto preminentemente se non quasi totalmente una ripercussione all'esterno della fabbrica.

Ci siamo anche chiesti se ci sono altre sostanze come la diossina che possono rappresentare un rischio quasi clandestino, perché non è un rischio calcolato nel normale processo produttivo, ma va a nascondersi in una reazione atipica, accidentale. Per esempio è stata fatta la menzione di un'altra sostanza, il dibenzofurano che presenta una pericolosità che si avvicina di molto a quella della diossina. Purtroppo bisogna aggiungere che anche altre sostanze a noi molto più familiari, come l'arsenico, presentano questi rischi. Ho nominato l'arsenico perché si è verificato recentemente nel nostro paese un episodio che ricalca a grandi linee l'episodio di Seveso. Dallo stabilimento di Manfredonia sono uscite, secondo le dichiarazioni della direzione della fabbrica, 10 tonnellate di anidride arseniosa; secondo calcoli fatti al di fuori della fabbrica il quantitativo invece sarebbe di 30 tonn. La superficie interessata è di 10 km<sup>2</sup>, comprendenti anche una zona abitata.

Circa 100 animali sono deceduti: si tratta anche di grossi animali (bovini, equini). E' stata riscontrata una moria di pesci. Ci sono casi di intossicazione tra la popolazione.

Stiamo ripercorrendo uno stesso modulo, con gli stessi provvedimenti, vale a dire recinzione della zona, istituzione di un centro clinico epidemiologico presso l'ospedale di Manfredonia (Desio uguale a Manfredonia) e istituzione di una commissione di bonifica. Spiace molto apprendere queste notizie, ma spiace ancora di più quando poi, parlando con dei colleghi e degli amici, si viene a sapere che episodi simili sono già accaduti. Il collega inglese ci diceva che tre anni fa nel Regno Unito è accaduto qualcosa dello stesso genere: non possiamo quindi considerare questi fatti veramente eccezionali. La nostra attenzione come funzionari di sanità pubblica si sensibilizza particolarmente, perché non si tratta di episodi che si svolgono nell'interno della fabbrica, nella catena lavorativa: sono episodi che hanno una grandissima ripercussione sulla popolazione esterna. Cosa possiamo fare al riguardo?

Indubbiamente siamo sul binario di un ammodernamento della legislazione relativa. Come muoverci? Muoverci unilateralmente, paese per paese, sulla base dell'esperienza che ognuno acquisisce al riguardo? Forse veramente potremmo portarci oggi come oggi all'avanguardia, visto che stiamo facendo questo insieme di esperienze. Però io ritengo che siccome oggi ci ritroviamo a parlare in un consesso comunitario di una problematica che effettivamente non penalizza solo un paese, ma che ha penalizzato o sta penalizzando o purtroppo penalizzerà anche altri paesi, il nostro discorso si deve un po' allargare e dobbiamo appunto chiederci se non sia il caso di portarlo avanti in sede comunitaria in modo che la C.E.E. che cerca di armonizzare tanti aspetti importanti della nostra società - aspetti sociali, economici, anche sanitari - debba anche in questo campo dire la sua parola.

PROBLEMS OF SAFETY AND HEALTH PROTECTION  
OF WORKERS IN INDUSTRY  
- EUROPEAN COMMUNITY ASPECTS  
(P. RECHT)

La Commission des Communautés européennes est particulièrement intéressée par tous les problèmes qui touchent à la prévention et à la sécurité du travail. Il y a actuellement le programme d'action en matière d'environnement et le programme d'action sociale qui touche déjà d'une façon plus particulière à la protection de la santé et de la sécurité du travailleur. Il est apparu au cours des discussions qu'il est peut-être difficile d'établir une distinction formelle entre la prévention des accidents du travail et la limitation des conséquences de ces accidents au niveau de l'environnement et des population avoisinantes. Toutes les mesures qui touchent à l'amélioration de la prévention des accidents industriels affectant le travailleur peuvent avoir une répercussion également sur l'environnement. Il est certain que ce lien devra être renforcé. Nous avons compris que dans certains pays sur le plan réglementaire existent déjà des actes ou des lois qui permettraient d'approcher ce problème d'une façon globale. Les deux exemples qui ont été illustrée par des experts du Royaume Uni et des Pays-Bas, nous ont confirmé dans l'idée qu'il fallait que sur le plan communautaire nous puissions trouver une manière d'inciter les autres pays à agir de même et à s'engager dans cette voie.

L'amélioration des connaissances est déjà un élément positif de l'acquis communautaire et de son intervention. Il existe un programme de recherches en matière d'environnement et il est certain qu'une attention particulière sera donné lors de la conclusion de contrats d'études/recherches aux composés organochlorés et de leurs sous-produits.

Le problème de la définition des responsabilités est apparu aussi de façon extrêmement précise. Je ne dirais pas qu'une étape nouvelle commence à cet égard, mais il est certain que le poids de la responsabilité des producteurs a augmenté et avec raison d'ailleurs. Nous ne pouvons pas concevoir un système qui soit harmonieux et équilibré dans la prévention des accidents aux travailleurs et à la population, sans que celui qui est responsable au niveau de la production n'ait clairement défini son propre rôle et ses devoirs.

Cette responsabilité primaire doit commencer au moment où le producteur introduit les plans au moment où il doit également assurer la bonne marche de l'exploitation et c'est sur ce point particulier que l'accident de Seveso est extrêmement révélateur. Accident qui est néanmoins une illustration de l'importance que l'on doit attacher à la production des produits.

On peut très bien avoir une réglementation parfaite en ce qui concerne les substances primaires qui entrent dans la machine, ou dans le processus de fabrication, on peut également avoir des normes de produit et nous en avons sans doute, mais c'est entre les deux qui se situe souvent l'évènement fâcheux, le risque mal connu ou même méconnu. C'est ce que Seveso nous a révélé, et beaucoup d'accidents qui ont pu se produire selon des modèles peut-être analogues.

Donc le producteur verra sa responsabilité augmentée par l'introduction d'un dossier technique, qui devra être soumis aux autorités compétentes nationales dont le rôle devra également être précisé. On a beaucoup insisté aussi sur un point qui nous paraît essentiel, c'est celui de la compétence. La compétence non seulement des individus qui seront chargés de la surveillance des processus de production, que ce soit au niveau de la fabrique ou au niveau des autorités compétentes. Par conséquent le renforcement des services d'inspection est un des points que nous avons d'ailleurs introduits dans notre programme d'action en matière de sécurité de travail et je crois qu'il est aussi un élément important dont tout le monde reconnaîtra le bon sens et l'utilité.

La classification des industries a été évoquée par nos collègues néerlandais et c'est un point très important que la Commission également étudiera de façon toute spéciale en utilisant les concepts de minimum de production annuelle et du risque lié à cette production.

L'analyse des accidents est un des sujets sur lesquels la Commission va se pencher immédiatement car ce que nous a dit M. Giannico est très révélateur. Il n'y a pas eu que Seveso, il y a eu d'autres accidents et par conséquent nous devons trouver un système qui nous permette d'être informé au niveau communautaire des accidents, de les analyser et d'examiner ensuite ce qu'on peut en tirer comme expérience et comme conclusion.



Cet échange d'informations, cet échange mutuel d'expérience devant l'attitude des autorités qui ont eu la responsabilité de pallier les conséquences et l'accident est évidemment un élément qui doit être déterminant pour notre action communautaire et sur ce point nous remplissons un des mandats qui nous a été confié par la politique environnement et la politique sociale et qui est au fond de se pencher et de nous tourner surtout et davantage vers tout ce qui est la prévention par l'utilisation de tout ce que nous avons comme informations.

Je voudrais terminer en mentionnant encore quelques points. Dans le cadre de l'organisation du travail nous devons accomplir un effort au niveau communautaire. L'amélioration des conditions de travail et son organisation en vue de protéger les travailleurs sont des points essentiels du programme d'action en matière de sécurité du travail que la modification du comportement humain. Cette dernière tâche est peut-être quelque peu illusoire, transformer le comportement du travailleur et le comportement de ce que nous appelons les partenaires sociaux, c'est-à-dire l'intervention de l'employeur et du travailleur pour les orienter dans la recherche de la sécurité, sans modification de ce comportement nous ne pourrions pas influencer actuellement sur le taux des accidents! Depuis 10 ans le nombre d'accidents du travail et d'accidents qui se produisent dans des entreprises restent relativement élevés et ne diminuent pas. Il plafonnent à un certain palier et malgré les efforts réalisés la recette miracle n'a pas été trouvée pour abaisser la fréquence d'accidents dans l'entreprise.

Il y a un autre principe qui a été évoqué: celui du pollueur payeur inscrit dans la charte que représente le programme d'environnement accepté par le Conseil des Ministres. Je crois qu'il devra recevoir une stricte application dans ce cas particulier.

Et enfin on a également fait mention de l'immersion en mer de déchets contaminés. Actuellement il y a une série de conventions qui règlent cette immersion de manière à garantir le maintien d'une écologie appropriée dans les mers et de protéger par conséquent également les populations.



GENERAL DISCUSSION

MEDICAL PROBLEMS



KORTE

Ich möchte gern Herrn Kollege Mercier fragen, vor einigen Jahren sind doch im Zusammenhang mit der Evaluation des Herbizids 245T sehr ausführlich und sehr sorgfältig von der WHO Toleranzen erarbeitet oder toxikologische Evaluation des Dioxins durchgeführt worden. Wenn ich mich recht erinnere, dann hat man festgelegt, dass die Menge von Dioxin, die in 245T akzeptiert wird, in der Grössenordnung von 0.01ppm ist. Mich würde nun interessieren, wie weit korrespondieren nun die Toleranzen, die Grenzwerte, die hier lokal festgelegt wurden im Boden und im Haus mit den Evaluationen der WHO?

INTERVENTION FROM THE FLOOR

Non so se sia giusto usare il termine "tolleranza", conoscendo come agisce la diossina. Preferirei che venisse usato il termine accettabilità perché l'accettabilità è una cosa, la tolleranza è un'altra, se è vero che la diossina agisce per bioaccumulazione.

Mi sembrerebbe utile che venissero poi spiegate le ragioni per cui si parla di 5 microgrammi di diossina per il terreno e di 0.01 microgrammi per l'interno delle abitazioni, tenendo presente che i 5 microgrammi sono stati scelti anche perché noi, almeno nella zona B, abbiamo per il momento evitato che il suolo agricolo sia coltivato.

INTERVENTION FROM THE FLOOR

If I remember correctly yesterday in the discussion when the levels of 5µg on one hand were considered for the soil and the levels of 0.01 were considered for surfaces, it was clearly stated that the only way of accepting the 5µg for the soil was with the condition that the soil would not be worked, so that in fact the question which was raised originally regarding the potential contamination of farmers would not apply because as long as those levels would be present nobody would work the soil, so that in fact it would minimize the contact with the soil.

LEE

It is reported or suggested in the literature that many of the effects which are observed in the long term basis from the intoxication with TCDD are the result of the disturbance of the pituitary function; not being a biochemist I don't know what tests medical people can do, but has it been considered to monitor the pituitary function of the people exposed to TCDD in Seveso?

MERCIER

I would just like to say something about the population that was exposed to dioxin. I think it is slightly discouraging to find that some 21% of the population in zone A and 39% in zone B did not cooperate sufficiently with the research workers to allow, for example, blood to be taken from them all, and I imagine even to be clinically examined. This seems to me to raise quite serious problems when trying to make estimates of health risks of exposure to various levels of dioxin.

Furthermore, one of the requirements here would be to have a comparison group that was not exposed to dioxin. In the working party it was suggested that people in zone R would be the adequate comparison group and it seems to be quite sensible in that they are in the same general area. It would be alright, provided we were sure they were not exposed to dioxin. But supposing one accepted that zone R population should act as the comparison group, that group would have to be enumerated and examined in exactly the same way as those subjects in zone A and zone B. I would urge you very seriously to think about this because it seems to me that unless you carry out a complete population study of zone A, B and R and contact everybody, as far as possible, and do clinical measurements on everybody, as far as possible, you are going to lose the possibility of being able to make any estimate of health risks on exposure to varying levels of dioxin. I know you had difficulties in getting cooperation, but I think this is one aspect of the problem that really needs to be looked at very thoroughly. I fear that if you cannot raise the response rate something to 90 or 95% there will be such uncertainties in the findings of the incidence of any disease to make their interpretation impossible.

LEE

May I add as perhaps one of the few people in this room who have very intimate personal experience of TCDD poisoning, that this last comment is very very relevant because of the very long time over which the effects of TCDD occur. It is now six years since my incident, and my assistant and I, who were intoxicated, believe that we are still observing the effects of this intoxication. I must put this in the right context, that over the last six years I have had only five days off work. The effect is disturbing but not disabling and therefore it is very difficult to pick this sort of thing up in the general population. But there is the added point that although I have personal experience of the effect on a male, we do not know the effects on a female. I foresee that you have a tremendously difficult task here in keeping track of these people and because the effects that we have observed are so tenuous, difficult to actually define, I feel that you may find a panic situation developing, if a number of people in the area suddenly start getting rather peculiar symptoms. You have got to keep a very close hand on this situation, a control of the people and you must not keep people in the dark. A general characteristic of the medical profession is this one: I know best, I know you are ill, but you are not to know what's wrong with you. You have got to be careful with panic by keeping the people as well informed as possible: although they may be uncomfortable they are not going to die or anything like this.

COLLEY

I agree entirely. It seems to me that the long term surveillance is necessary, even obligatory; the main problem is how you can do this. The suggestion was that you would identify exposed persons as they appeared at hospitals. That obviously is a perfectly reasonable thing to do; but this on the whole is going to pick up a rather selected group of persons, who will be selected not solely on the basis of the severity of their illness, but will be selected on the basis of the doctor's views about referring them. And it would not be unexpected if

those who were in zone A were referred at a higher rate than those for example in zone B or zone R. So while hospital monitoring is obviously necessary I don't think that it is sufficient; I really come back to the idea that it is necessary in fact to survey the whole population, at appropriate intervals. I don't know what the appropriate intervals are but I think that is the only way this can be done. And it would seem sensible to survey everybody in zone A, everybody in zone B and depending upon the size of the population as defined in zone R either all of them or a random sample of them of sufficient size. I agree again that the problems are formidable because I am not quite sure what you are going to measure as far as the health effects are concerned. The obvious ones that stand out are disorders of liver function and that would seem to me to be a very worthwhile aspect to go and investigate. There are the effects on infants, foetuses, and the teratogenic effects, that obviously need to be looked at. The dermatological problems are fairly chronic and I think really minor in comparison with other potential problems. But again I don't know what other health indices one could use that are fairly independent of reporting by subjects. The problem here is a lack of really hard clinical indices.

LEE

May I suggest a general field of indices. One of the effects on my assistant and I was what we call in the general terms coordination and this is fairly easy to check clinically. The sort of effect that I experienced was difficulty in sorting problems. A very simple sorting test may be useful, if the symptoms that occurred to myself and my assistant are characteristic.

POCCHIARI

Posso chiedere a Mr. Lee se aveva osservato prima in se stesso i sintomi della cloracne?



LEE

I had chloracne, yes, quite severely. As has already been said, chloracne can be regarded as almost an acute effect, inasmuch as it only occurs a few weeks after exposure. The other effects I am talking about occur a few months after exposure.

POCCHIARI

Qualcuno ha esperienza di altri effetti avvenuti mesi dopo in individui che non avevano mostrato cloracne settimane dopo?

LEE

As I said, the chloracne in my case was fairly severe, in my assistant it was merely a greasiness of the skin, but we both, on the long term got the unusual growth of hair on parts of the body where one normally has hair and on parts of the body where we as individuals did not normally have hair.

FARA

Noi abbiamo anche un programma di studio di tipo neurologico che prende in considerazione i problemi sollevati dal Dottor Lee. D'altra parte siamo perfettamente coscienti che il controllo automatico delle schede ospedaliere non è certo sufficiente per darci informazioni. Il fatto che i soggetti della zona A, B e di rispetto, finora non hanno risposto tutti alle richieste di controllo non significa che noi ci siamo arresi, perché siamo perfettamente al corrente che quelle percentuali fino a oggi raggiunte devono avvicinarsi il più possibile a cento. Uno dei

sistemi per ottenere la collaborazione delle persone è proprio quello di andare contro le abitudini tipicamente mediche di tenere segrete le informazioni. Noi abbiamo, e l'abbiamo scritto, intenzione di agire attraverso anche le strutture di base non mediche, dando con tutti i mezzi - stampa, radio, adesso ci sono anche radio locali nella zona - le informazioni e riferendo a ciascun soggetto i propri dati. Dobbiamo anche aggiungere che la popolazione della zona A, della zona B e della zona R, è stata tutta schedata, registrata, e che le percentuali di risposta alla indagine anamnestica sono superiori a quelle delle indagini di laboratorio. E' possibile, succede spesso, che se una persona accetta di rispondere al questionario sulla esposizione al rischio, non accetta di farsi prelevare sangue. Cerchiamo in tutti i modi anche da queste persone di raccogliere tutti gli elementi.

Siamo d'accordo anche di identificare nell'ambito della zona A, B e R, dei gruppi di soggetti da tenere in particolare sorveglianza, cioè soggetti con cui si stabilisca un rapporto preferenziale, che collaborano.

Vorrei però far notare che c'è anche il rischio opposto. Siccome in questo caso da parte della popolazione sono stati subiti danni anche economici che vengono rimborsati, dobbiamo anche considerare il timore che ci siano persone che non subiscono danni e che in vista di un possibile risarcimento possono mostrare delle lesioni dovute ad altre cause, come legate all'inquinamento o rispondere in un modo non esatto, ma mirato ai loro fini alla scheda di indagine epidemiologica. E questo complica ulteriormente il lavoro, oltre al fatto che esistono persone che battono questa zona stimolando, invitando la popolazione a non collaborare al monitoraggio, dipingendola come cavie in mano a medici che vogliono solo fare una ricerca scientifica.

#### KLINBERG

I would like to emphasize that only experienced epidemiologists in cooperation with biostatisticians have to be responsible for this kind of epidemiological study as you are proposing here. At first glance it looks that epidemiological long term studies are very simple, but it is

a very complex problem. The methodological aspects are very complex and are quite crucial. The first problem is correct methodology, high quality data and interpretation of the results. This will make the study valuable. I think that the problem of cooperation with the population is the second point that has to be taken into account; the population has to be reached through the family doctors, because the population trusts them.

#### INTERVENTION FROM THE FLOOR

Tutti siamo d'accordo sul fatto che la prevenzione possa essere realizzata efficacemente muovendo opportunamente la popolazione e le strutture sanitarie e sociali del territorio. Questo è l'obiettivo che noi ci siamo proposti di raggiungere con iniziative concrete. Documenti a questo proposito sono a disposizione di quanti fossero interessati a tutto ciò. Sarebbe opportuno che anche dal punto di vista scientifico si arrivasse a un dialogo sui metodi che abbiamo usato, in modo che, vista la situazione di emergenza e la particolarità delle esigenze scientifiche e sociali presenti, si aprisse un dibattito su quanto si può fare per il meglio di tutti, dal punto di vista sociale e dal punto di vista scientifico stesso. Il discorso "diossina" non si deve esaurire in se, ma deve essere destinato a portare avanti iniziative, per cui il problema della prevenzione in generale possa essere affrontato in maniera più seria e più concreta di quanto le attuali leggi non ci permettano di fare.

#### WEGEN

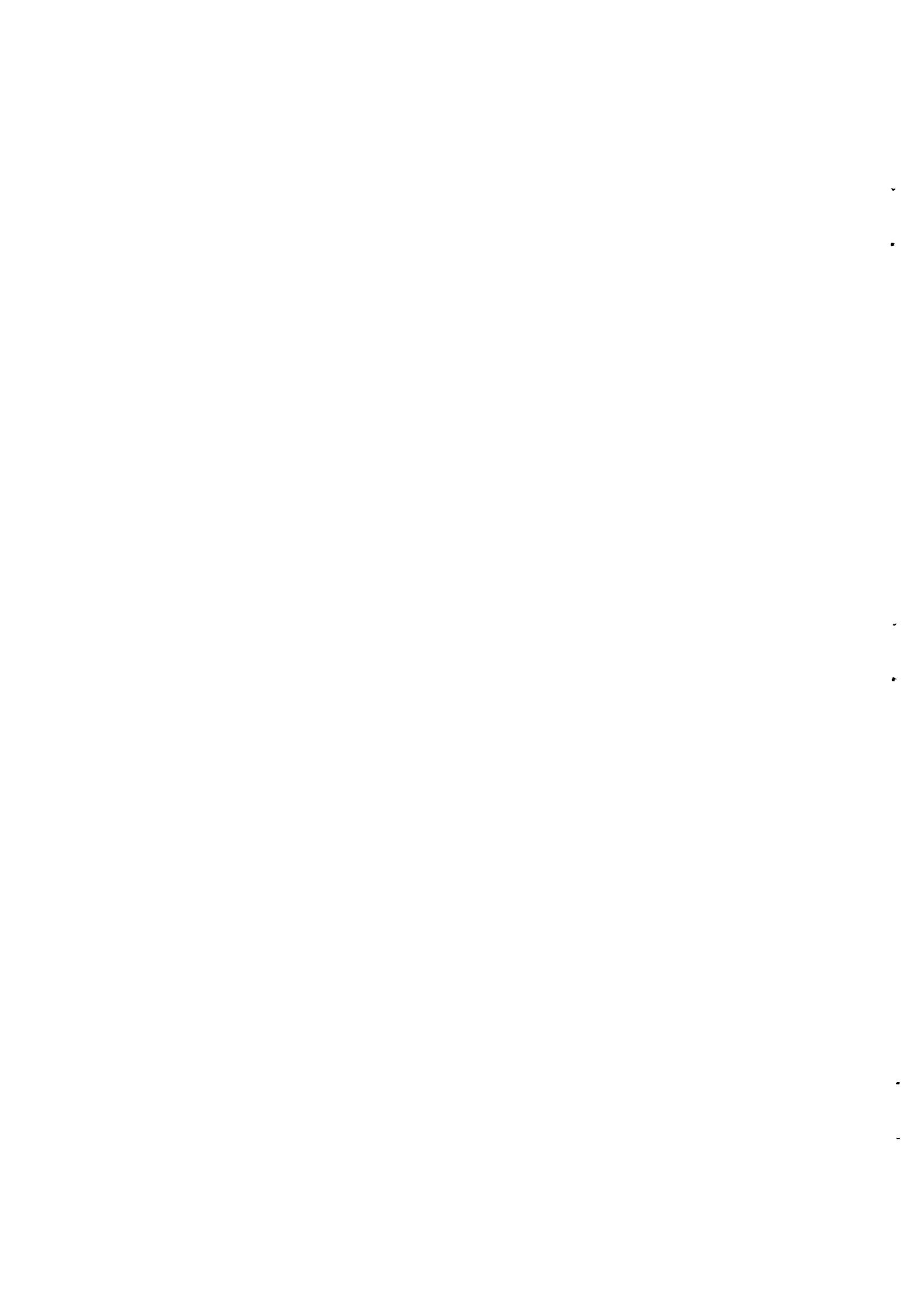
Ich möchte anschliessen an die Worte von den Kollegen Lee und Fara, wie schwierig es ist, der Bevölkerung die noch nicht vorhandenen Symptome einer Vergiftung klar zu machen. Es ist nicht allein möglich über die

Presse oder über das Fernsehen. Wie wir alle gemerkt haben, wissen die Reporter über wissenschaftliche Probleme nicht so gut Bescheid und machen Fehler im Weitergeben der Informationen. Wäre es nicht besser, dass man ein Programm ausarbeitet und es der Bevölkerung direkt mit Flugblättern zur Verfügung stellt, das Herr Kollege Fara ausarbeiten könnte und das genau auf die Chloraknesymptome hinweist und die Gefahren die jetzt noch für die Bevölkerung bestehen, sei es auf die Probleme der Leber oder auf die zentralnervösen Wirkungen, wie Herr Kollege Lee sie dargestellt hat in Koordinationsvereinigungen, dass man solche Symptome einfach darstellt und die Bevölkerung darauf aufmerksam macht, dass sie die Krankheitssymptome noch nicht hat, aber dass die Symptome kommen können und wenn erst die Zeichen kommen, dass sie sich untersuchen lassen und dann glaube ich, wird es auch leichter sein, ihnen Blut zu entnehmen oder ihnen Funktionsprüfungen der Leber machen zu lassen, z.B. wie wir es gestern besprochen haben, auch auf die mischfunktionellen Oxydasen hin, dass man ihnen zeigt, das wäre eine Möglichkeit das zu untersuchen. Und dass man auch noch darauf hinweist, dass, wenn jemand krank ist, um die Gefahr der finanziellen Ausnützung solcher Erkrankten zu begegnen, dass man ihnen sagt, wenn jemand dann krank ist kann man das ja beweisen aufgrund unserer Untersuchungen und nur dann kriegen sie finanzielle Unterstützung, dann ist die Gefahr glaube ich etwas geringer.

#### SAINT RUF

Une enquête faite auprès d'une population de 5000 personnes au Danemark a donné lieu à un haut pourcentage de réponses (moins d'un pourcent de refus). Après une judicieuse information, la population accepte de se soumettre aux examens médicaux à l'unanimité. Il faudrait tenir compte de cette expérience.

DECONTAMINATION PROBLEMS



INTERVENTION FROM THE FLOOR

I would like to ask something about the possibility of decontamination of the soil by heating it. I don't know which should be the heating temperature, but dioxin will evaporate at about 350° and will deposit again on cold surfaces; and as a result you don't know where it goes to.

INTERVENTION FROM THE FLOOR

We have had quite a lot of experience in the U.K. trying to destroy various agricultural chemicals by incineration and this is certainly a very difficult problem. The only satisfactory way, if an incinerator is used, is either to adopt a technique whereby material is burnt on the lower part of a heated bed, spreading over several tens of meters, probably using a rotary kiln type of incinerator or to use a technique of double burning with an after burner which will actually burn materials getting into the gas phase. There is obviously a major problem of decontamination or disposal of the incinerator if a specialized incinerator is used. Our experience has been that there are considerable advantages in feeding contaminated material into a very large incinerator, you can then get more complete combustion because of the intermixing of the material you are trying to dispose of with the secondary material. This is one of the ways we suggested that experiments should be conducted to see if incineration might be possible taking advantage of a very large incinerator burning refuse where the concentration of TCDD would be very very low in the total burning component.

KORTE

Es war die Meinung der Gruppe und es kam in der Diskussion deutlich zum Ausdruck, dass es prinzipiell natürlich eine ganze Reihe Möglichkeiten, sowohl biologischer Art, physikalischer Art aber auch chemischer Art gibt, Substanzen wie Dioxin zu zerstören. Die Schwierigkeit ist nur

dass man bisher keine Erfahrung hat wie man so etwas praktisch durchführt und das noch kostenmässig vertretbar ist. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, dass wir hier die Dioxin im Bodensystem im weiteren Sinne haben. In anderen Systemen wäre eine chemische Reinigung sicher verhältnismässig einfach, denn man kann, wie wir alle wissen, Wasser wie auch Luft chemisch verhältnismässig wieder rein machen bis zu jedem Reinigungsgrad den man sich wünschen kann. Nur der Boden entzieht sich bisher jeder Reinigungstechnologie und vielleicht ist dieses noch so schlechte Beispiel ein Stimulans, sich um Bodenreinigungsverfahren etwas mehr zu kümmern als wir in den letzten Jahren getan haben.

#### GIOVANARDI

Noi ci siamo per forza di cose indirizzati all'incenerimento della vegetazione e abbiamo proposto l'incenerimento del terreno solo in misura piuttosto ridotta e limitata. Bisogna tenere presente che allo stato attuale delle conoscenze l'incenerimento effettuato in condizioni determinate distrugge la diossina. I contatti che ci sono stati con i tecnici della combustione hanno messo in evidenza certe difficoltà di ricorrere ai forni che si usano correntemente per le immondizie e ci hanno invece orientato verso un altro tipo, un forno cilindrico, il quale comprende non soltanto la combustione in sè e per sè, ma anche una post-combustione di tutti i vapori, e di tutte le sostanze che si sviluppano durante la combustione. Per quanto riguarda le temperature è stato detto che bisogna che l'incenerimento avvenga a temperature comprese fra 800 e 1200<sup>o</sup>. Per quanto concerne il tempo di combustione, anche qui ci sono state delle discussioni notevoli che non hanno portato ancora a delle soluzioni precise, tant'è che la nostra commissione ha suggerito di effettuare, prima di costruire il forno, delle esperienze a questo proposito.

Per quanto riguarda la combustione del terreno mi pare che non ci sia dubbio che bisogna aggiungervi del combustibile per bruciarlo. In un certo senso ci sono minori difficoltà a incenerire il terreno addizionato di combustibile che non la vegetazione in se e per se.



Nel nostro programma è compreso un impianto di incenerimento di media o piccola portata, 60 t/giorno, perché vorremmo acquisire dell'esperienza dalla sua costruzione e quindi, se necessario, ingrandirlo.

INTERVENTION FROM THE FLOOR

We have to check the effluent of this furnace of course with analytical means and we have to set a concentration limit of the TCDD in the effluent. I don't know whether there are already people who have a certain concentration limit in mind.

CAVALLARO

Nel momento in cui verrà attivato il forno, dopo l'impianto di post-combustione, vi saranno dei sistemi di abbattimento e quindi subito dopo, a valle di questi, saranno inseriti dei sistemi di campionamento in continuo che consentiranno, con il prelievamento di questi campioni, la determinazione della diossina attraverso tecniche sofisticate. Anzi direi che questo controllo continuo dovrà guidare la conduzione del forno stesso: praticamente man mano che verranno fatte le valutazioni analitiche si procederà ad una sua migliore messa a punto.

INTERVENTION FROM THE FLOOR

Regarding analytical methods for continuous monitoring I think a very good system was developed for EPA in Pittsburgh. This mass spectrometer is a quadripole system with an atmospheric pressure ionization source. Because these are chlorinated compounds they might show a very high sensitivity.

SCHMIDT

I should like to come back to the incineration of soil. First I do not see how it could work considering the enormous quantities involved, and second: what is going to be done with the incinerated soil? I would say that from the contamination viewpoint it is in a better condition than the contaminated soil, but further as soil it is useless.

INTERVENTION FROM THE FLOOR

Io sono d'accordo con il Dr. Schmidt: queste difficoltà ci sono per cui speriamo di trovare una soluzione alternativa. La quantità del terreno da bruciare, lo strato, l'uso che si fa del terreno bruciato, quello che capita nella zona dove è asportato e distrutta la parte agricola del terreno, la realizzazione di questa tutela dell'ambiente della popolazione, durante le operazioni lunghe e complesse, sono tutti problemi da prendere in considerazione.

SCHMIDT

I understand very well that the problem has been considered, but I am also referring to the soil which comes out of the incinerator. Will this soil be brought back or put together in the form of a hill? in this case can you consider making a hill of contaminated soil under a plastic layer?

CHIAPPARINI

Io non sono pessimista sull'utilizzazione del terreno dopo la combustione, perché il terreno quando è stato sterilizzato è ancora utilizza-

bile per la vegetazione: non è detto che sia una terra bruciata anche per le colture, basta rimmetterlo nello stesso posto da cui è stato tolto. I microorganismi che vivono nell'area possono contaminare questo terreno e renderlo fertile come prima. Praticamente con la sterilizzazione, quando si è eliminata la diossina, si può benissimo ripristinare il terreno a scopo di coltivazione. La stessa cosa del resto la fanno i giardinieri quando sterilizzano il terreno per togliere tutti i microorganismi patogeni che esistono per le piante.

#### INTERVENTION FROM THE FLOOR

Je voudrais signaler un autre genre de difficulté qui ne semble pas avoir été envisagée. On a parlé de défolier les arbres, avec quel agent chimique fera-t-on cette opération? Ensuite ces arbres doivent être arrachés et transportés au four, ils ne vont pas être introduits tels quels, il faudra les broyer ou les faire scier. A-t-on envisagé par quelle méthode on va réduire ces arbres?

#### GIOVANARDI

Noi abbiamo escluso la defoliazione con agenti chimici. Tutte le operazioni di rimozione della vegetazione saranno effettuate con agenti meccanici. Il diserbamento e la defoliazione meccanica per falciatura, per quello che sappiamo, non incontrano difficoltà particolari e così non ne incontrano per quanto riguarda siepi, arbusti, arboscelli di piccola taglia. Per i grandi alberi, che non sono molti nella zona, si è prevista la potatura. Il tutto dovrebbe essere effettuato previa applicazione di agenti chimici che impediscano la dispersione delle foglie, di frammenti di foglie ecc. Scegliere questi agenti è un problema. Noi abbiamo fatto anche qualche esperienza in proposito. Deve essere un agente che non ostacola le operazioni di taglio delle piante, che non dà inconvenienti nella combustione, e che non dà inconvenienti dal punto di vista tossicologico nell'ambiente. Tutto questo naturalmente deve essere fatto sotto il controllo continuo di personale preparato ed addestrato.

INTERVENTION FROM THE FLOOR

Vorrei tornare un momento al punto di prima a proposito dell'intervento del collega Chiapparini. Io ho molti dubbi che il terreno portato a una temperature di 1000-1200° sia ancora utilizzabile a scopo agrario. Sull'argilla io posso far crescere delle piante; sulla polvere di mattoni, i mattoni vengono cotti a 800-900°, non cresce più niente. A 1000° siamo alla temperatura di vetrificazione di questi silicati e una volta che questi hanno perso la loro struttura colloidale non si prestano più a fare da terreno agrario.

RICE

This discussion about combustion or incineration of soil needs to be kept in proportion. As Professor Giovanardi already pointed out the incineration of soil would be regarded as a last resource, only to be applied to those areas where the contamination level was so high that no other alternative exists. So we are not necessarily talking about hundreds of thousands of tons. When you will have incinerated it, you will have reduced it to its mineral content and nothing else.

LEONARD

Ces sols ne sont pas nécessairement irrémédiablement stériles des laves incandescentes montrent un peuplement végétal tout à fait normal après un certain nombre d'années surtout comme ces sols ne sont pas utilisés à l'état pur mais mélangé à différents additifs. Je ne pense pas que la température à laquelle ils seraient soumis serait un facteur de leur stérilisation définitive et d'impossibilité d'utilisation pour l'agriculture.

FLETCHER

I have been listening with great interest to this question of burning and I think, that the decision will be how far to burn and how far not to burn. I would like to pass from that on to the question as to how far the soil itself is healing in respect to dioxin. I have done a short survey of papers dealing with dioxin in the soil and I found at their first view that the early papers presented in 1971 and dealing with earlier periods talk about it being fixed and immobile and not destroyed. However, when you go to later papers you find that the same authors are reporting 50% degradation over a year. Another group are reporting figures like for instance, areas covered with 900 lbs an acre of 245T containing of course dioxin, over a period of years were examined and found no dioxin, nor were any dioxin traces found in tissues of eagles; it appears that the dioxin has disappeared. There are also other reports; there is one talking of 945 lbs/acre dosage of 245T over a 3 year period, no TCDD found in the soil or in bald eagle tissue from 15 states. So I ask the question, to what extent is the soil self-healing? An interesting difference exists between the two approaches, the one that says dioxin is immobile or has migrated and the one that says that it has disappeared; is it that the latter papers are referring to large areas of natural soil and the former to small in vitro laboratory experiments?

GIOVANARDI

La quantità di diossina massima si trova nella parte nord della zona A, cioè della zona vicino allo stabilimento Icmesa. In questa zona che può essere valutata approssimativamente attorno a 20-30 ha sono state trovate delle quantità di diossina pari a 20-30 microgrammi/m<sup>2</sup>. La quantità di diossina diminuisce man mano che andiamo verso il confine sud della zona A ed entriamo nella zona B. Nella zona B però c'è una striscia centrale dove ci sono delle quantità di diossina che superano i

5 microgrammi più o meno largamente, che si avvicinano sotto qualche aspetto, alle quantità di diossina trovate nella zona A. Si era pensato alla combustione proprio di quello strato di terreno di 10 cm vicino allo stabilimento Icmesa che contiene queste quantità enormi di diossina. Evidentemente noi non siamo oggi in grado di dire qual'era la quantità di diossina che c'era nella vegetazione e nel terreno nelle prime fasi, immediatamente dopo perché le prime analisi furono fatte insieme sul terreno e sulla vegetazione. Nelle analisi fatte successivamente, a distanza di due mesi, noi abbiamo trovato il 30-40% della diossina sulla vegetazione e il rimanente 60-70 nel terreno. Cio' potrebbe voler dire che una parte della diossina che c'era nella vegetazione in questi due mesi è discesa nel terreno a seguito delle piogge.

Per quanto concerne il comportamento della diossina nel terreno i controlli effettuati dai nostri laboratori dimostrano che la diossina si raccoglie nei primi 5-7 cm. Ci sono delle prove che dimostrano che è ancora in quantità notevolissima nei primi 2 cm, fino al 50-60-70% e che quando si arriva a 12-15 cm le prove effettuate con quei metodi di analisi danno risposta negativa o al di sotto del limite della sensibilità del metodo impiegato. Quindi la conclusione che si è creduto di poter trarre è che anche oggi, alla distanza di due mesi, nonostante le piogge, la diossina è rimasta nei primissimi strati del terreno.

A noi pare che in questa strategia della decontaminazione bisogna distinguere fra quello che si deve fare per la zona B e quello che si deve fare per la zona A. La zona B è occupata dalla popolazione. Noi abbiamo il problema di conciliare la presenza della diossina intorno a certi valori che non implicano un rischio per la popolazione stessa. Questo è il problema importante che si deve affrontare e risolvere continuamente, scegliendo i metodi più adatti a ridurre il rischio di intossicazione. Ma il problema della zona A è diverso: qui non abbiamo la popolazione e possiamo aspettare qualche mese per decidere che cosa si deve fare. E possiamo anche aspettare perché noi stiamo già controllando il pericolo che la diossina scenda in profondità.

FREUDENTHAL

Just one comment on the American data we heard about. The Americans said that if TCDD was present it was below their detectable limits. If you look at the figures, the sensitivity of the techniques which they were using was about 5 times above the level which we have said would be acceptable. So the American results really are just not relevant to this situation.

GIOVANARDI

La nostra preoccupazione di controllare la possibile penetrazione della diossina si è estesa anche alle precauzioni che si debbono prendere quando si fanno delle esperienze per distruggere la diossina nei vegetali, evitando che la diossina disciolta nei solventi che si impiegano, scenda nel terreno.

INTERVENTION FROM THE FLOOR

Je voudrais ajouter que ce problème du mouvement de la dioxine dans le sol est un problème purement physique et non chimique ni biochimique, qui dépend d'un certain nombre de facteurs, en particulier de la perméabilité du sol, des conditions climatiques, des précipitations. Par conséquent on ne doit pas laisser faire la nature et il faut penser au problème de la décontamination. La disparition de la dioxine ne dépend pas d'une dégradation biologique ni d'une transformation métabolique, mais simplement selon que le sol soit plus ou moins perméable ou qu'il ait plu beaucoup dans la région.

GIOVANARDI

Sono d'accordo con quanto dice lei. E' anche un problema fisico-chimico, perché la diossina probabilmente si ripartisce nel suolo. Poi c'è il fatto che una piccola quantità è solubile. Noi crediamo che questa piccola quantità non sia pericolosa per la penetrazione in profondità.

BERLIN

Dans la zone A, vous avez pris également des échantillons en profondeur, compte tenu de la limite de détection, jusqu'à quelle profondeur avez-vous encore détecté la présence de TCDD?

GIOVANARDI

Intorno a 15-20 cm. Lei conosce le difficoltà che ci sono a fare questi campionamenti che sono stati eseguiti con diverse tecniche. La tecnica che si usa oggi è quella della trincea. I dati di presenza di diossina al di sotto dei limiti della sensibilità sono attorno ai 20 cm. Voglio aggiungere che Noi abbiamo dei dati sulla struttura del suolo in quella zona (stratificazione, composizione chimica del terreno, grado di mescolamento ecc.) Siamo in un'area di 100 ha e vi possono essere delle lesioni alla superficie del suolo che interessano gli strati superficiali, il terreno coltivabile. Ci proponiamo di scegliere le zone per la perforazione in base a questi criteri di struttura, composizione chimica del suolo, eventuale presenza di lesioni, vicinanza della falda freatica ecc. Potremo quindi anche controllare la situazione per quanto riguarda la possibilità di penetrazione della diossina nell'acqua. Per quanto riguarda gli animali nel terreno, perché un movimento della diossina può avvenire anche attraverso di essi, è in preparazione un programma per il loro controllo Noi pensiamo che tutte queste esperienze devono essere fatte proprio nella zona A, dove c'è la maggiore quantità di diossina e cioè nella parte settentrionale, perché è lì che possiamo seguire meglio i fenomeni di penetrazione.



KORTE

Wir haben gestern nachmittag in der Gruppe sehr ausführlich über die Verteilung und die Bewegung von Dioxinen, auch "leaching effects", im Boden diskutiert. Wir haben auch versucht, die Bedeutung für Evaporation zu ermitteln oder abzuschätzen, das bisher nicht gelungen ist, da keine Daten vorliegen, ob und in welchem Mass an derselben Stelle genommene Proben im Laufe von Wochen oder Monaten sich in der Konzentration verringern. Ich glaube, dass die Ergebnisse, die an Pestiziden mit ähnlichen physikalischchemischen Verhalten wie Dioxin gewonnen worden sind, zeigen, dass die Evaporation bedingt durch den Dampfdruck oder durch das Phänomen der Co-distillation bis heute allgemein übersehen worden ist und ich glaube dass es ganz zweckmässig wäre, Untersuchungen anzustellen, die eine Abschätzung jedenfalls zulassen, in welchem Masse Dioxine in die Luft evaporieren können. Man könnte dann denken, dass ein Abdiffundieren der Dioxine in die Luft sehr bedenklich wäre. Das scheint ebenfalls nach neueren Daten nicht so kritisch zu sein, da anhand einer ganzen Reihe von Beispielen nachgewiesen werden konnte, dass wenn solche Substanzen, organische Chemikalien allgemein, adsorbiert an Oberflächen in die Atmosphäre eindringen, sie photochemisch mineralisiert werden, zu  $\text{CO}_2$  abgebaut werden. Dieser Gesichtspunkt ist möglicherweise eine Erklärung für die unterschiedliche Deutung der Reinigungskraft des Bodens. Aber ich glaube, dass man hier noch (ein bisschen) mehr Daten haben müsste.

GIOVANARDI

Volevo domandare al Prof. Korte, alla temperatura ordinaria c'è della diossina che evapora?

KORTE

Sicherlich ist der Dampfdruck von Substanzen wie Dioxine relativ gering. Man darf aber nicht vernachlässigen, dass durch die Evaporation des Wassers bei Sonnenbestrahlung das Phänomän der Co-distillation eine nennenswerte Rolle spielt. Ich darf vielleicht daran erinnern, dass in den letzten zwei Jahren in der Gegend von Illinois grossflächige Versuche unter praktischen Bedingungen angestellt worden sind bei denen ein Insektizid in den Boden gearbeitet wurde, z.B. Aldrin und Dieldrin, wobei dann gezeigt werden konnte, dass innerhalb einer Vegetationsperiode bis zu 80% der in den Boden eingearbeiteten Substanz in die Atmosphäre entlassen wurde. Dieser Gesichtspunkt ist sicher in der Vergangenheit übersehen worden und man muss ihm, glaube ich, grössere Bedeutung zumessen als man bis heute getan hat. Das würde ja selbstverständlich die allgemeine Frage aufwerfen, in welchem Mass wirkt die Atmosphäre zur Reinigung unserer Umwelt von chemischen organischen Substanzen mit?

INTERVENTION FROM THE FLOOR

Est-ce que vous avez une idée du moment où vous pourrez commencer ce décapage des couches superficielles du sol et du temps qu'il vous faudra? Il est évident que plus le temps passe, plus les probabilités de diffusion de la TCDD dans les couches plus profondes du sol sont grandes et par conséquent l'importance du matériel que vous aurez à décontaminer va aller en s'accroissant.

GIOVANARDI

Ci sono delle difficoltà anche pratiche per andare il più rapidamente possibile, ma noi teniamo presente questa possibilità

FEATES

Could I make a suggestion for an experimental approach which you may not have considered, which would allow many of these things to be tested. We have for the last three years in the United Kingdom been looking at the movement of various toxic chemicals through soil and we have developed a technique in which we have adopted lysometers, a technique used by the agriculturalists to look at the movement of these materials and there is a lot of expertise involved in setting these up. If you haven't tried them I think you might find them well worthwhile. What we did was to construct a barn, a normal agricultural barn over virgin land and then cut trenches to isolate areas  $4 \text{ m}^2$  and each area of natural undisturbed soil could then be used in a contained environment to find out precisely what was happening and this has proved an extremely valuable technique for looking at surface effects, and for looking at effects at depth because you can put probes in sideways to monitor the liquors which you produced at all levels. I am sure you have thought of this, but certainly our experience has been that this is the most effective way of finding out precisely what happens. You could also do your ultraviolet experiments on one of the squares at the same time.

GIOVANARDI

Noi in laboratorio abbiamo studiato questo problema per il cromo, in cilindri di plastica smontabili a diversa altezza. Immettendo la soluzione dall'alto poi facendola percolare ed esaminando dal basso abbiamo potuto per esempio stabilire che il tutto avviene in funzione della quantità di argilla che è presente. Anche piccole quantità determinano un assorbimento, quindi un metodo di questo genere in laboratorio con dei cilindri, effettuando l'immissione sotto diverse condizioni, potrebbe servire.

FEATES

Yes, we have reports available on this technique. I think we have also looked at taking several samples in cylinders. The problem with cylinders is the soil gets disturbed and does not represent the true local situation. That is why we have moved to actually working in the areas where we want information.

INTERVENTION FROM THE FLOOR

It may be of interest to you that also in Holland there is a working party which is dealing with the speed of penetration of pesticides into the soil in relation to the type of soil and other parameters. They used carrots but they used them in such a way that the soil stratification is disturbed as little as possible. Their primary aim is to get at a mathematical model which enables to predict how such things will behave under different conditions.

INTERVENTION FROM THE FLOOR

Ich möchte noch auf die Untersuchungen von Herrn Korte eingehen, dass in der Luftschicht die Evaporation untersucht wird. Wir haben in Deutschland ein Institut das gemacht hat und dieses Institut in Ulm steht Ihnen ganz zur Verfügung mit seinem Mitarbeitern um auch das "Knowhow" zu zeigen um diese Evaporation zu untersuchen in den Zonen wo das Gift nun langsam in die Luft entweicht. Die minimalen Konzentrationen können nachgewiesen werden.

DALDERUP

I should like to come back to the decontamination operations as carried out at Philips-Duphar, Amsterdam.

Figure 1 shows the suits that we used in dismantling the factory building that was contaminated with dioxin. These suits are also used for other purposes such as for cleaning oil tankers, etc. They are not at all expensive, three years ago they cost about 325 Hfl, (120,000 Lit). Of course this concerns only the suit itself; the compressor and the water and oil filters (not shown) are to be bought separately. The air supply should come from a region where absolutely no dioxin is present (in our case a distance of about 200 m windward). When the suits were not in use we kept them inflated in the auxiliary unit; inflated because we wanted to be able to discover any leaks. If leaks were present they had to be repaired before they could be used again, unless they were considered to be contaminated.

Figure 2 gives a closer view and shows also the gloves on the hands. In fact we had three gloves one over the other. The first one was a cotton glove, the second one was the one that belonged to the suit and over that, a glove of thick neoprene which could stand sharp objects.

Figure 3 shows the surroundings. The building that we had to demolish was on the left hand; the picture shows actually the start of the whole work and we were trying out whether all the protective measures were working properly. The building to be demolished was still completely intact. The showers can be seen in the background. The one on the extreme left was to be used by the workers coming back from the contaminated building, with suits still inflated; they had to wash each other with brushes, water and soap then to change from the air hose that was used in the contaminated building to a clean one to enter the second shower. They were inspected by an assistant to be sure that the suit was completely clean; the boots were left outside. The men then walked further on and got into the auxiliary unit, where they were freed from their suit, they then went to a further room, got all their underwear off, had a shower and then went again to another room to get their own clothes which were left in the non-contaminated part of the auxiliary upon arrival for work. The routes for contaminated and non-contaminated materials were kept strictly separated.

Figure 3 also shows the "airbox" that connected the hoses of two men with the hose coming from the compressor. The men worked together in pairs and always two of them were connected to one airbox. They had to carry this box with them in order not to have a too heavy weight of hoses with them, while they were at work. The men worked in the suit for about four hours a day: there were two shifts a day. Wearing this kind of suit is the only way to be completely safe, whichever kind of work you have to do in a contaminated region, the demolishing of a building or handling of other materials. Of course strict rules are to be made for the procedures to follow if a suit is damaged!

Figures 4 and 5 show how the work proceeded in the contaminated building. To get onto the roof of the building the men were lifted by crane because the air hose is a rather heavy thing to carry and the best way to move people in a vertical direction is mechanically, if that is possible. Moreover they also had to carry a hose for spraying water.

Figures 6 and 7 give an impression of how the factory building was inside. In the foreground in Fig. 6 one of the small vessels is seen that were used to put all the remnants in and all the contaminated tools. The yellow stuff is heavy plastic that was folded later on over all contents, then the hatches were put on, and on top of that a layer of concrete was poured.

Figure 8 shows another stage of the dismantling. The man on the left is spraying water. Spraying water was done continuously in order to prevent the dust produced from spreading. All contaminated water thus produced and that of the showers outside the auxiliary was led through a large filter bed of sand and pebbles in layers, to filter out dioxin.

Figure 9 shows one of the reactor vessels lowered towards the ship in which the contaminated materials were collected.

Figure 10 shows the dredge that turned the whole area into a part of the North sea canal. The whole area where the factory building was, has completely disappeared.

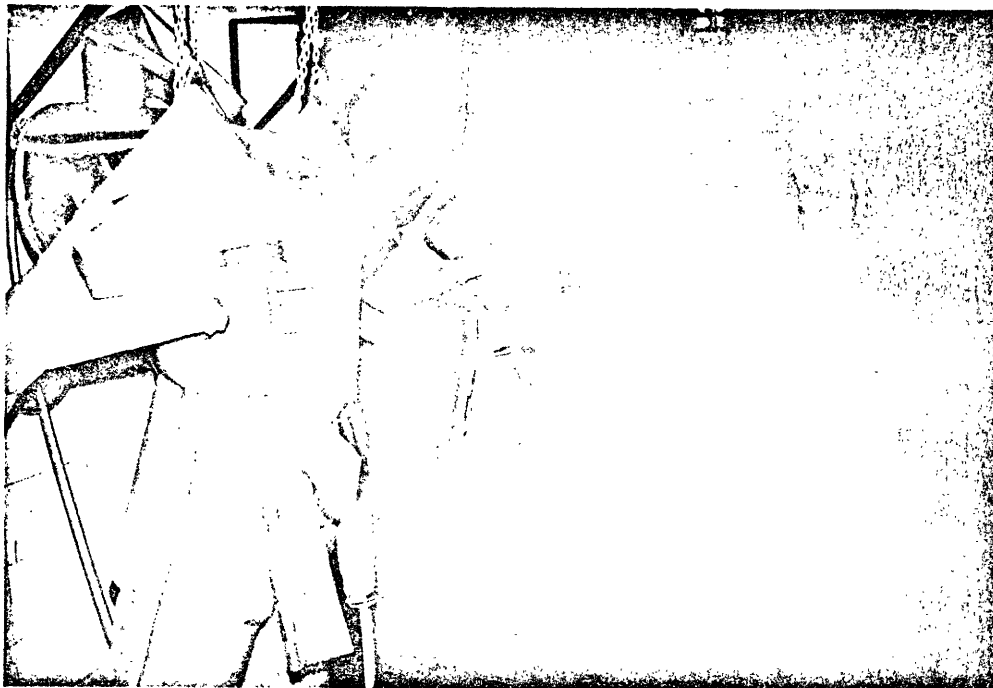


Figure 1

Air supplied suits inflated, hanging on chains in the auxiliary. The air inlet is at the back. The rather heavy cap is hanging forward. The four valves - outlets for the air - can be seen. The suits have socks. Other types of suits are also available of darker and heavier materials. The trouser legs can also end in boots instead of socks.

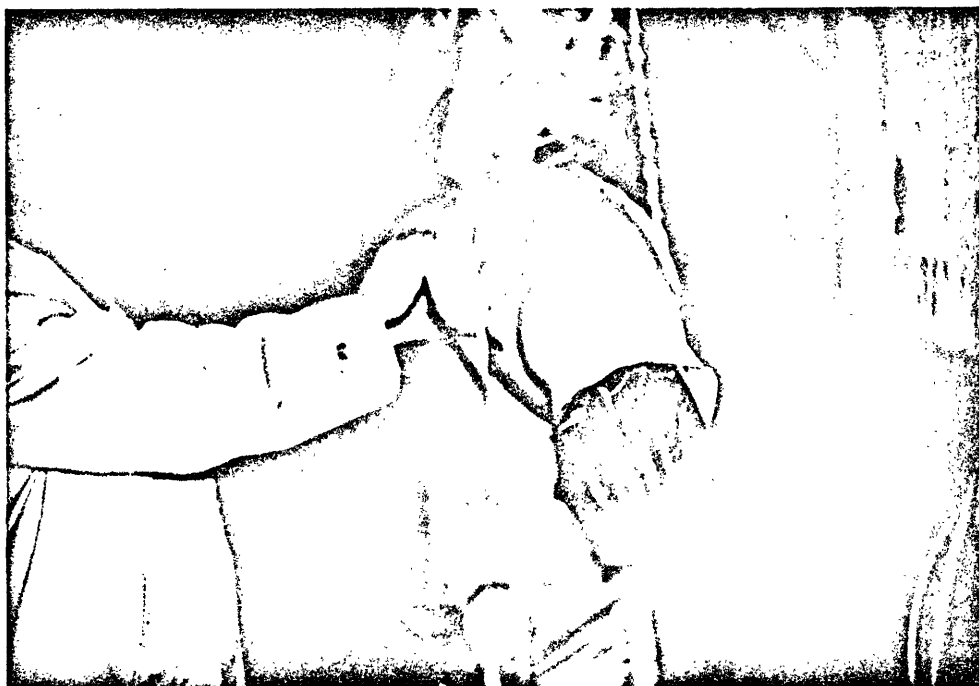


Figure 2

Closing the zipper of the suit. The thick gauntlets are shown.



Figure 3

The outdoor showers to clean the suits. In the background the auxiliary unit. In the foreground an "airbox". The work on the contaminated building has not yet started.

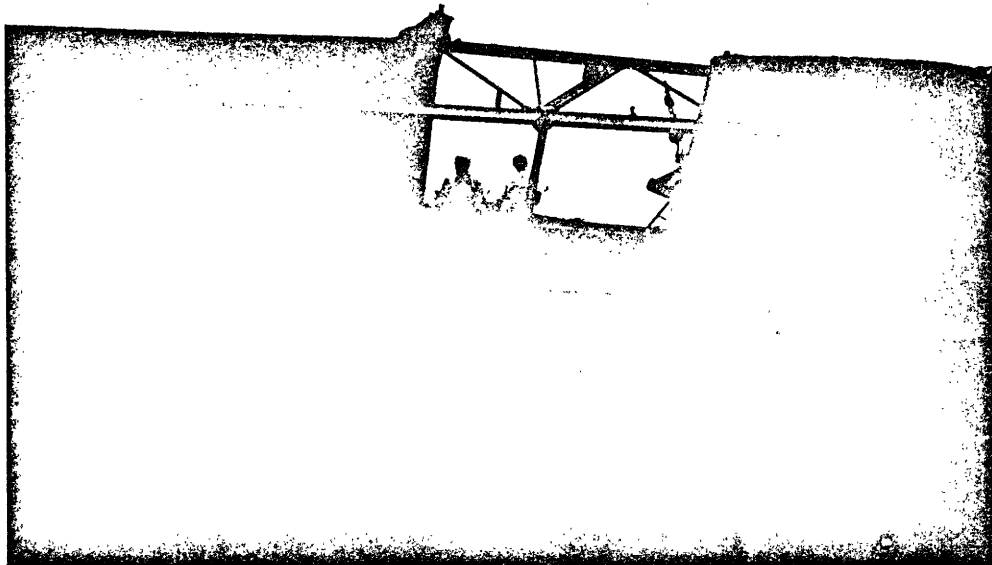


Figure 4

On top of the roof. First stages of the dismantling. The ventilators were considered contaminated.



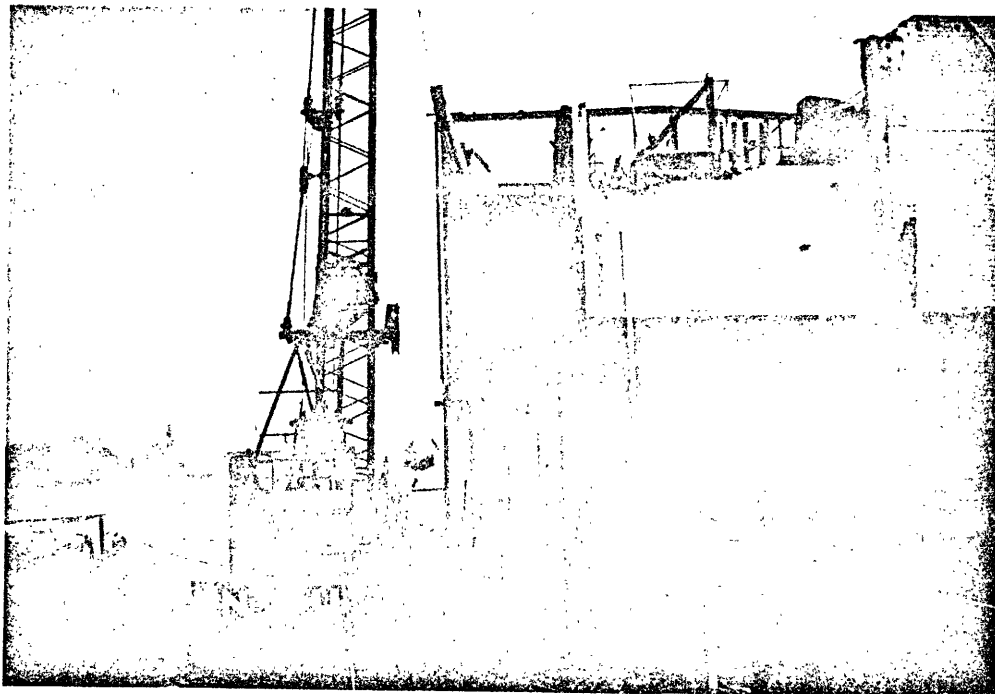


Figure 5

The walls were broken down in small parts. The same was done with pipes and metal frames in the building.

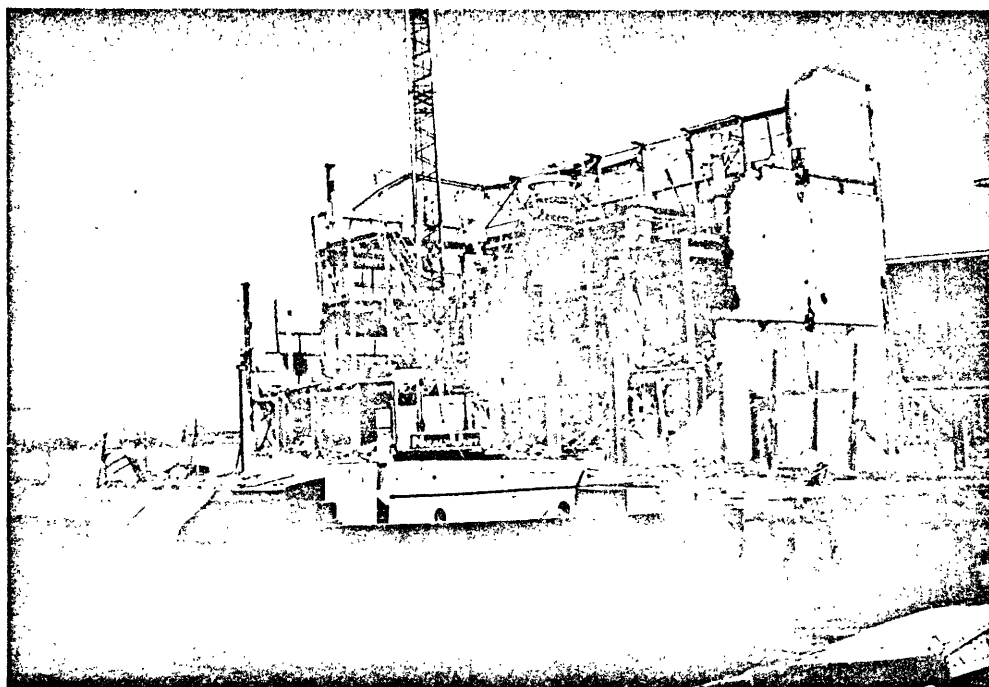


Figure 6

Part of the building has been removed. In the foreground one of the vessels in which the contaminated materials were packed.



Figure 7

Inside the factory building.



Figure 8

Water is sprayed continuously to prevent contaminated dust from spreading.



Figure 9

One of the reactor vessels is removed.

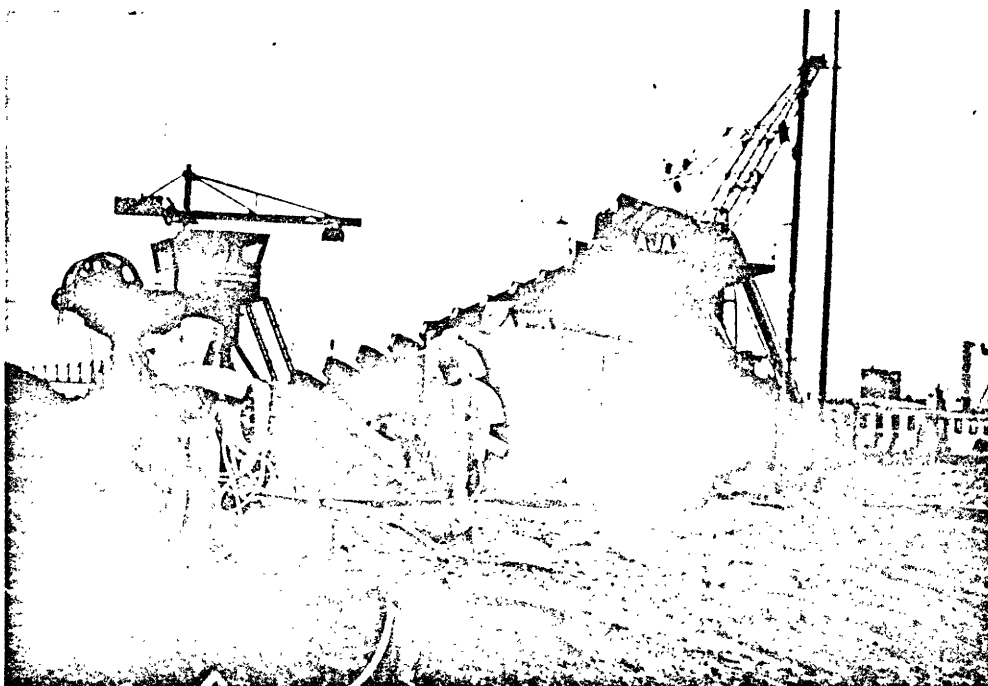
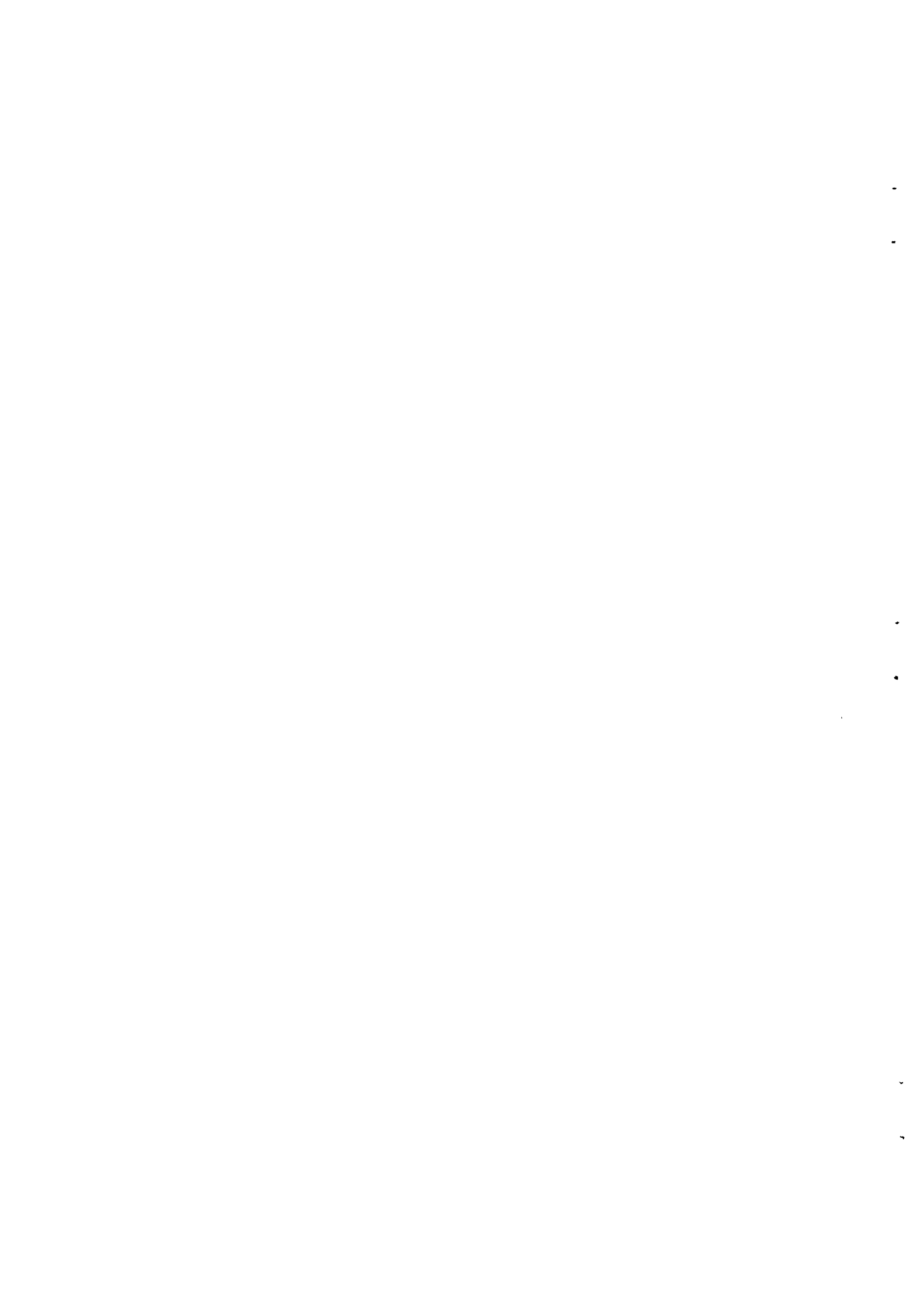


Figure 10

The dredger is already at work. The superficial layers of sand under the building were considered contaminated and were also carefully removed and collected in the third ship with contaminated materials.



SAFETY AND HEALTH PROTECTION  
OF WORKERS IN INDUSTRY



LANGLEY

The Seveso incident has raised many doubts in the world about the wisdom of continuing to manufacture the 2,4,5 trichlorophenol in any plant which currently is in existence, no matter how well designed that plant is. It is important that everyone should know as soon as possible some of the details of the design and operation of the Icmesa plant so that the safety precautions which failed to prevent pollution of the environment may be compared with those used on plants in other countries. If this is not done then I am afraid that certain plants may well be closed down on emotional grounds rather than on technical grounds.

LEE

One of the most fundamental facts of this incident is that we don't know what type of factory it was, how it was being operated and how this relates to other factories in the field. What went wrong in this factory? What was the design fault? What was the operating fault which caused it? It could well be that it is necessary to stop manufacturing 245T by this and similar processes.

GIOVANARDI

Dottor Lee, lei ritorna su questo argomento per cui e già intervenuto in apertura di seduta. Mi corre l'obbligo di precisare che tutto quanto riguarda il processo di lavorazione, tutto quanto si riferisce ai fatti incidentali è sotto giudizio da parte della Magistratura. E' un elemento di riguardo nei confronti della Magistratura non intervenire sino a quando questa non ha fatto conoscere il proprio giudizio in merito. Certamente il documento finale di cui poco fa ho fatto cenno racconterà tutto, punto per punto, e quindi la sua legittima curiosità sarà in pieno soddisfatta. Ma abbia anche un po' di riguardo alle nostre

necessità in merito. Per quanto riguarda comunque qualche aspetto di carattere particolare la pregherei di mettersi in contatto fuori seduta con il Dottor Cavallaro, direttore del laboratorio chimico di Milano, il quale ha seguito da vicino la vicenda; nell'ambito delle loro possibilità certamente il Dottor Cavallaro e anche il Prof. Canonica, sono a sua disposizione per darle ogni ragguaglio che le riesca utile. Spero che lei sia soddisfatto di quanto posso dirle al riguardo.

#### JOHNSON

One should remember one of the conclusions of the working group: the manufacturer manufacturing a hazardous product should be satisfied as to the design characteristics of the plant and we considered the implications of that for legislation. It is a matter of great interest because this must certainly influence all of us when we come to think about the kind of requirements which are to be suggested more generally for manufacturers and for the processes they employ.

#### FLETCHER

I would like to stress the aspect of safety in design under the heading of protection of workers. In the report we heard no reference made to protective methods or measures concerning choice of safe processes, safety in design and operation of chemical plants, particularly by application of standards and codes, practically covering design and operation, personal protection and hygiene for workers. I think these methods can be effective now in general terms when applied to the design, construction and operation of chemical plants irrespective of the material they are manufacturing and I think they could prevent incidents or accidents like Seveso. The preparation of an EEC data bank and of legislations would, in my opinion, not necessarily prevent accidents, though they may help in clearing up or penalizing offenders. Financial penalties imposed on a chemical manufacturer may bankrupt a small firm so a state will always be required to take an ultimate responsibility to protect its workers.



FOSSATI

Come esperto del sindacato di Milano sui problemi socio-sanitari sono stato invitato dalla Regione Lombardia ad esprimere l'opinione del movimento sindacale milanese intorno al problema trattato dal gruppo sui problemi della sicurezza e della protezione dei lavoratori dell'industria. Sono d'accordo con il moderatore del gruppo cui appartengo quando afferma che le questioni di cui noi ci siamo occupati cioè problemi della sicurezza e della protezione dei lavoratori costituiscono oggettivamente un contributo sul dopo Icmesa che ci deve vedere tutti quanti impegnati dopo aver assistito a simili luttuosi e drammatici fatti. Si incastona sicuramente questa problematica sul cosa fare nei prossimi mesi, nei prossimi anni, dal punto di vista della tutela della salute dei lavoratori. Sono d'accordo ancora una volta con il moderatore quando afferma che bisogna operare nel senso di razionalizzare la legislazione, tentando di superare una volta per tutte l'assurdità della separazione oggi esistente tra la normativa di controllo all'interno della fabbrica e quella che opera sul territorio, all'esterno della fabbrica. Bisogna che le aggressioni che vengono perpetrate dalle tecnopatie all'interno della fabbrica non abbiano soluzione di continuità rispetto alle altre aggressioni più generali che derivano dall'ambiente di vita. Questa separazione è veramente assurda ed è gioco-forza che venga superata.

Una terza considerazione è quella relativa al rafforzamento dei poteri e delle strutture poste a livello delle autorità sanitarie locali, che sono le autorità più strettamente a contatto con le esigenze reali delle famiglie popolari, dei lavoratori, di tutti i cittadini, di tutti gli abitanti delle campagne e delle città. Non è più sopportabile una situazione nella quale i poteri locali non possono esercitare una reale funzione di controllo e di tutela della salute del cittadino. Bisogna operare sul piano legislativo, nonché sul piano amministrativo, perché questi poteri siano oggettivamente rafforzati. In questa ottica di razionalizzazione ci trova d'accordo una visione che porti alla costituzione di un vero e proprio servizio medico-epidemiologico, che veda l'esercizio di alcuni fondamentali controlli, come quello sull'atmosfera, sull'inquinamento del suolo e delle acque, sull'insediamento

delle fabbriche, sull'igiene industriale e sulla protezione antinfortunistica, che costituiscono l'asse fondamentale della medicina preventiva del lavoro. Infine il servizio di controllo veterinario, di controllo sugli alimenti e più in generale di controllo sullo stato di salute degli abitanti.

Ma venendo in particolare alla protezione della salute dei lavoratori nella fabbrica e quindi alla medicina preventiva dei lavoratori noi siamo convinti che questa prassi di medicina preventiva non si attuerebbe soltanto in relazione ad un processo sia pure auspicabile di razionalizzazione delle leggi esistenti. Noi siamo convinti che la reale tutela dei lavoratori si realizzi attraverso un più elevato tasso di partecipazione, della loro partecipazione alle questioni che li riguardano direttamente, come quelle della tutela della salute. Quando i lavoratori hanno firmato il contratto di lavoro non è stato chiesto loro di vendere la salute. E quindi il problema nodale è quello del modo in cui i lavoratori giocano il ruolo di protagonismo, di attiva partecipazione, nell'andare alla scoperta della patogenesi lavorativa, dei fattori di nocività presenti nei luoghi di lavoro affinché siano adeguatamente rimossi. Noi non siamo all'anno zero in queste esperienze, nonostante i luttuosi drammatici fatti che hanno riguardato l'Icmesa. Voglio dire che una prassi di nuova medicina sui postulati a cui prima mi riferivo è ormai consolidata nella Regione Lombardia e in particolare nella circoscrizione provinciale di Milano, dove sono già state esperite o sono in corso di realizzazione, ormai centinaia di indagini conoscitive nei luoghi di lavoro, secondo una metodologia che qui di seguito cercherò di chiarire, sia pure per schemi e brevissimamente.

La fabbrica viene ripartita in aree professionali omogenee e differenziate a seconda dei livelli e della tipologia della nocività. Gli stessi lavoratori, conseguentemente, vengono ripartiti in gruppi operai omogenei, omogenei dal punto di vista dell'esposizione al rischio. I lavoratori del gruppo omogeneo nell'interno dell'area professionale presso la quale si intende condurre l'indagine conoscitiva si incontrano con i medici e con gli igienisti. Ed ecco quindi un nuovo modello di

incontro fra medico e lavoratori, non più un incontro intersoggettivo fra il medico stregone e il soggetto, il paziente, l'assistibile, in tutto e per tutto a lui subordinato: un incontro fra un utente collettivo, omogeneamente esposto al rischio e il medico del lavoro che vuole aiutare questo utente collettivo a scoprire le ragioni della sua sofferenza. L'indagine si svolge attraverso tre fasi sostanziali.

La prima fase è quella del cosiddetto recupero della soggettività dei disturbi operai denunciati collettivamente, superando i luoghi comuni del falso pudore e della non socializzazione dell'esperienza del dolore e della sofferenza. La seconda fase è quella relativa alla rilevazione strumentale, quale motivo di comprovazione delle cose dette dai lavoratori nella prima fase, quella del recupero della soggettività, rilevazione strumentale rispetto alle condizioni microclimatiche dell'area professionale, e rispetto ai principali fattori di nocività che aggrediscono il lavoratore, sia dal punto di vista organico che dal punto di vista psichico.

La terza fase infine è la rilevazione medico-clinica sul gruppo omogeneo nella ricerca di una patologia non tanto dai risvolti individuali quanto dai risvolti di gruppo, la ricerca della patologia di gruppo, del gruppo omogeneo.

L'insieme di queste tre fasi costituisce l'indagine conoscitiva e pone in condizione il gruppo omogeneo di conoscere fino in fondo, scientificamente, quali sono i motivi di tutte le forme di nocività, o quanto meno di quelle più conclamate, presenti nell'area professionale e quindi, nell'interno delle strutture sindacali aziendali, di rivendicare nei confronti della controparte la rimozione dei fattori di nocività.

Concludo affermando che queste esperienze di protagonismo operaio devono essere trasmesse sul piano della problematica non più soltanto e unicamente all'interno della fabbrica, ma sul piano della problematica della tutela della salute. Concludo dicendo che non c'è soluzione di continuità fra la difesa della salute nella fabbrica rispetto alla pure altrettanto primaria esigenza di difesa della salute dalle aggressioni che vengono su di noi perpetrate nel territorio.

CARRERI

Anche la Regione Lombardia già da tempo è interessata a un intervento di prevenzione primaria, anche per quanto riguarda la sicurezza e la tutela della salute sui luoghi di lavoro. Noi pensiamo infatti che addirittura prima di autorizzare l'insediamento di una fabbrica, l'attivazione di una produzione, sia necessario esaminare compiutamente tutti i sistemi di lavorazione e anche i sistemi di sicurezza. Nel nostro paese la legislazione attuale permette di fare dei regolamenti locali di igiene nei quali a nostro avviso, nell'ambito della legislazione quadro, che certamente va riordinata, possiamo dare delle indicazioni. Il regolamento locale di igiene tipo che stiamo producendo e che sottoporremo all'esame del Ministero della Sanità, per poi offrirlo all'attenzione degli amministratori locali, degli operatori di sanità pubblica, avrà anche un capitolo che riguarderà questi aspetti, cioè le norme di comportamento che le autorità sanitarie locali, che gli amministratori pubblici dei nostri comuni devono attendere se vogliono davvero, fin dall'inizio, tutelare, preventivamente, la salute dei lavoratori e della popolazione in generale. Questa è una prima risposta ai problemi che mi pare stiamo per affrontare.

Il secondo punto che è stato ribadito nell'intervento di Fossati, rappresentante dei sindacati, è quello del rapporto tra prevenzione - quando usiamo il termine "prevenzione" non dobbiamo aggiungere niente altro perché, prevenzione significa essenzialmente prevenzione primaria - e partecipazione, cioè del controllo democratico da parte dei cittadini che sono interessati a questi fenomeni. Anche in questo senso, sia pure riaffermando l'urgenza e la necessità che anche in Italia si abbia un sistema di sicurezza sociale che realizzi una legge di riforma sanitaria con l'istituzione del servizio sanitario nazionale, la Regione Lombardia ha istituito per l'intero territorio lombardo, che riguarda all'incirca nove milioni di abitanti, 150 Comitati Sanitari di Zona. E' questa una organizzazione politica che fa riferimento a un territorio da gestire anche per quanto riguarda il tema della medicina preventiva e della prevenzione, ed essenzialmente la prevenzione in età perinatale, in età scolare, in età lavorativa, la prevenzione nei confronti dei disturbi del comportamento e la prevenzione nei confronti delle malattie degenerative.

Sono stati attivati per ora solo 45 servizi di medicina del lavoro che fanno riferimento a laboratori di igiene industriale che vogliamo collocare in ogni amministrazione provinciale, sia per l'igiene del lavoro, sia per l'igiene ambientale in senso lato.

Infine per rispondere brevemente a una questione che è stata posta ormai in un paio di interventi, noi dobbiamo dire che crediamo di conoscere che cosa è successo all'Icmesa. Quali sostanze c'erano nel reattore? Pensiamo che oltre al triclorofenolo ci fosse sicuramente della soda caustica e del glicole. Abbiamo delle indicazioni che vogliamo controllare, ma che non possiamo, perché ci sono dei sigilli; chi ha potuto fare questi controlli prima dei sigilli da parte della Magistratura dice che in questo magma solido è contenuto circa il 3 per mille di diossina. Abbiamo dei dati sull'inquinamento del terreno da TCDD, abbiamo dei dati sull'inquinamento da triclorofenolo che sono stati raccolti sia dal Laboratorio Provinciale che dall'ENEL, abbiamo dei dati sulla patologia animale e sulla sofferenza della vegetazione; nonché altri dati che ci permettono di limitare la zona di inquinamento. Non si fa l'interesse della sanità pubblica minimizzando le cose, ma non si fa neppure l'interesse della sanità pubblica, in una situazione così grave, dire che, accanto a quei presunti 600 kg totali di sostanza che sono usciti e quindi a quei circa 2 kg di diossina, di cui la maggior parte si trova nella zona A, ne sono usciti 150 kg o 180 come purtroppo è stato detto ed è stato scritto sui giornali italiani, mettendo in gravi ambascie una popolazione che non deve essere ulteriormente turbata, oltre ai fatti gravi che l'hanno colpita. Su questo comportamento la Regione Lombardia si è sempre attenuta, abbiamo avuto il conforto del Ministero della Sanità e dell'Istituto Superiore di Sanità e crediamo di essere nel giusto anche su questo particolare aspetto.

#### GIOVANARDI

Io mi vorrei permettere di aggiungere una piccola considerazione a quanto detto in altri interventi, richiamando l'attenzione sulla necessità che tutto ciò non deve in alcun modo significare una diminuzione

di efficienza dei servizi di sanità pubblica sul piano locale. Questi servizi di sanità pubblica che hanno la loro base nella popolazione, negli uffici locali e si sviluppano concentrandosi a livello della provincia e della Regione, secondo me, costituiscono un elemento essenziale per lo sviluppo di quelle attività e di quelle operazioni che sono state auspiccate da tante parti.

Voglio richiamare l'attenzione su questo punto che del resto da molti anni è sottolineato dall'OMS, la quale ha identificato questi servizi nei riguardi della popolazione che ne usufruisce. Per noi acquista un significato particolare perché probabilmente quanto è avvenuto con la istituzione delle Regioni, nel complesso lavoro di ricostruzione dell'apparato sanitario, ha significato una diminuzione quantitativamente e qualitativamente intesa dei servizi di sanità pubblica dentro la popolazione. Questo è un punto fondamentale. Potremo moltiplicare gli interventi ed i servizi con diversi obiettivi, ma se questi interventi e servizi non hanno una base o uno scheletro sul quale appoggiarsi non otterremo i risultati che vogliamo.

Il secondo punto che volevo toccare è questo: in questi due giorni noi ci siamo sforzati di far conoscere ai Colleghi della C.E.E. quanto è stato fatto, concepito, programmato realizzato nel campo della lotta contro questo incidente che ha avuto tante e così vaste conseguenze. Avremmo veramente piacere di conoscere la loro opinione sui provvedimenti adottati, così come abbiamo avuto delle indicazioni in singoli settori, in singoli punti. Credo che tutto questo sia utile non dico da un punto di vista formale, ma dal punto di vista invece degli incitamenti, delle indicazioni che possono derivarne per chi è impegnato in questo lavoro, soprattutto per i servizi della sanità pubblica regionali.

#### CANONICA

Al di là della nostra veste di tecnici questo incidente che è successo è veramente qualche cosa che ha offeso la nostra coscienza di uomini, perché, tutti abbiamo sentito che nessuno aveva il diritto di scatenare

questa tragedia che era facilmente prevedibile alla luce della letteratura e le cui conseguenze forse potevano essere estremamente diminuite semplicemente, a mio avviso, con qualche cautela impiantistica non difficile da realizzare. Valutare tutto questo oggi è compito del giudice e non compito nostro, ma subito noi ci siamo chiesti come mai l'autorità locale, come mai l'autorità centrale non hanno prevenuto questo incidente. Stamattina il Prof. Giannico ci ha illustrato il perché. Oggi l'autorità locale e l'autorità centrale hanno per le mani uno strumento legislativo ormai non più adeguato, che le circostanze impongono di rinnovare. Questo rinnovamento evidentemente non può altro che tradursi in un controllo più consono e più stretto da parte dell'autorità. Mi sembra che però un punto sul quale i tecnici devono opportunamente fissare la loro attenzione sia questo: d'accordo un maggiore controllo, ma articolato in modo tale da non togliere al gestore dell'impianto chimico le sue responsabilità. Se per avventura la Regione o lo Stato avessero avuto la possibilità di esercitare un controllo pieno sullo stabilimento dell'Icmesa questo semplice fatto avrebbe trasferito le responsabilità penali inerenti all'accaduto sulle autorità centrali e locali. In Lombardia non so quante lavorazioni chimiche più o meno pericolose siano in atto. Certamente un numero enorme. Non possiamo illuderci che l'autorità possa per ognuna di queste lavorazioni, al di fuori di certe norme generali, esercitare un controllo tecnico tanto approfondito da mettere tutti al sicuro da ogni incidente.

#### GIANNICO

Noi vogliamo soprattutto nell'interno della fabbrica la sicurezza, sia nei confronti di chi vi opera, a cominciare dal direttore per finire al primo operaio, sia proiettata all'esterno. Quelle norme di cautela, di salvaguardia che il legislatore ha ritenuto di impostare ipotizzando nella lontananza geografica dal centro abitato la sicurezza, abbiamo avuto la riprova, ieri dall'episodio di Seveso, oggi dall'episodio di

Manfredonia, che non sono sufficienti. Noi intendiamo che la sicurezza parta innanzitutto dalla fabbrica, quindi a livello di progettazione, di realizzazione, di gestione, di ammodernamento, di trasformazione dell'industria. Sono anche d'accordo che non è con un rigido controllo che si può conseguire questo risultato, è soprattutto nella consapevolezza di chi ha in mano un ordigno così rischioso, così pericoloso, che noi vediamo veramente la protezione e di chi vi lavora e di chi vive vicino a un potenziale simile. Vogliamo soprattutto che si risvegli a livello proprio di gestori, di produttori questa assoluta necessità, questa sensibilità portata al massimo nell'adozione di tutte le misure cautelari perché simili episodi non avvengano.

Indubbiamente questo non è sufficiente, è necessario che ci sia anche un aggiornamento della legislazione. La legislazione non è che non c'era, forse ce n'era anche troppa e proprio perché era troppa era frazionata, era sovrapponibile, non sempre chiara. Indubbiamente forse troveremo che poche norme ben delineate consentono di agire molto di più di una legislazione così frazionata. Questo aggiornamento di legislazione non è detto che debba essere per forza ancorato a una nuova legge, può essere anche ammesso sotto forma di decreto, sotto forma di direttiva, di circolare, fino a quando non si ottiene un nuovo dispositivo di carattere normativo; è proprio su questo binario che il discorso si fa interessante, in quanto vogliamo sia comune a tutti i Paesi di questa Comunità che conoscono un identico problema al riguardo.

#### CARRERI

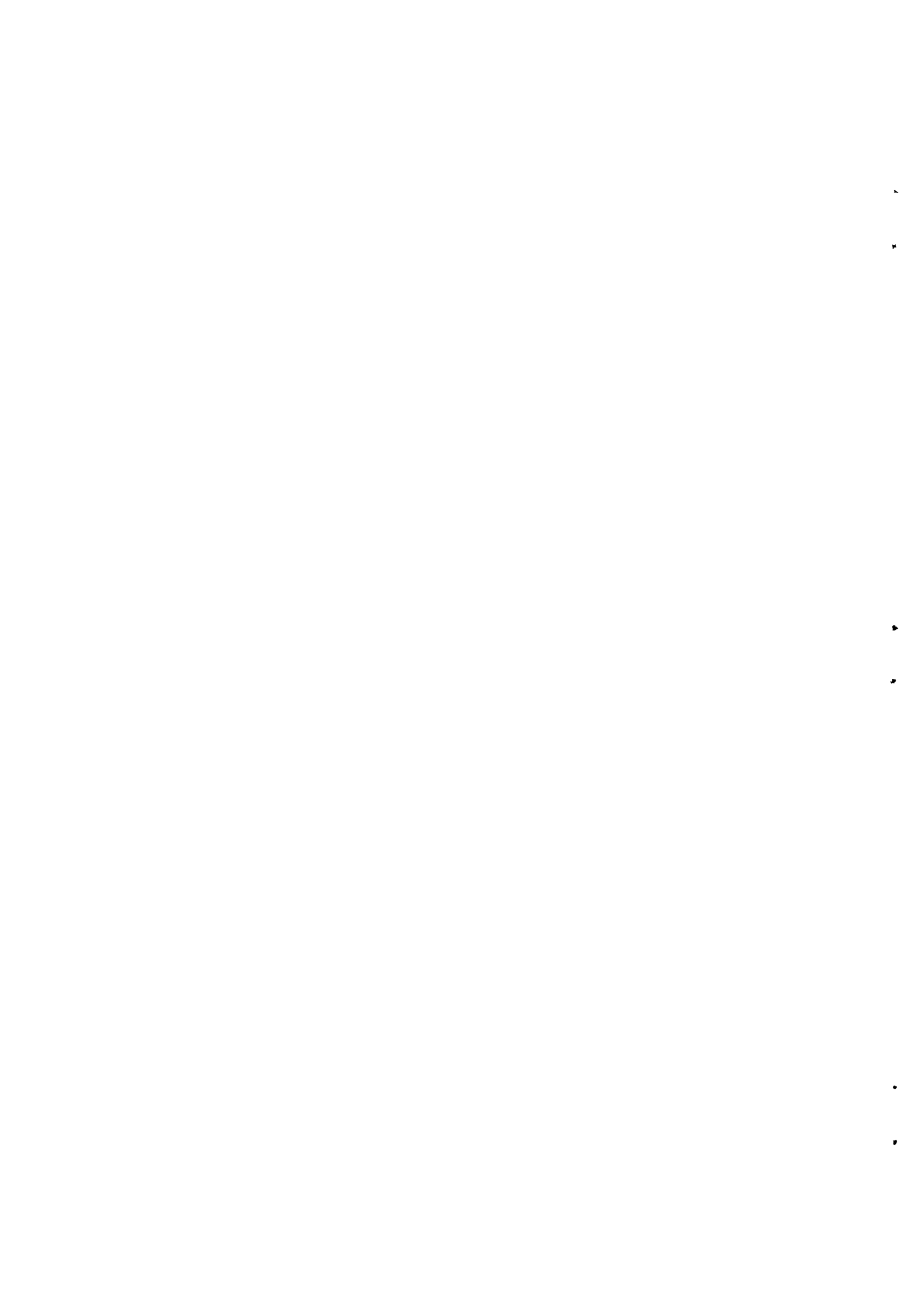
A me sembra che dopo l'intervento del Prof. Giovanardi si debba forse fare una semplice aggiunta, cioè il problema degli operatori di sanità pubblica. Io credo che sia molto importante nel nostro Paese, e sarebbe importantissimo se anche la Comunità ci aiutasse in questo senso, andare sempre più precisando che i problemi che riguardano la sicurezza e l'ambiente sono fondamentali, non solo per chi farà il medico, quindi anche per la facoltà e per gli studenti di medicina, ma per tutti quegli



operatori che sono interessati alla salute in generale, quindi ingegneri, urbanisti, chimici, biologi e via di seguito. In questi due giorni non può più essere il medico unico responsabile di controllare, di tutelare, anche se ha delle grandi responsabilità in questo senso, ma accanto al medico ci devono essere altri operatori. Ecco quindi come questi servizi di medicina preventiva, a livello territoriale, a livello provinciale da noi, devono vedere nei laboratori di salute pubblica un intervento interdisciplinare che in qualche eccezione si è realizzato, ma che non è ancora patrimonio diffuso neppure nella nostra Regione.

#### GIANNICO

Se non ci sono altri interventi darei la parola al Prof. Recht che tirerà un po' le conclusioni finali di questo convegno tenuto dalla CEE. Visto che sono l'ultimo degli oratori italiani ad avere la parola desidero ringraziare vivamente a nome del Ministro della Sanità, il quale si dispiace di non poter essere presente oggi per impegni di carattere parlamentare, a nome delle autorità politiche regionali, a nome anche di noi tecnici, che siamo i più direttamente investiti in questa problematica, la CEE per aver accolto questa nostra richiesta, per tutto l'appoggio che in passato ci è stato dato e che certamente ci verrà dato anche in futuro. Siamo certi di avere aperto un discorso che non si chiude qui, ma che continuerà con l'auspicio che possa dare proficui e utili risultati nell'interesse di tutta la Comunità.



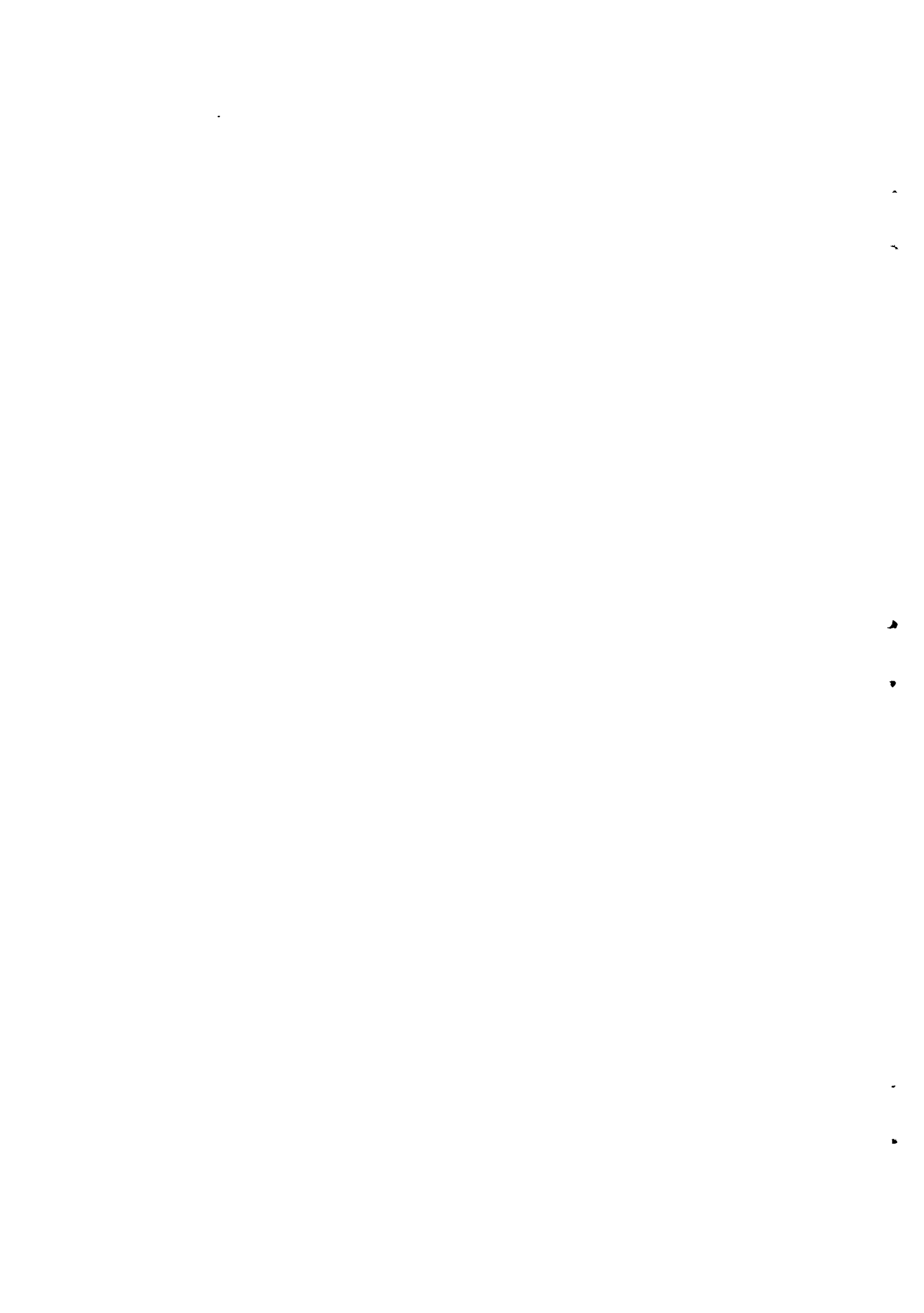
SCHLUSSBEMERKUNGEN

CONCLUDING REMARKS

CONCLUSIONS

NOTA CONCLUSIVE

P. RECHT



## SCHLUSSBEMERKUNGEN

Herr Präsident, meine Damen und Herren, ich weiss die mir zufallende grosse Ehre zu schätzen, die wohl zu den Aufgaben des Vertreters der Kommission gehört, denn schliesslich haben Sie diese Tagung einberufen, um einen Dialog herbeizuführen zwischen den von der Kommission der Europäischen Gemeinschaften benannten nicht-italienischen Sachverständigen und den italienischen Sachverständigen und Berichterstattern, die in diesen beiden Tagen zur Diskussion der Probleme beigetragen haben. Ich glaube, im Namen aller nicht-italienischen Sachverständigen zu sprechen, wenn ich sage, dass wir von der vortrefflichen Arbeit, die gestern hier geleistet wurde, sehr beeindruckt sind. Wir möchten den Berichterstattern danken, dass sie in dieser Versammlung eine Zusammenfassung des augenblicklichen Standes der Arbeiten gegeben sowie ihre Ansichten über dieses Unglück, das alles übertrifft was wir bisher erlebt haben, vorgetragen haben. Sein Ausmass ist infolge der grossen Zahl der betroffenen Personen für jeden bald ersichtlich. Die Schwierigkeiten liegen vor allem in den wissenschaftlich unbekanntem Faktoren, die kurz- oder langfristigen Risiken zu erkennen. Sie sahen sich vor ein Problem gestellt, das in vieler Hinsicht besorgniserregend und verunsichernd war, und mit dem bisher nur wenige Behörden oder Wissenschaftler konfrontiert worden sind. Die Sachverständigen, die uns heute über das Ergebnis ihrer Erfahrungen und Beobachtungen berichtet haben, hatten es stets mit Unfällen zu tun deren Auswirkungen, sich in Grenzen hielten, nie jedoch mit einem Unglück, das so bedeutend und schwerwiegend war wie das von Seveso. Wir konnten ferner feststellen, dass es Ihnen gelungen ist, alle zuständigen und verantwortlichen Kräfte nicht nur auf regionaler sondern auch auf nationaler Ebene zu mobilisieren.

Ausserdem hat uns beeindruckt, wie realistisch Sie Ihre Entscheidungen getroffen haben. Die von den Professoren Fara, Giannico, Giovanardi und Pocchiari vorgelegten Berichte, machen deutlich, wie notwendig es war, mit dem öffentlichen Gesundheitswesen und den Umweltproblemen vertraute Experten hinzuzuziehen, um in detaillierter Form so heikle Probleme wie die Einteilung in Zonen, die Durchführung der Entseuchung und die medizinische Ueberwachung der betroffenen Bevölkerung zu behandeln.

Ich glaube, dass die Vor- oder Nachteile weiterer Entscheidungen auf Grund der bisher getroffenen Massnahmen beurteilt werden können. Sie können allerdings nur gegeneinander abgewogen werden, wenn man über die nötigen Erfahrungen bei der Auslegung der wissenschaftlichen Daten verfügt und dabei deren wirkliche Bedeutung sowie die Wissenslücken erkannt werden. Es ist für einen Wissenschaftler verhältnissmässig einfach, Bemerkungen und Kommentare wissenschaftlicher Natur abzugeben. Wenn es aber darum geht, diese wissenschaftlichen Daten in Entscheidungen umzumünzen, so wird aus dem manchmal rein theoretischen oder akademischen Problem ein politisches. Sollen dabei auch die Gefühle der Bevölkerung und der Arbeitnehmer, die von der Entscheidung direkt betroffen sind, berücksichtigt werden, so ist dieser Uebergang ein äusserst schwieriges und heikles Unterfangen.

Wir waren daher - und ich möchte es wiederholen - von der geleisteten Arbeit, den realistisch und wirksam durchgeführten Massnahmen und vor allem der Entschlossenheit sehr beeindruckt, mit der Sie die Probleme zu lösen versuchten.

Ich möchte nicht noch einmal auf die heute bereits in allen Einzelheiten diskutierten Punkte zurückkommen. Die Sachverständigen stimmen vielleicht in einigen spezifischen Fragen, die angeschnitten wurden, nicht völlig überein. Die Lage in Seveso hat sich noch nicht beruhigt. Sie ändert sich ständig, und es wurde uns zugesagt, dass noch im augenblicklichen Stadium ein Uebergangsprogramm aufgestellt werden soll; wir hatten Gelegenheit dieses Programm zu erörtern und uns von seiner Dynamik und Realistik zu überzeugen. Eine endgültige Entscheidung wurde noch nicht getroffen, und diese Tatsache dürfte die Sachverständigen beruhigen.

Ich glaube, ich darf mich zu ihrem Sprecher machen, wenn ich sage, dass die Parameter und Faktoren, auf denen einige Entscheidungen, wie z.B. die Abgrenzung von Zonen, basieren, unter den gegenwärtigen Umständen annehmbar sind. Sie sind es, falls die Massnahmen auch weiterhin überprüft werden, so dass das Programm, wie es uns heute vorgelegt wurde, keine Unterbrechung erfährt, und die Behörden, insbesondere die regionalen, die analytischen Messungen mit noch mehr Einfühlungsvermögen und Sachverstand - wenn dies überhaupt möglich - als bisher vornehmen und die Zahl der Analysen weiter erhöhen. Sie dürfen unserer Unterstützung bei dieser Aufgabe gewiss sein. Wir können aber heute schon sagen, dass die von Ihnen bis jetzt gemachten Erfahrungen von grossem Wert für die Zukunft dieses Programms sind.

Sie sind ausschliesslich von den bestehenden wissenschaftlichen Erkenntnissen ausgegangen die, insbesondere nach dieser zweitägigen Sitzung, unseres Erachtens eine vernünftige Basis für die von Ihnen getroffenen Entscheidungen darstellen. Ich glaube sagen zu dürfen, dass an dem Gesamtvorhaben in einer jetzigen Form keinerlei formale Kritik geübt worden ist.

In den Arbeitsgruppen, die sich mit den Gesundheits- und Entseuchungsproblemen befassten, wurde zu äusserster Vorsicht gemahnt. Bei einem Grenzwert von  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$  für den Boden scheint bei dem augenblicklichen Stand der Erkenntnisse keine Gefahr zu bestehen, was allerdings noch bestätigt werden muss; die Einschränkungen in bezug auf Bodennutzung, Tiere und möglicherweise noch weitere Dinge, die einen Ansteckungsherd für den Menschen bilden könnten, müssen auch weiterhin aufrechterhalten werden.

Eine andere Tatsache hat uns noch besonders beeindruckt, und zwar die ausgezeichnete Haltung Ihrer Bevölkerung. Ueber 700 Menschen haben sich widerspruchslos evakuieren lassen, obgleich diese Evakuierung - dessen ganze Tragweite uns bewusst ist - für alle Betroffenen eine grosse menschliche Belastung war. Die Unterrichtung der Oeffentlichkeit, über die wir heute morgen ausführlich gesprochen haben, ist eine der wesentlichsten Aufgaben der Gesundheitsbehörden; sie muss mit aller Offenheit und Deutlichkeit erfolgen. Ueber diesen Punkt ist viel geredet worden, und ich bin der Ansicht, dass er insbesondere hinsichtlich der zu ergreifenden Massnahmen ein unerlässlicher und nicht wegzudenkender Teil ist.

Das zweite heikle Problem ist die künftige Ueberwachung der Bevölkerung. Wir haben auf Gemeinschaftsebene eine gewisse Erfahrung in der Epidemiologie gesammelt und sind bereit, Ihnen diese in einer noch zu vereinbarenden Form in nächster Zukunft zur Verfügung zu stellen. Es könnte ein Verbindungsausschuss gebildet werden, in dem Sachverständige tätig sind, die Ihnen vom Gemeinschaftlichen Standpunkt aus gesehen, Durchführung und Vervollständigung dieses Programms garantieren.

Zwischen der Kommission, den Verantwortlichen der Giunta Regionale und den nationalen italienischen Behörden fand bereits ein Dialog statt, um festzustellen, in welcher Form eine Unterstützung oder Beihilfe von der Kommission erfolgen könnte, und zwar nicht nur in technischer und wirtschaftlicher Hinsicht, sondern auch unter Berücksichtigung menschlicher Faktoren.

Dieser Dialog wird in der gleichen freundschaftlichen Atmosphäre wie der heutigen fortgesetzt werden.

Wir hoffen sehr, dass sich unsere Bemühungen, unter Beteiligung der Sachverständigen - wofür ich Ihnen ganz besonders danken möchte - nicht auf die heutige Sitzung beschränken. Ich schlage vor, dass wir uns in etwa 6 Monaten wieder treffen, um in einer Atmosphäre des Vertrauens und der Zusammenarbeit die Lage erneut zu erörtern, und zwar aufgrund der Erkenntnisse, die Sie anhand der durchgeführten Massnahmen gewonnen haben, sowie unter Berücksichtigung der Kommentare und Schlussfolgerungen, die sich aus den noch anzuberaumenden Sitzungen der Experten ergeben werden.

Wir haben viele Themen bisher noch nicht erschöpfend behandelt. Ich möchte insbesondere auf die biologischen Merkmale der Verseuchung hinweisen. Wir haben zwar viel geredet, aber es steht fest, dass wir noch viele Untersuchungen und Forschungen anstellen müssen, deren Ergebnisse Ihnen natürlich ebenfalls zur Verfügung stehen werden.

Zum Schluss möchte ich Ihnen im Namen aller Anwesenden für den freundlichen Empfang durch die Giunta Regionale danken. Es ist Ihnen gelungen, ein Klima zu schaffen, das eine sofortige und unmittelbare Zusammenarbeit zwischen den von der Kommission benannten Experten und den italienischen Sachverständigen ermöglichte. Ich glaube, dass dies ein wesentlicher Faktor ist. Wir haben dadurch einmal mehr bewiesen, dass es mit etwas gutem Willen, und vor allem dem Willen, konkrete Ergebnisse zu erzielen, möglich ist Sachverständige unterschiedlichster Herkunft an einen Tisch zu bringen und die in der Praxis anfallenden Probleme sofort und in ihrem vollen Umfang zu erfassen.

Ferner möchte ich noch den Präsidenten und den Vertretern der regionalen und nationalen Behörden für ihre Gastfreundschaft und den Vertrauensbeweis gegenüber den Dienststellen der Kommission danken.



## CONCLUDING REMARKS

Mr. Chairman, ladies and gentlemen, much as I appreciate this formidable honour, I feel that it is part of the duties of the Commission representative, since after all your aim in calling for this meeting was to hold a dialogue between the non-Italian experts appointed by the Commission of the European Communities and the Italian experts and rapporteurs who have contributed to these two days of talks. I am sure that I can speak for all the non-Italian experts when I say that we have been most impressed by the quality of the work presented yesterday. We should like to thank the rapporteurs who have taken on the task of presenting this assembly with a general outline of the state of work at present and their observations on this accident - an accident on a larger scale than anything we have experienced in the past. The scale of the disaster is immediately obvious from the large numbers of people affected. The difficulties arise mainly from the scientific unknowns in the assessment of either short-term or long-term hazards. You have been faced with a problem that is disturbing on many counts, and that few authorities or scientists have ever had to tackle. The experts who have given us the benefit of their experience and ideas in yesterday's and today's talks have only dealt with accidents of limited consequences, but never with a disaster of the magnitude and gravity of that at Seveso. We have also seen that you have succeeded in mobilizing the authorities and parties concerned at both regional and national level.

We have also been impressed by the realism of your decisions. Reports such as those presented by Professors Fara, Giannico, Giovanardi and Pocchiari have clearly shown how important it was to call on experts familiar with the problems of public health and environmental hygiene, to give a realistic account of such tricky subjects as the division into zones, the organization of decontamination work, and the surveillance of the people affected.

I feel that in the decisions taken, there has been a full appreciation of the advantages and disadvantages involved. But this balanced approach is only possible for people with experience in the interpretation of scientific data and with an accurate grasp of the true significance and extent of the gaps in our knowledge. It is relatively easy for scientists to provide comments and statements of a purely scientific nature. But when these data have to be transformed into decisions, we move from the domain of theoretical or academic discussion to that of politics. And when the feelings of the population and the workers affected have to be taken into account, this transition is an extremely difficult and delicate exercise.

We have, I wish to repeat, been most impressed by the quality of the work done, the realism and effectiveness of the measures taken, and above all by your decisive approach to the problem.

I shall not go over the points discussed today in detail. There may not be complete unanimity among the experts with regard to certain specific problems that have been envisaged. The situation at Seveso is not yet stabilized. It is still changing, and we have been assured that there will be a programme for this transition period; we have been given an opportunity to discuss the programme and have seen that it is a dynamic and realistic one. No final decision has yet been taken and the experts will no doubt be reassured by this.

I think that I can speak for them in saying that the parameters and factors you have taken as the basis for certain decisions such as the demarcation of the zones are acceptable in the present circumstances, on condition that monitoring is continued and the implementation of the programme, as it has been presented to us today, can be continued without interruption; also the authorities, especially the regional authorities, must improve the sensitivity and quality of the measurements wherever possible and carry out more frequent analyses. You can depend on our assistance in this work. But even now it is clear that what you have gained from this experiment is of considerable value for the future of the programme.

You have based your work on the only foundations as yet provided by science and we feel that, especially with the results of yesterday's and today's meeting, these constitute a reasonable basis for the decisions you have taken. In this connection, I think that I am right in saying that there has not been any formal criticism of the project as a whole in its present form.

There have been many calls for the utmost prudence in the working parties discussing health problems and methods of decontamination. The figure of  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$  for the soil would appear, in the present state of knowledge on the subject, to represent a safe level, but this will nevertheless have to be confirmed; the restrictions on the use of soil, animals and possibly other objects which might constitute a source of contamination must also be maintained.

There is another aspect which has greatly impressed us, and that is the degree of maturity of your population. More than 700 people from one region have agreed to be evacuated without causing trouble, even though, as we fully appreciate, this operation has been a great ordeal to all those concerned. Keeping the public informed, a subject which we discussed at length this morning, is one of the most important tasks of the health authorities here; and the information must be frank and direct. This point has been stressed by several speakers and I believe that it is an indispensable and integral part of the programme, especially as regards acceptance of the measures to be taken.

The second tricky problem is that of the surveillance of the population in the future. We have gained a certain amount of experience of this matter at Community level, in the context of epidemiological studies, and would be willing to place this at your disposal in a form which could be agreed on in the near future. It would be possible to set up a liaison committee with experts who could provide you with guarantees, from the Community standpoint, as to the implementation and completion of this programme.

Talks have already begun between the Commission, officials from the Giunta Regionale and the Italian national Authorities to decide what form any assistance or financial aid from the Commission should take, not only in the context of technical and economic structures, but also taking account of human factors.

These talks will continue in the same atmosphere of cooperation as we have experienced today.

We hope that the efforts we have all made and the assistance received from the experts, to whom I am particularly grateful, will not be limited to today's meeting. I propose that we meet again in about six months' time to review the situation, in the same atmosphere of mutual trust and collaboration, in the light of the new data which you will be collecting in the course of the monitoring programme, and any comments made and conclusions drawn from the specialist meetings that will have to be arranged.

There are many other subjects which have not been discussed in detail. Of these, I would draw particular attention to biological indicators of contamination. There has been much discussion, but further studies and research will of course be necessary and, here again, you are welcome to make use of our findings.

In conclusion, I should like to thank you, on behalf of all those present, for the hospitality we have received from the Giunta Regionale. You managed to create an atmosphere which was immediately conducive to direct collaboration between the experts appointed by the Commission and the Italian experts. This is, I think, a most important point. In this way we have shown, once again, that with goodwill, and especially with the will to achieve concrete results, experts from different backgrounds can be brought together and can arrive at an immediate and direct understanding of the problems posed in practice.

Once again I should like to thank you, the Chairmen and representatives of the regional and national authorities, for your hospitality and for this token of your trust and the esteem in which you hold the services of the Commission.

## CONCLUSIONS

Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, j'apprécie, comme il convient, le redoutable honneur que vous m'avez confié. Mais je crois que cet honneur fait partie des devoirs du représentant de la Commission puisque, après tout, ce que vous avez voulu en souhaitant cette réunion, était un dialogue entre, d'une part les experts non-italiens qui seraient désignés par la Commission des Communautés européennes et, d'autre part, les experts et rapporteurs italiens qui ont contribué à la présentation des problèmes exposés au cours de ces deux journées. Je pense être l'interprète de tous les experts non-italiens en disant que nous avons été impressionnés par la qualité du travail qui a été présentée hier. Nous voulons remercier les rapporteurs qui ont accepté la charge d'apporter à cette assemblée une synthèse de l'état actuel des travaux et de leurs réflexions sur cet accident dont l'ampleur dépasse largement tout ce que nous avons connu jusqu'à présent. Cette ampleur est apparue très rapidement aux yeux de chacun, en raison de l'importance de la population qui est concernée par cette contamination. Les difficultés proviennent surtout des inconnues qui existent sur le plan scientifique dans la possibilité d'évaluer le risque aussi bien à court terme qu'à long terme. Vous vous êtes trouvés devant un problème préoccupant et inquiétant à de nombreux titres et que peu d'autorités et d'hommes de science ont rencontré au cours de leur existence. Les experts qui nous ont apporté aujourd'hui et hier le résultat de leurs expériences et leurs réflexions n'ont eu à faire qu'à des accidents limités dans leurs conséquences mais non pas à un accident de l'importance et de la gravité de celui de Seveso. Nous avons également constaté que vous avez réussi à mobiliser sur le plan régional, mais aussi national, les compétences et les responsabilités.

Nous avons également été frappés par le réalisme de vos décisions. Il est certain que les rapports comme ceux qui ont été présentés par les Professeurs Fara, Giannico, Giovanardi et Pocchiari indiquent à quel point il fallait des hygiénistes rompus aux problèmes de santé publique et d'hygiène du milieu pour présenter avec les nuances qui s'imposent des problèmes aussi délicats que la délimitation des zones, l'organisation de la décontamination et la surveillance humaine.

Je crois qu'il y a, dans les décisions qui ont été prises jusqu'à présent, une appréciation des inconvénients et des avantages des décisions à prendre. Une telle balance ne peut être faite qu'à condition que l'on ait une expérience dans l'interprétation des données scientifiques et une mesure exacte de l'importance réelle et de la portée des lacunes existant dans les connaissances. Il est relativement facile, quand on est homme de science, d'apporter des remarques et des commentaires et de faire état de données purement scientifiques. Quand il faut transformer ces données scientifiques en décisions, on passe d'un plan qui est parfois théorique ou académique à un plan qui est celui de la politique. Ce passage, avec la sensibilité des populations et des travailleurs que la décision concerne directement, devient dès lors un acte autrement difficile et délicat.

Nous avons donc apprécié, et je tiens à le répéter, la qualité du travail accompli, le réalisme et l'efficacité des mesures et surtout l'esprit de décision qui vous a animés.

Nous n'allons pas revenir sur ce qui a été discuté aujourd'hui dans le détail. Il n'y a peut-être pas une unanimité des experts sur un certain nombre de problèmes ponctuels qui ont été envisagés. La situation qui se présente à Seveso n'est pas encore stabilisée. Elle évolue et nous avons reçu l'assurance que, pendant cette période, il y aura un programme sur lequel nous avons eu l'occasion de discuter et dont nous reconnaissons le caractère dynamique et réaliste. Il n'y a pas encore de décision finale et ceci est certes de nature à rassurer les experts.

Je crois être leur interprète en déclarant que les paramètres et les éléments sur lesquels vous avez fondé certaines décisions et notamment la délimitation des zones peuvent, dans l'état actuel, être acceptés. Ils le sont à condition que l'on continue le contrôle des mesures et que, par conséquent, le programme tel qu'il a été présenté aujourd'hui puisse se poursuivre sans désespérer et que les autorités, régionales notamment, améliorent si c'est encore possible, la sensibilité et la qualité des mesures analytiques et augmentent le nombre des analyses. Nous pouvons vous assurer de notre collaboration dans cette tâche. Mais, dès à présent, nous pouvons dire que ce que vous avez tiré de cette expérience est déjà appréciable pour l'avenir de ce programme.

Vous avez utilisé les seuls fondements qui existent sur le plan scientifique et qui constituent, à notre avis, surtout depuis la réunion de ces deux jours, des bases raisonnables des décisions que vous avez prises. Sur ce point, je crois que l'on peut dire qu'aucune critique formelle n'a été formulée sur l'ensemble du projet tel qu'il se présente actuellement.

Il y a eu des incitations à la prudence qui ont été formulées dans les groupes de travail qui ont discuté des problèmes sanitaires et des méthodes de décontamination. Le niveau de  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$  pour le sol, ne semble pas représenter, dans l'état actuel des connaissances, un seuil de risque, mais il doit néanmoins être confirmé; la limitation dans l'usage du sol, des animaux et également peut-être d'autres éléments que l'on peut trouver comme source de contamination pour l'homme, doit encore être maintenue.

Il y a un autre élément qui nous a beaucoup impressionné; c'est le degré de maturité assez grand de votre population. Plus de 700 personnes d'une région ont accepté d'être évacuées sans qu'il n'y ait de drames, quoique cette évacuation dont nous mesurons toute la gravité soit, sur le plan humain, une épreuve assez exceptionnelle. Sur ce point, l'information du public, dont on a beaucoup parlé ce matin, apparaît comme une des tâches les plus importantes des autorités de santé publique; cette information doit être faite en toute franchise et en toute clarté. On a beaucoup insisté sur ce point et je crois que c'est un élément indispensable et indissociable surtout au niveau de l'acceptation des mesures à prendre.

Le second problème délicat est le problème de la surveillance de la population dans l'avenir. Nous avons, sur ce point, au niveau communautaire, acquis une certaine expérience en épidémiologie que nous sommes disposés à mettre à votre disposition sous une forme que nous pouvons envisager en commun dans le proche avenir. On pourrait constituer une commission de contact avec des experts qui pourraient vous apporter aussi une garantie au point de vue communautaire sur la mise en oeuvre d'abord et l'achèvement ensuite de ce programme.

Le dialogue existe déjà entre la Commission, les responsables de la Giunta Regionale et des autorités nationales italiennes pour savoir dans quelle voie pourrait s'engager une assistance ou une aide de la Commission, non seulement sur les plans technique et économique, mais aussi sur le plan humain.

Il se poursuivra dans l'atmosphère favorable que nous avons connue aujourd'hui.

Nous souhaitons que l'effort que nous avons fait tous et auquel se sont associés les experts que je voudrais particulièrement remercier, ne soit pas limité à la réunion d'aujourd'hui. Je vous propose que nous puissions nous revoir dans un délai de 6 mois environ pour refaire à nouveau, dans ce climat d'amitié et de collaboration confiante, l'analyse de la situation sur la base des nouvelles données que vous allez recueillir par la poursuite de votre programme de mesures, et également en tenant compte des commentaires que vous avez reçus et des conclusions qui pourraient se dégager lors de rencontres spécialisées qui doivent être envisagées.

Il y a encore beaucoup de sujets qui n'ont pas été épuisés. Je voudrais surtout mentionner les indicateurs biologiques de la contamination. On en a beaucoup parlé, mais il est certain que nous devons encore poursuivre les études et les recherches et que, également sur ce point, nous sommes à votre disposition.

Il me reste, en terminant, à vous remercier, au nom de tous, pour l'accueil que nous avons reçu de la part de la Giunta Regionale. Il est certain que vous nous avez mis dans une atmosphère qui permettait de commencer immédiatement la collaboration directe entre les experts choisis par la Commission et les experts italiens. Je crois que ceci est un point important. Nous avons ainsi démontré une fois de plus qu'il est possible, avec de la bonne volonté, et surtout la volonté d'arriver à des résultats concrets, de réunir des experts provenant de différents horizons et d'arriver à une compréhension immédiate et directe des problèmes posés dans la pratique.

Je vous remercie encore, Messieurs les Présidents et les représentants des autorités régionales et nationales pour votre accueil et pour cette haute marque de confiance et d'estime vis-à-vis des services de la Commission.



NOTA CONCLUSIVE  
NOTA CONCLUSIVE

Signor Presidente, signore, signori, mi sento onorato per il non lieve compito che mi è stato affidato. Credo che tale onore faccia parte dei doveri di rappresentante della Commissione poiché, dopo tutto, nell'auspicare questa riunione, cio' che volevate era un dialogo tra, gli esperti non italiani designati dalla Commissione delle Comunità europee e gli esperti e i relatori italiani che hanno contribuito alla presentazione dei problemi che ci vengono esposti da due giorni. Penso di interpretare il pensiero di tutti gli esperti non italiani dicendo che la qualità del lavoro che ci è stato presentato ieri ci ha molto impressionato. Vorremmo ringraziare i relatori che hanno accettato l'incarico di presentare a questa assemblea una sintesi dello stato attuale dei lavori e le loro considerazioni su questo incidente, la cui ampiezza supera largamente quella di tutti gli eventi noti fino ad ora. Tale ampiezza è apparsa molto rapidamente agli occhi di tutti, data l'entità della popolazione interessata da questa contaminazione. Le difficoltà provengono soprattutto dalle incognite esistenti sul piano scientifico circa la possibilità di valutare il rischio sia a breve, sia a lungo termine. Vi siete trovati di fronte ad un problema preoccupante e inquietante sotto molti aspetti, e che poche autorità e uomini di scienza hanno dovuto affrontare nel corso della loro esistenza. Gli esperti che ci hanno presentato ieri e oggi il risultato dei loro esperimenti e le loro considerazioni hanno dovuto occuparsi solo di incidenti limitati nelle loro conseguenze, ma non di un evento dell'importanza e della gravità di quello di Seveso. Abbiamo inoltre constatato che siete riusciti a mobilitare sul piano regionale, ma anche sul piano nazionale, le competenze e le responsabilità.

Siamo inoltre rimasti colpiti dal realismo delle vostre decisioni. E' certo che le relazioni presentate dai proff. Fara, Giannico, Giovanardi e Pocchiari, indicano fino a che punto occorreva igienisti con grande esperienza dei problemi di pubblica sanità e di igiene dell'ambiente per presentare, con le sfumature necessarie, problemi tanto delicati come la delimitazione delle zone, l'organizzazione della decontaminazione e la sorveglianza umana.

Credo che, nelle decisioni prese finora, ci sia già una valutazione degli inconvenienti e dei vantaggi delle decisioni future. Un tale bilancio può essere fatto solo a condizione di avere un'esperienza nell'interpretazione dei dati scientifici e un quadro esatto dell'importanza reale e dell'ampiezza delle lacune esistenti nelle conoscenze. E' relativamente facile, quando si è uomini di scienza, fare osservazioni e commenti e parlare di dati puramente scientifici. Quando occorre trasformare tali dati scientifici in decisioni, si passa da un piano che è talvolta teorico o accademico ad un piano essenzialmente politico. Tale passaggio, per la sensibilità delle popolazioni e dei lavoratori che la decisione tocca direttamente, diviene da quel momento un atto in altro modo difficile e delicato.

Abbiamo apprezzato, e tengo a ripeterlo, la qualità del lavoro compiuto, il realismo e l'efficacia delle disposizioni e soprattutto lo spirito di decisione che vi ha animati.

Non voglio ritornare su quanto è stato oggi discusso nei particolari. Esiste probabilmente unanimità totale da parte degli esperti su un certo numero di problemi puntuali che sono stati presi in considerazione. La situazione di Seveso non si è ancora stabilizzata. Essa si evolve ed abbiamo avuto l'assicurazione che, durante questo periodo, si avrà un programma sul quale abbiamo avuto l'occasione di discutere e di cui riconosciamo il carattere dinamico e realistico. Non è ancora stata presa una decisione finale, il che è certo rassicurante per gli esperti.

Credo di essere loro interprete dichiarando che i parametri e gli elementi sui quali avete fondato alcune decisioni, specialmente la delimitazione delle zone, possono, nello stato attuale delle cose, essere accettati. Lo sono a condizione che si continui il controllo delle misure e che, di conseguenza, il programma quale è stato presentato oggi non sia ininterrotto e che le autorità, specie quelle regionali, migliorino, se ancora ciò è possibile, la sensibilità e la qualità delle misure analitiche ed aumentino il numero delle analisi. Possiamo assicurarvi che collaboreremo con voi in questo compito. Ma possiamo dirvi sin d'ora che le conclusioni che avete tratto da questa esperienza sono già apprezzabili per il futuro di questo programma.

Avete utilizzato i soli fondamenti esistenti sul piano scientifico, che costituiscono, a nostro avviso, soprattutto dopo la riunione di questi due giorni, delle basi ragionevoli per le decisioni che avete preso. Su questo punto, credo che si possa dire che nessuna critica formale sia stata formulata sull'insieme del progetto come esso si presenta attualmente.

Ci sono stati incitamenti alla prudenza formulati nei gruppi di lavoro che hanno discusso problemi sanitari e metodi di decontaminazione. Il livello di  $5\mu\text{g}/\text{m}^2$  per il suolo non sembra rappresentare, allo stato attuale delle conoscenze, una soglia di rischio, ma deve essere nondimeno confermato; la limitazione nell'uso del suolo, degli animali, e forse anche di altri elementi che possono essere fonte di contaminazione per l'uomo, deve ancora essere mantenuta.

Esiste un altro elemento che ci ha molto impressionati; è il notevole grado di maturità della vostra popolazione. Più di 700 persone di una zona hanno accettato di essere evacuati senza drammi, sebbene tale evacuazione, di cui siamo in grado di misurare tutta la gravità sia, sul piano umano, una prova abbastanza eccezionale. Su tale punto, l'informazione del pubblico, di cui si è molto parlato stamattina, appare come uno dei compiti più importanti delle autorità preposte alla pubblica sanità; tale informazione deve essere fatta in tutta franchezza e in tutta chiarezza. Si è molto insistito su questo punto e credo che sia un elemento indispensabile e indissociabile, soprattutto a livello di accettazione delle disposizioni da prendere.

Il secondo problema delicato è quello della futura sorveglianza della popolazione. Su questo punto abbiamo acquisito a livello comunitario una certa esperienza epidemiologica che siamo disposti a mettere a vostra disposizione sotto una forma che potremo prevedere in comune nel prossimo futuro. Si potrebbe costituire una commissione di contatto con gli esperti che potrebbero apportarvi anche una garanzia dal punto di vista comunitario, in primo luogo sulla messa in opera, e quindi sull'attuazione di tale programma.

Il dialogo esiste già fra la Commissione e i responsabili della Giunta Regionale e delle autorità nazionali italiane per sapere in che via potrebbe impegnarsi una assistenza od un aiuto della Commissione, non soltanto sul piano tecnico ed economico, ma anche sul piano umano.

Esso continuerà nell'atmosfera favorevole che abbiamo conosciuto oggi.

Auspichiamo che lo sforzo che abbiamo fatto, e al quale si sono associati gli esperti, che vorrei in particolar modo ringraziare, non si limiti alla riunione di oggi. Propongo di riunirci entro un termine di 6 mesi circa, per rifare di nuovo, in questo clima di amicizia e di cooperazione fiduciosa, l'analisi della situazione sulla base dei nuovi dati che raccoglierete per la continuazione del vostro programma di misurazioni, ma anche tenendo conto dei commenti che avete ricevuto e delle conclusioni che potranno essere evidenziate in occasione degli incontri con i esperti.

Molti sono ancora gli argomenti che non sono stati esauriti. Vorrei soprattutto citare quello degli indicatori biologici della contaminazione. Si è molto parlato, ma è certo che dobbiamo ancora continuare gli studi e le ricerche e che, anche su questo punto, siamo a vostra disposizione.

Concludero', a nome di tutti, ringraziando per l'accoglienza che ci è stata riservata dalla Giunta Regionale. E' certo che ci avete messo in un'atmosfera che ha permesso di iniziare immediatamente la collaborazione diretta tra gli esperti scelti dalla Commissione e gli esperti italiani. Credo che questo sia un punto importante. Abbiamo dimostrato una volta di più che è possibile, con la buona volontà, e soprattutto la volontà di arrivare a risultati concreti, di riunire esperti provenienti da varie discipline e di arrivare a una comprensione immediata e diretta dei problemi pratici.

Vi ringrazio ancora, signori Presidenti e rappresentanti della autorità regionali e nazionali, per l'accoglienza riservatoci e per questa alta dimostrazione di fiducia e di stima nei confronti dei servizi della Commissione.

**ANNEXES**

**ALLEGATI**



**2, 3, 7, 8 - TETRACHLORODIBENZO - p - DIOXIN**  
**AN OVERVIEW**

M. J. MERCIER, Université Catholique de Louvain, BRUSSELS, Belgium

**I. FORMATION**

**1. Synthesis of 2, 4, 5 trichlorophenol and derivatives**

Chlorinated dibenzo - p - dioxins are possible by products in manufacturing certain chlorinated phenols (Bauer, 1961).

2, 3, 7, 8 - tetrachlorodibenzo - p - dioxin (TCDD) is produced as a by-product during the synthesis of 2, 4, 5 - trichlorophenol which involves the hydrolysis of 1, 2, 4, 5 - tetrachlorobenzene using methanol and caustic soda at elevated pressure or ethylene glycol and caustic soda at atmospheric pressure (Milnes, 1971) (Fig. 1.).

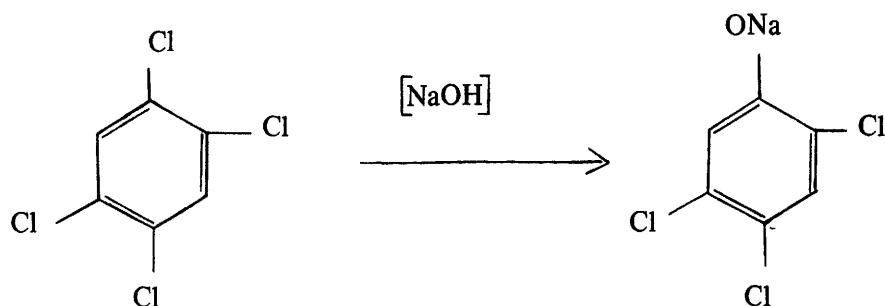
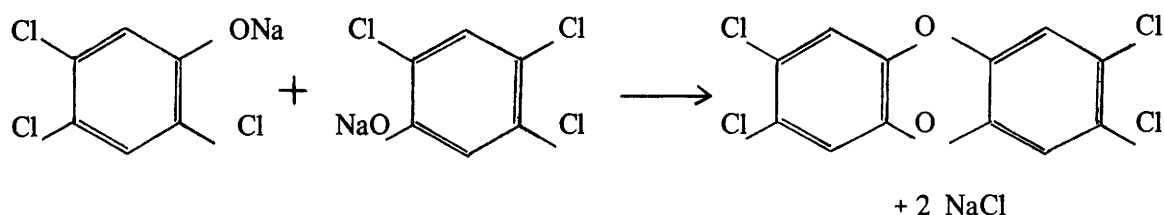


Fig. 1

When the hydrolysate is allowed to heat up to higher temperatures than the normal 180°C, a significant exothermic reaction occurs after residual ethylene glycol has distilled off.

The exothermic reaction starts in the 230°C region and proceeds rapidly and uncontrollably to around 410°C. This exothermic reaction, which is attributed to the decomposition of sodium - 2 - hydroxyethoxide (NaOCH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>OH) is accompanied by a huge volume of white vapors and a risk of explosion.

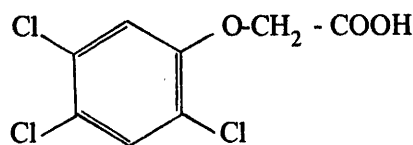
The TCDD is formed in the distillate, by mutual reaction of sodium trichlorophenate molecules under the influence of the highly exothermic decomposition of sodium - 2 - hydroxyethoxide.



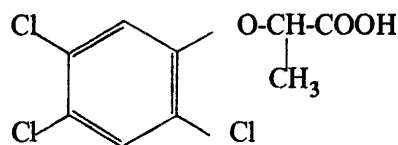
When the hydrolysate is heated at 180°C, which is the normal reaction temperature, even for prolonged times, a minimal amount of TCDD is being formed; under these normal conditions, 2, 4, 5 - trichlorophenol contains less than 1 ppm TCDD. However, if an hydrolysate

containing for example 91 g of 2, 4, 5 - trichlorophenolate, with a dioxin content of 17 ppm is heated at 230°C - 260°C for 2h, it gives a sublimate of 6.4 mg TCDD, and the residue has a TCDD content of 1,600 ppm.

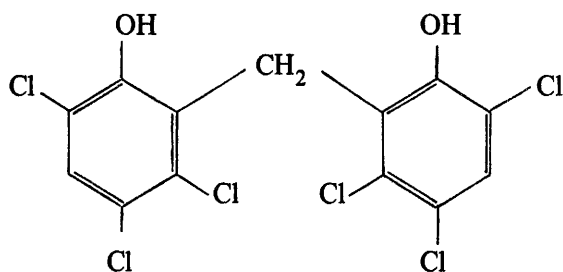
2, 4, 5 trichlorophenol is the precursor of 2, 4, 5 - trichlorophenoxyacetic acid (2, 4, 5 - T) as well as  $\alpha$ -(2, 4, 5 - trichlorophenoxy) - propionic acid, which are the basic compounds of herbicides or defoliants, in which they are present in esterified form as the butyl ester.



2, 4, 5 - T

 $\alpha$  (2, 4, 5 - trichlorophenoxy) - propionic acid

2, 4, 5 - trichlorophenol is also a precursor in the synthesis of hexachlorophene, an antibacterial agent added to soaps, shampoos, deodorants and toothpastes. Hexachlorophene is prepared by the condensation of two molecules of 2, 4, 5 trichlorophenol with formaldehyde in the presence of concentrated sulphuric acid.



TCDD can therefore occur as a contaminant of 2, 4, 5 T and its derivatives as well as hexachlorophene. The TCDD concentration in 2, 4, 5 T varies with the manufacturer, but ranges from non detectable (< 0.1 ppm) to 40 ppm. (Kearney, 1973 a). Actually, industry has improved the procedure for the production of chlorophenols and 2, 4, 5-T which now yields less than 0,05ppm of chlorinated dibenzodioxins.

## 2. Pyrolysis of 2, 4, 5 - trichlorophenoxyacetic acid and $\alpha$ (2, 4, 5 - trichlorophenoxy) - propionic acid

It has been demonstrated (Buu-Hoi, 1971) that 2, 4, 5 T, when heated at 500 - 600°C, is decomposed to TCDD in relatively high amounts, up to 5%.

When the sodium salt of 2, 4, 5 T is pyrolysed, TCDD is formed in higher proportions, up to 15%. Considerable quantities of TCDD can then be formed in the course of the combustion of vegetable matters impregnated with the defoliant.

Similarly (Saint-Ruf, 1972), it has been shown that the sodium salt of  $\alpha$ (2, 4, 5 - trichlorophenoxy) - propionic acid, base of the defoliant "Sylvex", when heated to ca. 500°C, is partially transformed to TCDD.

However, further investigations (Langer, 1973; Johnson, 1971) have failed to demonstrate that 2, 4, 5 - T and Sylvex as well as their sodium salts and esters did produce TCDD in pyrolytic reactions whether carried out in the solid state, in the melt, or in solution.

Even after conditions of extreme hydrolysis, followed by pyrolysis, only trace amounts of TCDD can be detected.



In his paper, Langer makes the assumption without trying to demonstrate it experimentally that even extreme conditions such as burning of treated wood or vegetation after the use of 2, 4, 5 T, silvex or their derivatives are not expected to produce detectable amounts of dioxins.

The question is perhaps still debatable, but it must be noted that Buu-Hoi and Saint-Ruf have provided experimental evidence of the formation of TCDD when burning such material, while the assumptions of Langer, scientist at the Dow Chemical Co are only speculative.

### 3. Photochemical generation

The theoretical possibility exists that sunlight could promote the formation of dibenzodioxins from chlorophenols. Indeed, the irradiation of aqueous solutions of dioxin-free sodium salt of pentachlorophenol has been found to generate octachlorodibenzo - p - dioxin, although in only very small amounts. However, repeated attempts to detect TCDD after the irradiation of 2, 4, 5 T, 2, 4, 5 trichlorophenol, or sodium 2, 4, 5 trichlorophenate solution have been unsuccessful (Crosby, 1973).

The failure to detect TCDD as a photolysis product of 2, 4, 5 - trichlorophenol can be explained on the basis of the extreme instability of the lower chlorinated dioxins to light in the presence of organic substrates (Crosby, 1971).

While they could be generated under environmental conditions, light provides a mechanism for their destruction. TCDD is not formed by microbial or chemical condensation of 2, 4, 5 trichlorophenol in soil (Kearney, 1973 b)

## II. STABILITY

### 1. Photodecomposition

Under artificial light and natural sunlight decomposition is complete after 24 hr. exposure to ultraviolet light or sunlight in methanol solution.

Initially, TCDD yields 2, 3, 7 - trichlorodibenzo - p - dioxin and subsequent reductive dechlorination is accompanied by ring fission. However, photodecomposition is negligible in aqueous suspensions.

TCDD is not photodecomposed on wet or dry soil, nor is it produced by photolysis of its precursor: 2, 4, 5 - trichlorophenol in water. (Crosby, 1971; Plimmer, 1973; Kearney, 1973; Stehl, 1973).

TCDD is rapidly decomposed in alcohol solution.

### 2. Effects of combustion and heat

TCDD is quite stable at 700°C with 50% decomposition obtained at this temperature after 21 sec. exposure. Decomposition is complete at 800°C after the same exposure.

### 3. Microbial degradation

Of 100 microbial strains known to degrade persistent pesticides, only 5 strains showed some ability to degrade TCDD (Matsumura, 1973).

### 4. Soil metabolism

Kearney, 1973, has shown that TCDD is not biosynthesized by condensation of 2, 4, 5 - trichlorophenol in soils. TCDD does not leach into the soil profile and consequently does not threaten groundwater supplies and it is not taken up by plants.

The same study has shown that the average TCDD remaining after weathering in soil for 1 year is of the order of 50 - 60% at all concentrations tested (1 to 100 ppm).

Small quantities of TCDD (<40 ppb) are accumulated by young oats and soybeans grown on a sandy loam contaminated with TCDD (60 ppb). No TCDD was detected (<1 ppb) in nature plants or seeds grown on these same soils.

TCDD is not translocated within the plant from foliar application (Iunsec, 1971).

### III. TISSUE DISTRIBUTION, EXCRETION AND METABOLISM

There are only very few reports concerning the tissue distribution and the excretion of TCDD in animals. The pharmacokinetic has been studied in mice (Vinopal 1973), in rats (Piper 1973; Allen 1975; Fries 1975; Rose 1976) and in non human primates (Van Miller 1976).

From those reports it is evident that TCDD is rapidly and extensively absorbed from the gastro intestinal tract, that it is mainly excreted in the feces and that the urines contain only traces of the toxic. The tissues which store more of TCDD are the liver, the adipose tissue, the skin and the muscle. The half life in the body is about 1 month. When TCDD is given continuously its concentration in the body reaches a steady state level which appears to be independent of the given dose. TCDD seems not to be metabolized at least during the initial days after its administration.

Both tissue distribution and elimination differ markedly in non human primates as compared to rodents.

#### Mice

Mice given TCDD intraperitoneally at a dose of 130  $\mu\text{g}/\text{kg}$  excrete 13% of the dose in the feces during the 3 first days and only 0.3% in urines. The liver accumulate 32% of the dose which is mainly localized in the microsomal subcellular fraction. Because of the importance of the fecal excretion, the authors (Vidala 1973) suggest that the bile could be the primary route of elimination.

#### Rats

When TCDD is given orally at a unique dose of 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  to rats, (Piper 1973, Allen 1975) 30% of the dose appear in the feces within 48 h and then, between day 3 and day 21, at a rate of 1 to 2% / day.

The total fecal excretion over 3 weeks is about 50% of the given dose. The cumulative excretion in urine is  $13.2 \pm 1.3\%$ . The half-life for the clearance from the body is around 20 days assuming that the relatively large amount excreted during the first 2 days had not been absorbed. The resorbed TCDD distributes mainly between liver and fat, the maximum level in the other tissues being 0.4% of the dose/g tissue 3 days after the administration. In percentage of the dose/total tissue weight, the liver accumulates 50 to 55% which represents 75% of the absorbed dose. Over the 3 weeks period, the level of TCDD in the tissues progressively decreases except in fat where it remains relatively constant ( $\pm 1\%$  of the dose/g tissue). In the liver 90% of the TCDD was found to predominate in the microsomal fraction and it has been suggested (Allen 1975) that TCDD in the liver could be located in the compositionally altered microsomal fraction. When given at a much lower dose, 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  p.o (Rose 1976) TCDD is excreted exclusively in feces with nothing appearing in urines or expired air between 0 and 22 days. The half-life is  $31 \pm 6$  days and it accumulates mainly in liver ( $126 \pm 0.31\%$  of dose/g tissue at day 22) and fat ( $1.25 \pm 1.14\%$  dose/g liver at day 22), the level in the other tissues being less than 0.1% of dose/g tissue at day 22.

After repeated oral doses of 0.01, 0.1 and 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  Monday through Friday for 7 weeks (Rose 1976). TCDD is again excreted mainly in the feces but significant amounts appear in the urines. For both male and female rats the % of the dose excreted in the urine relative to feces increases with time and the female rats appear to excrete more in the urines than the males. After the dose of 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  males excrete  $3.1 \pm 0.2\%$  of the dose in urine in 7 weeks whereas the female eliminate  $12.5 \pm 5.1\%$ . The half-life of TCDD does not depend of the dose (in the range of 0.01 to 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ) and is again around 20 days.

From their results the authors (Rose 1976) have concluded that TCDD accumulates in the body and approaches a steady state level which could be reached after about 13 to 15 weeks of exposure. This steady state body burden was calculated to be  $21.3 \times D_0$  for rats given a daily dose of  $D_0$  5 days/week for an infinite number of weeks.

The rate constant defining the approach to steady state concentrations is independent of the dosage of TCDD over the dose range of 0.01 to 1.0  $\mu\text{g TCDD/kg/day}$ .

In the tissues TCDD also accumulates until its concentration reaches a steady state level which was calculated to be 0.25  $\mu\text{g/g}$  liver and 0.06  $\mu\text{g/g}$  of fat. The steady state level in the other tissues being  $1/10^{\text{th}}$  to  $1/50^{\text{th}}$  of that in the liver. In the liver TCDD is stored as intact unmetabolized molecules.

On continuous feeding for 6 weeks at doses of 7 and 20 ppb, Fries (1975) reported accumulation both in the liver and the fat which was related to the total intake of TCDD. 70 to 85% of the total body concentration is found in the liver. The steady-state concentration was 10 to 11 x the daily intake. When feeding was stopped TCDD was removed from the liver considerably faster than from the body.

As compared to rats or mice, the rhesus monkeys (adult females and infant males) behave very differently after an intoxication with one dose of TCDD (400  $\mu\text{g ip}$ ) (Van Miller, 1976). In 7 days the fecal excretion represent 4% of the dose while the urinary elimination is only 1 to 2% as compared with 5% and 0.5% respectively for the rats. In terms of tissue concentration the liver is no longer the principal target for TCDD (table 1) which is mainly stored in fat, muscle and skin.

Tissue	Monkeys		Rats
	adult	infant	
Liver	10,4 $\pm$ 6,9	4,5 $\pm$ 1,6	43,0 $\pm$ 4,7
Skin	13,1 $\pm$ 4,9	22,7 $\pm$ 14,4	4,4 $\pm$ 0,5
Fat	16,2 $\pm$ 5,8	—	—
Muscle	8,6 $\pm$ 2,4	35,6 $\pm$ 14,4	4,6 $\pm$ 3,5

Table 1

TCDD in % of dose/total weight of tissue  
7 days after 1 dose of 400  $\mu\text{g/kg ip}$ .

Due to low fat content, the infant monkeys store TCDD in skin and muscle.

Concerning the metabolism of TCDD Rose et al (1970) concluded that TCDD may be altered chemically prior to clearance from the body. They indeed found materials other than TCDD in the feces and there is some products excreted in the urines. Piper et al (1973) also found some radioactivity excreted in the urine and expired in air after giving  $^{14}\text{C}$ -TCDD to rats. Vinopal and Cassida (1975) however did not find any metabolism by incubating in vitro TCDD with microsomal preparation isolated from mouse, rat or rabbit and supplemented with NADPH or a NADPH generating system. Chiasuddin also reported no metabolism of TCDD (Ghiassudin 1973) while Beatty and Neal reported that phenobarbital which is known to increase the activity of hepatic mixed function oxidases decreases the toxicity of TCDD while castration of adult male rats which decreases the activity of the same enzymes increases the toxicity of TCDD (Beatty 1973). They concluded from their experiments on mice that TCDD is either not at all or not extensively converted to water soluble products.

Bartoch (1973) however has suggested that the toxicity of TCDD could be expected to be derived from metabolites, possibly an active intermediate such as epoxides. It can thus be concluded that TCDD is easily absorbed from the gastro intestinal tract, that it distributes throughout the body where it accumulates in liver (mainly in rats), fat skin or muscle. On continuous feeding or exposure TCDD accumulates until it reaches a steady state level which, in the range of doses of 0,01 to 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ , is independent of the dosage. It is eliminated mainly in the feces probably throughout a biliary excretion. The half-life is approximately 20 to 30 days in the rats and it is apparently not at all or only weakly metabolized. In the rats, but not in the monkeys, it accumulates preferentially in the liver where it is localized in the microsomal subcellular fraction.

#### IV. BIOCHEMICAL EFFECTS

##### General effects

The clinical pathologic findings suggest that the major sites of the toxic action to TCDD are the hematopoietic system and the liver. From the biochemical point of view the effects on the liver have been extensively studied. Clinical chemical parameters were determined in female rats treated daily with 0.1, 1.0 and 10.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  body weight TCDD for up to 31 days (Zinkl, 1973). The concentration of urea, nitrogen, creatinine, glucose, protein, bilirubin, cholesterol, sodium and chloride, and the activities of the enzyme alkaline phosphatase, lactic dehydrogenase, glutamic-oxaloacetic transaminase (SGOT) and glutamic-pyruvate transaminase (SGPT) in serum were determined. The most striking changes were increased SGOT and SGPT activities.

SGOT activities was elevated after 10 days treatment at 10.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and after 17 days at 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . SGPT activity was increased after 13 days in the 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  rats and 31 days in the 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  group. Bilirubin concentration was elevated in the rats treated with 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  after 13 days. Thereafter it continued to rise reaching values approximately 10 times the control rats concentrations at 24 days. Glucose concentration was decreased in all the TCDD treated rats after 10 days treatment and remained lower than controls throughout the rest of the experimental period. The same results were reported by Buu Hoi in 1972 using a very high dose of TCDD: 10 mg/kg i.p. (Buu Hoi 1972).

After a single oral dose of 5 or 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , TCDD induces a proliferation of the smooth endoplasmic reticulum (SER) in the hepatocytes (Fowler 1973). This effect is apparent as early as 3 days after dosage particularly in area near bile caniculi. After 7 days there are large aggregates of SER, massive amounts of rough endoplasmic reticulum (RER) and also in some cells, small numbers of moderately swollen mitochondria. Subsequently the amount of both SER and RER gradually decreased and at day 28 most liver cells of treated rats were identical to the cells of control rats.

The morphological examination of mice liver after a dose of 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  p.p. (Jones 1975) showed an increased eosinophilia of hepatocytes in the centrolibular region as early as 24 hours after dosage. After 5 days infiltration of mononuclear cells and polymorphonuclear leucocytes appeared in the liver. Both connective tissues and bile ducts proliferated in the hepatic tissue between day 12<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup> and the parenchymal cells showed vacuolation with fat vacuoles in their cytoplasm. The diffuse inflamatory process resolved after 35 days leaving only a few foci and the viable parenchymal cells showed a regenerative response which started at day 5. Between day 5 and 16 the liver weight (wet weight in g/100 g of body weight) was always higher than in control mice.

The content of lipids in the hepatic tissue was increased about 7 times but the protein content decreased while there was no change in DNA concentration. In rats, TCDD (1.0 or 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  p.o.) had no effect on the rate of incorporation of  $^3\text{H}$ -acetate into liver lipids but since large quantities accumulate in the liver it would appear that in some way TCDD restricts the transport of lipids out of the liver (Cunningham 1972).

In the same experiments TCDD significantly increased the incorporation of  $^{14}\text{C}$ -leucine into liver proteins due perhaps to the induction of liver enzymes (ALA-synthetase and mixed function oxydases) which is one of the most striking effect of TCDD.

After partial hepatectomy, TCDD (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.p. or 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  p.o.) had no significant effect on DNA synthesis in the liver. It however clearly depressed the stimulation of DNA synthesis in the tubular epithelium of the Kidney by folic acid (Greig 1974) given to rats at a dose of 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  p.o. TCDD was shown to increase the incorporation of  $^3\text{H}$ -thymidine into rat liver unclai but the incorporation of  $^3\text{H}$ -uridine was unaffected (Conaway 1975).

On cells in culture (Hcl, Balb 3T3, SV40 3T3, human foreskin fibroblasts) TCDD added at a final concentration of  $10^{-6}\text{M}$  in the culture medium had no significant inhibitory effect of growth measured after 4 days (Beatty 1975).

### Enzyme induction:

#### ALA-Synthetase:

The biosynthesis of porphyrins, for which glycine is a major precursor, is an especially important pathway because of the central role of the porphyrin nucleus in hemoglobin, in the cytochromes and in chlorophyll.

The tetrapyrroles are constructed from four molecules of the monopyrrole derivative porphobilinogen which is synthesized by the condensation of glycine and succinyl CoA followed by a decarboxylation of  $\alpha$  amino  $\beta$  keto adipic acid to give the  $\delta$  aminolevulinic acid two molecules of which condensate to give the porphobilinogen. The synthesis of  $\delta$  aminolevulinic acid is catalyzed by a pyridoxal phosphate enzyme the  $\delta$  aminolevulinic acid synthetase (ALA-synthetase) which is localized in the endoplasmic reticulum of the liver cells. ALA-synthetase catalyzes the rate limiting step in the synthesis of porphyrin and it is a regulatory enzyme. Since porphyria cutanea tarda which is one of the first symptom of TCDD intoxication in man is an acquired defect of the hepatic porphyrin metabolism characterized by an overproduction of porphyrin by the liver it appeared important to analyze the effect of TCDD on ALA-synthetase.

Oral administration of TCDD (25 mg/kg/week) for 4 weeks resulted in induction of ALA-synthetase and consequent hepatic porphyria in mice and it was reported to be the most potent porphyrogenic chemical known (Goldstein 1973).

Using chick embryo which is highly sensitive to the toxic effects of TCDD, Poland and Glover (1973 a, b, c) showed that TCDD was a potent inducer of ALA-synthetase since as little as  $4.66 \times 10^{-12}$  mole of the contaminant per egg produced a significant increases in the activity of the enzyme. Induction of the enzyme is related to the dose of TCDD and, in contrast to that produced with other drugs, is prolonged in time, with 70 percent of the maximum induced activity present 5 days after a single dose. The authors even suggested to use the induction of ALA-synthetase as a test for the toxicity of dioxins since in a structure-activity relationship study they showed that all the dioxins which are at low doses lethal, teratonic or acne producers induce ALA-synthetase while the dioxins which are not toxic do not induce the enzymic activity.

In contrast however, using single oral doses of TCDD (5,25 and 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) Woods (1973) reported no porphyrogenic effect of the toxic in rats, mice or guinea pigs for up to 30 days after the administration.

At no dose level tested did the hepatic ALA-synthetase activity differs from control levels as measured in both liver homogenates and subcellular fractions. Furthermore there was no porphyrin accumulation in livers of TCDD treated rodents. Poland and Glover (1973 a, c) reported also that TCDD was a poor inducer of rat liver ALA-synthetase but they pointed out that this should not be interpreted to mean that the results obtained in the avian embryo have no relevance to man. For instance many sex steroids appear to play a role in precipitating acute intermittent porphyria and porphyria cutanea tarda in man; however, while induction of ALA-synthetase by these compounds can be shown in the chick embryo, it does not occur in the rat. They thus concluded (Poland 1973 b) that it seems most likely that the outbreak of porphyria cutanea tarda observed in TCDD intoxicated man is attributable to the induction of hepatic ALA-synthetase.

### Mixed function oxydase

There is an empiric relationship observed by numerous investigators that many compounds which induce ALA-synthetase also induce microsomal mixed function oxydase activity in the liver. Since the turnover of cytochrome P 450, the catalytic site of mixed function oxydase, accounts for a major fraction of the total hepatic heme synthesis in the basal state, it has been asserted that induction of microsomal oxygenase activity must be accompanied by induction of ALA-synthetase to provide the extra heme necessary for the induced apocytochrome P 450.

There are many reports showing that TCDD is a very potent and perhaps the most potent known inducer of the microsomal cytochrome P 450 dependent enzymic activities:

- it reduces the paralysis time induced by zoxazolamine in mice (Buu Hoi 1971) and in rats (Greig, 1972);
- it decreases the sleeping time induced by phenobarbital (Buu Hoi 1971) or hexobarbital in mice (Yasunori 1974) but it reduces the same parameter in rats treated with hexobarbital (Greig 1972).
- it dramatically increases the hepatic aryl hydrocarbon hydroxylase as measured by benzpyrene hydroxylase in rats and mice. It is  $3 \times 10^4$  times more potent than 3 methylcholanthrene. The half maximal induction occurred at a dose of 0.85 nmole/kg and the induction lasted for more than one month (Poland 1973 a, b, c, 1974 a);
- it increases the contents of cytochrome P 450 and cytochrome b5; it induces aniline hydroxylase but decreases the activity of aminopyrine demethylase, ethylmorphine demethylase and benzphetamine demethylase; it does not affect NADPH cytochrome C reductase activity its inductive effect is independent of the age of the rats (Lucier 1973, Hook 1975)
- it causes alterations in the properties of cytochrome P 450 of rat liver microsomes which are similar to those produced by methylcholanthrene i.c. shift to cytochrome P 448 (Greig 1973).
- it can overcome a genetic resistance to hepatic microsomal enzyme induction in mice of the DBA/2, AKR and NZW strains (Greig 1973; Poland 1974, 1975; Chlabra 1974)
- it can induce acetylaminofluorene N-hydroxylase in mice (Thorgeirsson 1975).
- it also induces mixed function oxidase in rat extrahepatic tissues like the kidney, but its effect in rabbit and guinea pig were very different. Benzpyrene hydroxylase was unaffected in the guinea pig and even suppressed in rabbit liver microsomes (Hook 1975 a).
- it induces both biphenyl 2 and 4 hydroxylase activities in rat liver and lung microsomes (Hook 1975 a, b). This effect is more pronounced in female than in male rats and it lasted for up to 73 days. It does not change the Km of biphenyl 2 hydroxylase but increases the Km of biphenyl 4 hydroxylase.

Administered to pregnant rats at a single dose of 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  during early, middle or late gestation, TCDD induced an increase in fetal benzpyrene hydroxylase and acetylaminofluorene hydroxylase but no change in the content of cytochrome P 450 or cytochrome b5. The offspring of pregnant rats administered TCDD had markedly elevated microsomal cytochrome contents and benzpyrene hydroxylase activity (approximately 20 times increase). Foster mother experiments demonstrated that the postnatal inductive effect resulted both from exposure of new borns to TCDD via maternal milk and the activation of an inducing mechanism occurring after birth. (Lucia 1975 a; Berry 1976).

Tested in cell cultures system, TCDD revealed also a very potent inducing power for the microsomal enzymes either using Reuber rat hepatoma cells (Bradlaw 1973), established cell lines and fetal primary cultures derived from rat, chick, rabbit and mice or cultured human lymphocytes (Niwa, 1975; Kouri 1974). Those assays showed that the TCDD inducible process is sensitive to actinomycine D and cycloheximide at levels of inhibitor similar to those previously reported with 3 methylcholanthrene in culture. There exists no relationships between cytotoxicity by TCDD and the level of inducible hydroxylase activity in culture.

### UDP Glucuronyltransferase

After single low level oral doses of TCDD (5 or 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) to rats, hepatic microsomal p-nitrophenol (PNP) glucuronyltransferase activity elevated approximately 6 fold whereas the hepatic glucuronyltransferase conjugating testosterone or estrone was unaffected. Elevation of

PNP glucuronyltransferase was still evident 73 days after a single oral dose of 25  $\mu\text{g}$  TCDD/kg. Female rats were more susceptible to TCDD actions on liver microsomal PNP glucuronyltransferase than males. The effects of TCDD treatment on PNP glucuronyltransferase appeared to be related to increased amounts of liver enzymes (Lucier 1975 b).

Administered to pregnant rats at 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  as a single oral dose during gestation TCDD caused no elevation of the rates of glucuronidation of testosterone or PNP but the offspring had markedly elevated PNP glucuronyltransferase whereas the testosterone glucuronyltransferase was still unaffected. PNP glucuronidation attained a maximal 8-fold increase above controls by 3 weeks after birth and activities were twice that of controls 8 weeks after birth (Lucier 1975 a).

The glucuronyltransferase activity is inducible by TCDD in microsomes from liver, lung, kidney, intestine and brain but not testes (Hook 1975).

### Immunosuppression

Treatment of female rats and mice with TCDD during the latter half of gestation and in the postnatal period resulted, in a severe depletion of lymphocytes in the thymic cortex of the offspring. Cellular immunity was impaired in these animals. Allograft rejection times were prolonged in rats and mice. Graft-vs. host activity of spleen cells as well as the response of rat thymus and spleen cells to phytohemagglutination (PHA) was reduced on a cell for cell basis. No reduction occurred in the response of thymus cells to concanavalin A (Con A).

Maternal treatment postnatally on day 0,7 and 14 with 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of body weight reduced total PHA and ConA response recoverable from the thymus by 91 and 74% respectively.

Histological depletion of thymic cortex was not due to lymphocyte destruction. There was no adrenal hypertrophy. Stress induced release of glucocorticoids was not responsible for the immune suppression observed. In contrast to the marked effects in early life, reduced responsiveness of spleen cells to PHA in mice treated with TCDD when one month old was only seen at a dose level that was clearly toxic. In 4 months old mice PHA responsiveness was not decreased in spleen cells of exposed animals.

## V. ACUTE TOXICITY

Few toxicological studies have been conducted with TCDD in with a single dose or a few repeated doses have been administered to experimental animals. Schwetz et al (1973) reported the oral LD 50 of TCDD to be 22  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and 45  $\mu\text{g}/\text{kg}$  for male and female rats. In male guinea pigs, the oral LD 50 was reported to be 0.6 - 2.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and in rabbits of mixed sex, the oral LD 50 was reported to be 115  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Moreover, daily applications of 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  for 5 days in decane to rabbit ear may still be lethal (Kimbrough). While all species lost body weight following treatment with TCDD, other signs of toxicity were species dependent.

Ascites was seen in mice. Anorexia, dehydration, depression emaciation, intestinal hemorrhage, and alopecia were seen in dogs.

TCDD produced also chloracne in the rabbit ear bioassay at concentration from 0.04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  benzene to 400  $\mu\text{g}/\text{ml}$  with severity increasing with concentration.

Gross necropsy were conducted on few animals treated and revealed that the liver was most constantly affected. From Table I, it can be seen that lethality is essentially the same following intraperitoneal, oral or skin administration for rabbits, indicating a very good absorption of TCDD either per os or through the skin.

Death following treatment with a lethal dose of TCDD is often delayed for several weeks. Approximately half the deaths occurred between 13 and 18 days after treatment, with one animal dying as late as 43 days after a single dose.

However, the highly variable pattern or degree of hepatic necrosis was not sufficient to conclude that it was responsible for death. These hepatic lesions were observed in rats, mice, rabbits and dogs.

Among the animals which died following treatment, approximately half the deaths occurred between 13 and 18 days after treatment.

TABLE I LETHALITY OF TCDD (SCHWETZ et al, 1973)

SPECIES	ADMINISTRATION	TIME OF DEATH (DAYS)	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
Rat, male	oral	9 - 27	0.022
Rat, female	oral	13 - 43	0.045
Guinea pig, male	oral	5 - 34	0.0006
Guinea pig, female	oral	9 - 42	0.0021
Rabbit, mixed	oral	6 - 39	0.115
	skin	12 - 22	0.275
	intraperitoneal	6 - 23	—
	single oral dose		0.010 *

\* Schultz, 1968



Schwetz et al concluded also that, if the results of the rabbit eye irritation test can be extrapolated to man, accidental contact of TCDD with eyes should not present a serious threat to vision.

Vos et al (1974) reported on oral LD 50 of 114  $\mu\text{g}/\text{kg}$  in C57/B<sub>1</sub>/6 male mice. A 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dose produced weight loss 3 days after dosing and was progressive in most mice. Mice died between 15 and 24 days (mean 20 days). Mortality at 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  was 93% and the mean survival time was 22.6 days. Mortality was 22% after 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  clinical signs of toxicity were generally observed shortly before death and included hunched posture, inactivity and ruffled hair. Excessive thoracic and abdominal fluid was observed and terminal subcutaneous oedema was present in one-fourth of the mice. Grossly, there were severe atrophy of the thymus and spleen. Changes were found consistently in the liver, thymus and spleen, but also gastro-intestinal and ocular lesion were observed.

Greig et al (1973) confirmed the toxicity of TCDD for chickens; a dose of 25 - 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  given orally killed the animals 12 - 21 days later. The only immediate effect was that the chickens treated gained weight less than controls. The most common post mortem finding was the pericardial oedema previously described (Allen and Carstens, 1966).

## VI. CHRONIC TOXICITY

### Organs

Harris et al (1973) studied some biological effects of TCDD in rats, guinea pigs, and mice given single or a few repeated oral doses. The thymus appeared to be the most sensitive organ as indicated by its reduced weight.

In rats, Buu-Hoi et al (1972 a et b) reported that the main target organs of a material referred to as "dioxin" were the liver, thymus, and heart.

Yupta et al reported the main target organs to be the liver and thymus of rats and the thymus of guinea pigs and mice. TCDD caused atrophy of the thymus in all three species. Degenerative, necrotic and regenerative changes, including multinucleated giant hepatocytes were observed also in the liver of rats given up to 31 daily doses of 10  $\mu\text{g}$  TCDD/kg.

Multinucleated hepatocytes were observed in rats examined 60 days after a single oral administration of 100  $\mu\text{g}$  TCDD/kg (Greig et al, 1973).

Pronounced mural fibrosis was observed in livers of horses accidentally poisoned by TCDD (Carter et al, 1975). Liver lesions similar to those seen in this study have been reported in monkeys (Allen et Carstens, 1967) and in male rats (Buu-Hoi et al 1972 a).

Liver cells of rats given a single oral dose of 5 or 25  $\mu\text{g}$  TCDD/kg have been examined sequentially for ultra structural changes by Fowler et al (1973). By day 3 after treatment with either dose, increased amounts of smooth endoplasmic reticulum were noted. By day 28, most liver cells of treated rats were indistinguishable from controls.

A common finding of most studies is the loss of weight and the prolonged reduction in food intake. (Buu-Hoi et al, 1972 a; Cunningham et al, 1972; Greig, 1973).

A ten fold increase of oral dose of dioxin (1.25 to 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) administered to six female rats (Greig et al, 1973) did not accelerate the appearance of toxic effects. No lesion attributable to dioxin were observed to rat lungs in the study of Greig et al. However, many animals that died following dioxin dosage had severe chronic and acute inflammatory lung lesions.

In order to investigate the striking effect of TCDD on the thymus, Vos et al (1973) tested the cell-mediated and humoral immunity on guinea pigs and mice. They concluded that sublethal dose levels (5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  for mice; 0.2 to 0.04  $\mu\text{g}/\text{kg}$  for guinea pig) suppresses the cell mediated immunity.

### Haematology

A single oral dose of dioxin (200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) administered to female rats raised their cell count. This increase persisted after three weeks and was associated with a rise in the haematocrit and haemoglobin content of the blood. Leucocytes counts were significantly elevated in the

dosed groups (2 a 3 weeks) (Greig et al, 1973).

Daily oral doses of TCDD at a level of 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  administered to female rats sacrificed at days 10 and 14 of treatment showed elevations of some parameters. (Weinsberg et al, 1973).

Moderate leukocytosis, reticulocytosis, neutrophilia and eosinopenia were also observed. A selective depression of the platelet count in treated rat was noted.

It is suggested that TCDD treatment results in non specific alterations of haemotopoietic function, as well as thrombocytopenia, thrombocytoorthenia and alteration in blood coagulation.

The hematopoietic system should thus be a major site of TCDD toxicity, in rat, mice and guinea pig (Zinkl et al, 1973).

In a 13 week oral toxicity study in rats, Kociba et al (1976) found the same kind of effects at dosages 0, 0.001, 0.01, 0.1 or 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 5 days/wk. Doses of 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  caused some mortality, inactivity decreased body weights and food consumption. Pathomorphologic changes in the liver, thymus and other lymphoid organs were noted.

Doses of 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  caused decreased body weights and food consumption and slight degrees of liver degeneration and lymphoid depletion.

A depression of some haematologic parameters was seen only in males.

In rats given 0.01 or 0.001  $\mu\text{g}$  TCDD/kg/day no discernible ill effects occurred.

#### Other effects

Vascular lesions and thrombosis have been observed in horses, chickens and rats. Gastric ulcers have been observed with TCDD (Kimbrough, 1974).

## VII. TERATOGENIC AND EMBRYOTOXIC EFFECTS

Most of the recent interest in TCDD began with the description of teratogenic effects in mice treated with 2, 4, 5 T containing about 30 ppm of TCDD (Courtney et al, 1970 a).

Subsequent studies have demonstrated that TCDD is teratogenic for mice (Courtney and Moore, 1971; Roll, 1971; Hart and Valerio, 1972; Neubert and Dillman, 1972; Bage et al, 1973), for rats (Courtney et al, 1970; Courtney and Moore, 1971; Khere and McKinley, 1972; Emerson et al, 1971; Sparschu et al, 1971 a; Hall, 1972; Sjoden and Soderberg, 1972), for rabbits (Emerson et al, 1971), for sheeps (Binns and Balls, 1971) for hamsters (Collins et al, 1971) and for monkeys (Wilson, 1971; Dongherly et al, 1973).

This teratological studies in mice have shown that high doses of 2, 4, 5 T containing from 0,02 to 30 ppm TCDD could affect prenatal development in mice, specifically causing cleft palate and in some cases a kidney structural alteration. But in most of these studies, no skeletal deformities were noted, excepted in the rat study (Khera and McKinley, 1972) and in the hamster study (Collins et al, 1971) where the investigators observed delayed ossification of bones among litters delivered by cesarian section.

While it is evident that TCDD is teratogenic for most animals (mouse, rat, chick, hamster, guinea pig, rabbit, monkey. . .), it is obvious also that there is a marked individual difference in susceptibility to TCDD, from species to species, and even in one species. For example, the C57B1 mice are clearly more susceptible to the teratogen than CF1 mice (Courtney et Moore, 1971).

TCDD induces teratogenic and fetolethal effects in mice and rats at extremely low dose. Comparatively, at the same doses, the adult animal may be considered as insensitive towards the toxic action of this compound. Doses of as little as 1 - 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  are capable of reproductibly triggering malformations of certain types (Neubert et al, 1973).

The two major types of malformations reported in fetuses of rats or mice treated with single or repeated doses of TCDD during pregnancy are cleft palates and kidney abnormalities for mice and intestinal hemorrhage and kidney abnormalities for rats (Neubert et al, 1973).

Furthermore, an involution of fetal thymus and spleen and other lymphatic organs can be observed which affect the survival after birth (Neubert et al, 1973).

The highest degree of malformations (cleft palate) can be produced when the drug is given to the mice on day 11 of pregnancy. On day 10 or 12, the teratogenic effect is only about half of that produced on day 11, and on day 13, only about one third of that seen on day 11 (Neubert et al, 1973; Moore et al, 1973).

Exposure of pregnant mice (C57B1) to TCDD (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  on day 10), during the metanephric kidney formation, produced fetal hydronephrosis in a dose-dependent manner. Postnatal maternal TCDD exposure also caused hydronephrosis in pups, presumably due to TCDD ingestion via milk (Moore et al, 1973).

The effect of TCDD on the developing embryo and fetus of CF - 1 mice has been evaluated. Smith et al (1973) postulated a no - adverse - effect level of 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ .

At doses of 0.1; 1.0 and 3.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ , no or little maternal toxicity was observed, but at 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  cleft palates were found, and at 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  cleft palates and dilated renal pelvis were found.

When TCDD was given orally to pregnant rats on day 6 - 15 of gestation, at levels of 0,03; 0,125; 0,5; 2 and 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ , no adverse effects on the fetuses was noted at the 0,03  $\mu\text{g}/\text{kg}$  level, but in the groups given doses of 0,125 - 2,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ , foetal mortality, early and late resorption and foetal intestinal haemorrhage were observed, with the incidence increasing as the dose increased. Subcutaneous oedema was seen in foetuses from the groups 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  day and more, but not at lower doses. Severe maternal toxicity and embryotoxicity were evident at the 8.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  (these females were thin and showed signs of debilitations), a decrease in maternal weight gain was observed at 0,5 and 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  (Sjarchu et al, 1971 b).

These results were confirmed by Khera et al, 1973. They found a reduce embryonic viability and fetal weight in offspring from wistar rats treated orally during days 6 - 15 of gestation with 1 - 16  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  of TCDD. Viable fetuses from 0,25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  and higher doses groups had a dose-related incidence of visceral abnormalities characterized by oedema and hemorrhage. At a 0,125  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  level, no fetopathic effect was apparent. Postnatally, the survival, body weight gain, and reproduction ability of the progeny were adversely affected following maternal dosing with 1 - 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  of TCDD.

An evaluation of the published teratogenic effects induced by TCDD in mice and rats is summarized in table 1. The smallest dose at which a significant teratogenic effect has been produced is indicated. Sometimes, only one dose level was tested, so that this does not necessarily give the smallest dose from which a teratogenic effect could result. Routes of administration were both oral and subcutaneous (SC). An attempt was also made to estimate the  $\text{ED}_{50}$  (dose required to produce effect in 50% of animals) from the few data available.

Eye abnormalities and reduction of mean fetal weight as well as gastrointestinal hemorrhages and increased prenatal mortality are mentioned after doses of TCDD in the  $\mu\text{g}/\text{kg}$  range for 5 days.

Commercial samples of 2, 4, 5 T were fetocidal and teratogenic in Syrian hamsters. With dioxin, the abnormalities caused by 2, 4, 5 T consisted chiefly of absence of eyelid and delayed head ossification. Dioxin contamination increased the level of hemorrhages in the liverborn, and also produced marked oedema. Cleft palates were rarely found in hamster (Collins et al, 1971).

The injection of 0,05  $\mu\text{g}/\text{egg}$  into the air cell of fresh fertile chicken eggs before incubation caused an 100% embryonic mortality at 21 days (Higgenbotham et al, 1968).

Neubert et al investigated the possible potentialization by TCDD of teratogenic effects of known compounds, and found that TCDD potentiates the teratogenic effects of other teratogens as 2, 4, 5 T and dexamethasone.

TABLE 1

Species	Strain	Teratogenic effect (system)	Dose $\mu\text{g}/\text{kg}$		Time TCDD given days	Route	Reference
			Minimal tested	$\text{NEED}_{50}$			
Rat		Intestinal hemorrhage	0,125	$\approx 0.5$		oral	Sparschu et al (1971 b)
	CD	Kidney abnormality	0,5	> 1	6 - 15	SC	Courtney and Moore (1971)
Mouse	CD - 1	Cleft Palate	1 ? 3	> 3	6 - 15	SC	" "
		Kidney abnormality	1	1 - 3	6 - 15	SC	" "
	DBA/23	Cleft Palate	3	> 3	6 - 15	SC	" "
		Kidney abnormality	3	> 3	6 - 15	SC	" "
	C57B1/6J	Cleft Palate	3	> 3	6 - 15	SC	" "
		Kidney abnormality	3	< 3	6 - 15	SC	" "
	NMRI	Cleft Palate	3	6,5	6 - 15	oral	Neubert et Dillman (1972)
9			< 9	9 - 13	oral	"	
15			40	13	oral	Neubert et al, 1973	
		5	15	11	oral	Neubert et al, 1973	

## VIII CARCINOGENIC EFFECTS

The extreme toxicity of tetrachlorodibenzodioxins apparently delayed adequate carcinogenicity testing of these compounds.

Only the least toxic isomers (2,7 dichloro and octochloro dibenzodioxin) at levels of 1% and 0,5% are fed to mice and rats (King et al, 19 ), and no final results on the possible carcinogenic activity of the TCDD can yet be presented.

It is known that TCDD can induce the formation of certain liver microsomal drug hydroxylases, and decreases the hepatic levels of arginase in rats in vivo (Buu-Hoi et al, 1971).

These effects are similar to those produced by carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons, such as benzo(a)pyrene. This similitude is not sufficient however to consider TCDD as a true carcinogen, but rather as a carcinomimetic compound.

## IX. MUTAGENIC EFFECTS

TCDD has been tested on Salmonella strains bis G46, TA 1530, TA 1531, TA 1532 and TA 1534 and showed strong mutagenicity with TA 1532 (Seiler 1973).

Cytogenetic investigations were performed with TCDD to determine the potentiality for the production of chromosomal aberrations in the bone marrow of male rats. In a first study, TCDD was administered by intubation at 10 µg/kg each day for a 5 day period. No significant increases in chromosomal aberrations were observed.

In a second study, TCDD was administered to rats i.p. at 5, 10 or 15 µg/kg. One group received TCDD orally at 20 µg/kg. A positive control (triethylenemelamine: TEM) was administered. The positive control, the 20 µg/kg and the 15 µg/kg groups were sacrificed 24 hrs after injection. The remaining groups were sacrificed 29 days after injection. Microscopic examination revealed no evidence of chromosomal aberrations in any of the dioxin-treated groups. The group administered TEM showed a statistically significant increase in abnormalities over the control.

In conclusion, TCDD does not appear to produce chromosomal aberrations in the bone marrow of male rats (Green et al, 1973).

## X. ACCIDENTAL POISONINGS

1. The first accidental poisoning related in the literature (Goldmann, 1972, Hay, 1976) occurred during the industrial production of 2, 4, 5 - trichlorophenol at BASF, Germany. Fifty-five workers were exposed to dioxin; all of them developed chloracne; twenty-one developed symptoms of systemic poisoning, including damage to the liver, kidney spleen, heart, respiratory tract, eyes and nervous system. The chloracne affected not only the workers but also their wives, children and pets.

Five years after the accident, a worker engaged on repair work on the site developed symptoms of dioxin poisoning; nine months after the appearance of the first symptoms, this worker died from an inflammation of the pancreas.

2. Another accident occurred in 1963 at the Philips Duphar Company in Netherland, where 2, 4, 5 trichlorophenol was produced. An explosion released between 30 and 200 g of TCDD into a factory hall. Fifty people were suffering intoxication, at least ten of whom are still suffering from skin complaints.

Within two years of the accident, four workers died but no clear relationship could be established between the deaths and contamination by TCDD.

Attempts to decontaminate the factory walls were unsuccessful so that the company closed down the plant for ten years. Thereafter, the firm decided to dismantle the factory brick by brick working from the inside outwards.

The rubble, imbedded in concrete, was dumped into the Atlantic.

3. In 1968, an explosion took place at the Coalite and Chemical Products plant, U.K. (May, 1973; Vichers, 1972).

Of 14 men in the building during or immediately after the explosion, 11 showed abnormality in some liverfunction tests (increased zinc sulphate or thymol turbidity or serum transaminase), but all were within normal limits 10 days later.

Within the next 7 months, 79 men workers developed chloracne. Chloracne consisted of inclusion-type cysts extending in a characteristic pattern over the face and neck and sometimes also affecting the back of the arms, the sides of the legs, the back and sternal area. In five cases, the antecubital fossae were involved. In some workers, the face bore a livial smattering of comedones rather than cysts, producing a dusky-grey appearance.

The chloracne was controlled by means of oral oxytetracycline and/or dermal cetrimide and zinc sulphide lotions, with steam-bathing and U.V. irradiation in severe cases.

The majority of the chloracne cases made an almost complete recovery within 4 - 6 months, although in several of the workers the condition could just be diagnosed 4 years later.

Continuous monitoring of liver function and urine analysis gave satisfactory results.

The only subsequent causes of chloracne involved two men, not company employers, who 3 years later came into contact with a large metal vessel, which had been decontaminated at the same time as the rest of the equipment. Although they were exposed for only 1 - 2 days, their condition was very persistent and was passed on to their immediate family, in contrast to all the other cases.

4. After an explosion in a french trichlorophenol factory (Dugois, 1968) chloracne, malaise, anorexia, weight loss and raised cholesterol and lipid levels were observed.

5. Several cases of TCDD intoxications have been described in production, maintenance, research and severe construction workers exposed for short periods as well as those exposed to long-term massive doses (Jirasck, 1973, 1974). TCDD caused 76 cases of chloracne, 12 cases of hepatic lesions with symptoms of porphyria cutanea tarda.

Porphyrin, fat and protein metabolism was disturbed; hepatic lesions, lesions of peripheral neurone, neurasthenic syndrome and organic affections were described.

Two patients died from bronchogenic carcinoma at age 47 and 59.

6. Three scientists suffered symptoms of TCDD poisoning in the course of their experimental preparation of the pure standard (Oliver, 1975). Two of them suffered typical chloracne<sup>x</sup>, respectively 6 and 8 weeks after the experiments.

Delayed symptoms, lively due to TCDD, developed two years after initial exposure in two of the scientists. These symptoms included personality changes, other neurological disturbances and hirsutism.

Hypercholesterolemia in excess of 300 mg/100 ml was present in all three patients; no other biochemical disturbances, and no porphyrinuria nor liver damage was observed.

7. TCDD has been identified as the cause of an outbreak of poisoning in humans, horses and other animals (Carter, 1975). Exposure was related to the spraying of contaminated waste oil on riding arenas for dust control.

Three days after the oil sludge spraying, sparrows and other birds that normally populated the barn rafters were found dead on the arena floor. Over the next several weeks, hundreds of birds, several cats and dogs, and numerous rodents died after being exposed to the arena (Case, 1973) of the 125 horses on the farm at the time of spraying, 85 were exercised for varying periods within the area. Sixty-two of those exposed became ill, and 48 died.

Among the signs of toxicity in the affected horses were chronic emaciating weight loss, loss of hair, skin lesions, dependent edema, intestinal colic, dark urine, gross hematuria, conjunctivitis, joint stiffness, and laminitis. In addition to the laminae, the soles and frogs of the horses feet were particularly inflamed.

Within 3 weeks after spraying this arena, the same salvage oil company sprayed two additional horse arenas and a road on a farm in eastern Missouri with sludge oil. Several horses died of similar illnesses in these arenas. Seventy chickens that were exposed to the sludge oil on the farm road died within 2 weeks after the spraying.

Human illnesses were less severe, but included one case of hemorrhagic cystitis in a 6-year-old girl who frequently played in the arena soil. Three other children and one adult frequently exposed to the arena complained of skin lesions. In at least two of the children, the lesions described were consistent with chloracne.

To test for TCDD and to confirm the toxicity of the arena soil, a rabbit ear bioassay was performed. The neutral fraction from a dichloromethane extract was prepared and concentrated to a dark, oily residue. A dose of 0.2 ml of this material was applied daily for 3 days to the inner aspect of one ear on each of four rabbits. A second experimental group of four rabbits received a similar 0.2ml application of a concentrated acetone extract of the arena soil daily for 5 days. A third group of four rabbits served as controls.

While no toxic effects were observed in the control group, one rabbit in the first and two rabbits in the second experimental group died within 7 days of the first soil extract application (Schwetz, 1973). All surviving rabbits were killed 7 days after the first application. Skin from the treated ears and liver tissue were obtained for microscopic examination. Liver necrosis and skin lesions of the rabbits ears were observed.

The TCDD content of the soil was examined by gas-liquid chromatography and gas chromatography-mass spectrometry. The horse arena soil was found to contain 31.8 to 33 µg of TCDD per gram (ppm).

8. Considerable information are contained in a NAS report (1974) about the effects of herbicides, and especially 2, 4, 5 - T, so-called "agent orange" and the contaminant TCDD on hu-

mans, animals and vegetation in Vietnam where they have been used during military herbicide operations. It contains reports of death to children, diarrhoea, skin rashes looking like insect bites, and abdominal pain following spray missions. The use of these materials has also significantly increased the incidence of congenital malformations among children.

Reports of death came mostly from interviews with Montagnard people living in the highland regions and conducted by Dr G.C. Hickey.

There are several possible reasons for explaining why these reports came from these highland people.

First, they have been mostly hit with 2, 4, 5 T containing 30 ppm TCDD.

Second, the herbicide has been sprayed on their crops located in areas of reclaimed forests.

Third, the highland people spend most of their time out of doors and carry their children on their backs while working in the fields.

Fourth, many of their children, besides being exposed during the spray missions, drank contaminated water or ate sprayed crops.

On the other hand, a study conducted by the US Army and the South Vietnamese Ministry of Health surveyed hospital records over the last ten years and reported a slight tendency to a decrease in the incidence of birth defects.

However, the herbicide Assessment Commission, appointed by the American Association for the Advancement of Science (AAAS) disagrees with those data mainly based on records of Saigon hospitals. People living in the country have been more deeply contaminated than those living in Saigon.

If one substracts the Saigon data, the study shows an increase in the incidence of three birth defects (stillbirths, placental tumours and deformities).

If one considers that probably less than 1% of the entire population of South Vietnam has been contaminated by TCDD, the statistical evaluation of the teratogenic risk associated with this contamination is hard to assess.

Therefore, the AAAS Commission concentrated his efforts on a small area, the province of Tay Ninh which has been heavily sprayed.

The Commission noted 351 stillbirths (58 per 1.000) in the years 1968 and 1969. During the same period the stillbirth rate was 31.2 per 1.000 for the entire country and 28 per 1.000 for Saigon. The difference between these data has been considered as not sufficient to draw any firm actiological conclusion.

During the same period, a study of common birth defects has been carried out in the Saigon children's hospital. Total admissions have remained constant at about 600 cases a year from 1964 to 1968 but there has been a "very striking increase" in the incidence of spina bifida (less than 5 cases a year until 1966, 13 cases in 1967, 12 in 1968) and of cleft palate (over the five year period the number of cases were 5, 2, 12, 23, 13). The other anomalies treated in the hospital, the only special children's hospital in Vietnam, exhibited no demonstrably significant change over the period. The commission notes that the increased incidence of spina bifida and cleft palate could be the result of improved diagnosis, but chooses to describe them as unexplained. Despite contrary reports in the Vietnamese press, the commission found no evidence for the occurrence in recent years of rare and striking birth defects such as the absence of limbs caused by thalidomide, but notes that much of the population directly exposed to herbicides was not available for study. Unfortunately, no data have been collected from the hospitals in the years after 1970.

## BIBLIOGRAPHY

- Allen, J.R. et Carstens, L.A.  
Lab. Invest. (1966) 15, 970
- Allen, J.R., Van Miller, J.P., Norback, D.H.  
Fd. Cosmet. Toxicol. (1976) 13, 501 - 505
- Bage, G.E., Cehenova and Larsson, K.S.  
Acta pharmacol. Toxicol. (1973) 32, 408 - 416
- Bartsch, H.  
Internal Report of the Conference on chlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans.  
NIEHS, Research Triangle Park, April 2 - 3, 1973
- Bauer, H., Schultz, K.H., Schultz, V. and Spiezelberg, X.X.  
Arch. Gewerbpath. Gewerbehyg. (1961) 18, 538
- Beatty, P.W., Neal, R.A.  
Abstracts, 14<sup>th</sup> annual meeting of the American Society of Toxicology (1973)
- Beatty, P.W., Lembach, K.J., Holscher, M.A., Neal, R.A.  
Toxicol. Appl. Pharmacol. (1975) 31, 309 - 312
- Berry, D.L., Zacharion, P.K., Namkung, M.J., Juchau, M.R.  
Toxicol. Appl. Pharmacol (1976) 36, 569 - 584
- Binns, W. and Balls, L.  
Teratology (1971) 4, 245
- Bradlow, J.A., Garthoff, L.H., Graff, D.M., Hurley, N.E.  
Abstracts 14<sup>th</sup> annual meeting American Society of Toxicology (1973) p. 166
- Buu-Hoi, N.P., Hier-Do-Phiroc; Saint-Ruf, G. Servain-Sidoine J.  
C.R. Acad. Sci. Ser. D. (1971) 272 (10) 1447 - 50
- Buu-Hoi, N.P., Pham-Huu-Chanh, Sesque G., Azum-Gelade, M.C., Saint-Ruf, G.  
Naturwissenschaften (1972) 59, 173 - 174
- Buu-Hoi, N.P., Saint-Ruf, G., Bigot, P. and Mangane, M.  
Compt. Rend. Head. Sci. Paris (1973) 273 D, 708
- Carter, C.D., Kimbrough, R.D., Liddle, J.A., Cline, R.E., Zack, M.M., Barthel, W.F., Roehler, R.E.,  
and Phillips, P.E.  
Science (1975) 188, 738
- Case, A.A.  
Vet. Clin. North Am. (1973) 3, 273
- Chhabra, R.S., Tredger, J.M., Philpot, R.M., Fouts, J.R.  
Life Sci. (1974) 15, 123 - 130
- Collins, T.F.X. and Williams, C.H. and Fray, G.C.  
Bull. Environ. Contam. Toxicol. (1971) 6, 559 - 567
- Conaway, C.C., Matsumara, F.  
Bull. Environ. Contam. Toxicol. (1975) 13, 52 - 56



- Crosby, D.G., Wong, A.S., Plimmer, J.R. and Woolson, E.A.  
Science (1971) 173, 748
- Crosby, D.G., Moilanen, K.W. and Wong, A.S.  
Environ. Health Perspect. (1973) 5, 259
- Courtney, K.D., Gaylor, D.W., Hogan, M.D., Falk, M.L., Bates, R.R. and Mitchell, I.  
Science (1970) 168, 864 - 866
- Courtney, K.D. and Moore, J.A.  
Toxicol. Appl. Pharmacol. (1971) 20 : 396
- Cunningham, H.M., Williams, D.F.  
Bull. Environ. Contam. Toxicol. (1972) 7, 45 - 51
- Dougherty, W.H., Coulston, F. and Golberg, L.  
Toxicol. Appl. Pharmacol (1973) 25, 442
- Dugois, P., Amblard, P., Aimard, M. and Deshors, G.  
Bull. Soc. Clin. Derm. et syphil. (1968) 75, 260
- Emerson, J.L., Thompson, D.J., Strebing, R.J., Gerbig, C.G. and Robinson, V.B.  
Fd. Cosmet. Toxicol. (1971) 9, 395 - 404
- Fowler, B.A., Lucier, G.W., Brown, H.W., McDaniel, O.S.  
Environ. Health Perspect. (1973) 5, 141 - 148
- Fries, G.F., Marrow, G.S.  
J. Agr. Food Chem. (1975) 23, 265 - 269
- Ghia Suddin, S.M., Nelson, J.D., Mehzer, R.E., Kearney, P.C., Plimmer J.R.  
Abstracts 14<sup>th</sup> annual meeting of the American Society of Toxicology (1973)
- Goldmann, P.J.  
Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Arbeitshygiene (1972) 7, 12
- Goldstein, J.A., Hickman, P., Bergman, H., Vos, J.G.  
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. (1973) 6, 919 - 928
- Green, S. and Moreland, F.S.  
Tox. Appl. Pharmacol. (1975) 33, 161
- Greig, J.B.  
Biochem. Pharmacol. (1972) 21, 3196 - 3198
- Greig, J.B., De Matteis, F.  
Environ. Health Perspect. (1973) 5, 211 - 219
- Greig, J.B., Jones, Glenys, Butler and Barnes  
Fd. Cosmet. Toxicol. (1973) 11, 585
- Greig, J.B., Taylor, D.M., Jones, J.D.  
Chem. Biol. Interactions (1974) 8, 31 - 39
- Hall, S.M.  
Fed. Proc. (1972) 31 (Abstr. no 2871)
- Harris, M.V., Moore, J.A., Vos, G.J. and Gupta, B.N.  
Environ. Health Perspect. Experimental Issue, (1973) no 5, 101

- Hart, E.R. and Valerio, M.G.  
Toxicol. Appl. Pharmacol. (1972) 22, 317 - 318
- Hay, A.  
Nature (1976) 262, 636
- Hook, G.E.R., Haseman, J.K., Lucier, G.W.  
Chem. Biol. Interactions (1975 a) 10, 199 - 214
- Hook, G.E.R., Orton, T.C., Moore, J.A., Lucier, G.W.  
Biochem. Pharmacol (1975 b) 24, 335 - 340
- Higginbotham, G.R., Hecang, A., Firestone, D., Venett, J., Ress, J. and Campbell, A.D.  
Nautre (1968) vol. 220, 16, 702 - 703
- Hwang, S.W.  
Environ. Health Perspect. (1973) 5, 227 - 231
- Isensec, A.R. and Jones, G.E.  
J. Agr. Food Chem. (1971) 19(6) 1210
- Jensen, N.E.  
Proc. Moy Soc. Med. (1972) 65, 21
- Jirasek, L., Kalensky, J. and Kubec, K.  
Cesk. Dermatol. (1973) 48 (5) 306
- Jirasek, L., Kalensky, J., Kubec, K., Payderova, J. and Lukas, E.  
Cesk. Dermatol (1974) 49(3) 145
- Johnson, J.E.  
Proc. Calif. Weed Conf. (1971) 23, 43
- Jones, G., Greig, J.B.  
Experientia (1975) 31, 1315 - 1316
- Kearney, P.C., Isensec, A.R., Helling, C.S., Woolson, E.A. and Plimmer, J.R.  
Advan. Chem. Ser. (1973 a) 120, 105
- Kearney, P.C., Woolson, E.A., Isensec, A.R. and Helling, C.S.  
Environmental Health Perspect. (1973 b) 5, 273
- Khera, K.S. and McKinley, W.P.  
Toxicol. Appl. Pharmacol (1972) 22, 14 - 28
- Khera, K.S. and Ruddick, J.A.  
Advan. Chem. Ser. (1973) 120, 70 - 84
- Kimbrough, R.D.  
Critical reviews in Toxicology, (1974) 2, 445
- King, E.M., Shefner, A.M. and Bates, R.R.  
Envir. Health Perspect. (1973) Sept. 163 - 170
- Kociba, R.J., Keeler, P.A., Park, C.N. and Gehring, P.J.  
Toxicol. and Applied Pharmacol. (1976) 35, 553
- Kouri, R.E., Ratric, H., Atlas, S.A., Niwa, A., Nebert, D.W.  
Life Sci. (1974) 15, 1585 - 1595
- Lander, H.G.  
Environ. Health Perspect. (1973) 5, 3

Lucier, G.W., McDaniel, O.S., Hook, G.E.R., Fowler, B.A., Sonawanc, B.R., Faeder, E.  
Envir. Health. Perspect. (1973) 5, 199 - 209

Lucier, G.W., Sonawane, B.R., McDaniel, O.S., Hook, G.E.R.  
Chem. Biol. Interactions (1975 a) 11, 15 - 26

Lucier, G.W., McDaniel, O.S., Hook, G.E.R.  
Biochem. Pharmacol. (1975 b) 24, 325 - 334

Matsumura, F. and Benezet, H.J.  
Environ. Health Perspect. (1973) 5, 253

May, G.  
Br. J. Ind. Med. (1973) 30, 276

Milnes, M.H.  
Nature (1971), 232, 395

Moore, J.A., Gupta, B.N., Zinki, J.G. and Vos, J.G.  
Env. Health Perspectives, Sept. 1973, 81 - 85

Neubert, D., Zens, P., Rottenwallner, A. and Merker, H.J.  
Env. Health Perspect. (1973) Sept., 67 - 79

Neubert, D. and Dillmann, I.  
Arch. Pharmacol (1972) 272, 243

Niwa, A., Kumaki, K., Nebert, D.W.  
Mol. Pharmacol (1975) 11, 399 - 408

Norman, C.  
Nature (1974) 248, 186

Oliver, R.M.  
Brit. J. Ind. Med. (1975) 32, 49

Piper, W.N., Rose, J.Q., Gehring, P.J.  
Advan. Chem. Sci. (1973) 120, 85 - 88

Piper, W.N., Rose, J.Q., Gehring, P.J.  
Environ. Health Perspect. (1973) 5, 241 - 244

Plimmer, J.R. and Klingebiel, U.I  
Advan. Chem. Ser. (1973) 120, 44

Poland, A., Glover, E.  
Environ. Health Perspect. (1973 a) 5, 245 - 251

Poland, A., Glover, E.  
Science, (1973 b) 179, 476 - 477

Poland, A., Glover, E.  
Mol. Pharmacol. (1973 c) 9, 736 - 747

Poland, A., Glover, E.  
Mol. Pharmacol. (1974 a) 10, 349- 359

Poland, A., Glover, E.  
J. Biol. Chem. (1974 b) 249, 5599 - 5606

- Poland, A., Glover, E.  
Mol. Pharmacol. (1975) 11, 389 - 398
- Roll, R.  
Fd. Cosmet. Toxicol. (1971) 9, 671 - 676
- Rose, J.Q., Ramsey, J.C., Wentzler, T.H., Hummel, R.A., Gehring, P.J.  
Toxicol. Appl. Pharmacol. (1976) 36, 209 - 226
- Saint-Ruf, G.  
Die Naturwissenschaften (1972) 12, 1
- Schultz, K.H.  
Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Arbeitshygiene (1968) 3, 25
- Schwetz, B.A., Norris, J.M., Sparschu, G.L., Rowe, U.K. and Gehring, P.J., Emerson, J.L. and Gerbig, C.G.  
Advances in Chemistry series 120, American Chemical Society (1973)
- Schwetz, B.A., Norris, J.M., Sparschu, G.L., Rowe, V.K., Gehring, P.P., Emerson, J.L. and Gerbig, C.G.  
Environ. Health Perspect. (1973), 5, 87
- Seiler, J.P.  
Experimentia (1973) 29 (5) 622 - 3
- Sjoden, P. and Soderberg, U.  
Physiol. Behav. (1972) 9, 357 - 360
- Smith, F.A., Schwetz, B.A. and Gehring, P.J.  
14<sup>th</sup> annual meeting Society of Toxicology (1973) abstract no 6
- Sparschu, G.L., Dunn, F.L. and Rowe, U.K.  
Food Cosmet. Toxicol. (1971 b) 9, 405
- Sparschu, G.L., Dunn, F.L., Lisowe, R.W. and Rowe, V.K.  
Food Cosmet. Toxicol (1971 a) 9, 527 - 530
- Stehl, R.H., Paperfuss, R.R., Bredeweg, R.A. and Roberts, R.W.  
Advan. Chem. Ser. (1973) 120, 119
- Thorgeirsson, S.S., Felton, J.S., Nebert, N.W.  
Mol. Pharmacol (1975) 159 - 165
- Van Miller, J.P., Marlar, R.J., Allen, J.R.  
Food. Cosmet. Toxicol. (1976) 14, 31 - 34
- Vinopal, J.H., Casida, J.E.  
Arch. Environ. Contaminat. Toxicol (1973) 1, 122 -131
- Vos, J.G., Moore, J.A. and Zinkl, J.G.  
Environ. Health Perspect. (1973) 5, 149
- Vos, J.G., Moore, J.A.  
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. (1974) 47, 777 - 794
- Vos, J.G., Moore, J.A., Zinkl, J.G.  
Toxicology and applied pharmacology, (1974) 29, 229

Weissberg, J. et Zinkl, J.  
Environmental Health Perspect. (1973) 5, 119

Wilson, J.G.  
Symposium on the use of non-human primates for research on problems of human reproduction  
Sukhumi, USSR, Dec. 13 - 17

Woods, J.S.  
Environ. Health Perspect. (1973) 5, 221 - 225

Yasunori, A.  
Fuknoka - Igaku - Zasshi (1974) 65, 61 - 64

Zinkl, J.G., Vos, J.G., Moore, J.A., Gupta, B.N.  
Environ. Health Perspect. (1973) 5, 111 - 118

## APPENDIX

- What biological tests should be performed in order to evaluate the clinical condition of exposed people?
- What analytical methods should be used in order to estimate the TCDD concentration of contaminated samples?

### 1. Testing of the mutagenic effects of TCDD

Several procedures are now available for assaying the possible genetic damage resulting from an exposure to industrial and environmental chemicals. Such methods involve short-term tests whereby both chromosomal and point mutations can be scored. The underlying experiment is reasonably easy to perform, and should yield quite rapidly valuable information about the genetic effects of dioxine and/or of metabolic by-products derived from it.

#### Scoring of the number of chromosomal aberrations exhibited by peripheral lymphocytes cultured in vitro

Blood is collected from exposed patients and lymphocytes are triggered to enter mitosis through phyto-haemagglutinin stimulation under in vitro short-term culture conditions (48 h). Cells are arrested in metaphase with colchicine, and abnormal chromosomes and chromatids are scored.

A similar procedure could be followed, using unexposed control subjects, in order to estimate directly the effects of dioxine on the chromosomes of peripheral lymphocytes cultured in vitro.

This approach is routinely used in Dr A. Leonard's Laboratory. Biology Division, C.E.N., Mol, Belgium.

### 2. Testing of the immune system

- a. General assessment of the immune function  
Detection of circulatory immune complexes

- b. Cellular immunity

As impairment of cellular immunity is responsible for immunosuppression after treatment of animals with TCDD, the cellular immunity has to be tested.

- Testing T-cell competence by delayed-type hypersensitivity reactions to standard ubiquitous antigens such as *Candida*, mumps, *Trichophyton*, tuberculin and streptokinase streptodornase.
- Testing T-cell competence by induction of delayed-type hypersensitivity to "new antigens" e.g. dinitrochlorobenzene or hemocyanin.

### 3. Testing of the hepatic system

From biological data contained in the reports of accidental poisonings by TCDD, it can be suggested that the following tests should be regularly performed to evaluate the presence and/or degree of severity of the hepatic lesions.

1. SGPT and SGOT
2. Ornithine carbamyl transferase
3. Thymol or zinc sulphate turbidity test
4. Electrophoresis of plasma proteins
5. Bromosulphophtalein clearance
6. Cholesterolemia
7. Lipid levels

#### 4. Testing of the renal system

- Creatinine clearance

#### 5. Testing of the hematopoietic system

1. Red blood cell count
2. Total and differential white blood cell count
3. Haematocrit, haemoglobin
4. Reticulocyte count
5. Thrombocyte count
6. Urinary  $\delta$  ALA, porphobilinogen and coproporphyrin levels

### ANALYTICAL METHODS

A great number of analytical methods for the detection and determination of chlorinated dibenzo-p-dioxins have been described.

Among these methods, two deserve consideration

1. Electron capture gas chromatography (EC - GC)
2. Gas chromatography coupled with mass spectrometry equipped with the MID accessory (Mass fragmentography (MF))

#### 1. EC - GLC

This method, while being rapid, presents two pitfalls

##### a. Sensitivity

The limit of detection of TCDD with the EC detector ranges between  $10^{-9}$  and  $10^{-10}$  g; the method will therefore probably be inadequate for the evaluation of TCDD in less contaminated samples.

As for example, a minimum detection limit of 50 ppb TCDD has been obtained by Woolson (1973) in the course an analysis of soil samples.

##### b. Specificity

The method is not very specific and is susceptible to interferences arising from structurally similar compounds or by components of the matrix itself. The results are therefore questionable and when extensive clean-up was used to remove interfering compounds, low recoveries were obtained. Several workers have noted the difficulty in achieving adequate results without loss of TCDD.

The EC - GLC method can be used as a routine procedure. The absence of a detectable peak with the retention time of a pure standard of TCDD indicates that the contamination level is lower than 50 ppb.

On the other hand, if a peak with a retention time corresponding to TCDD is present, its identity has to be confirmed by a more specific method such as GLC - MS.

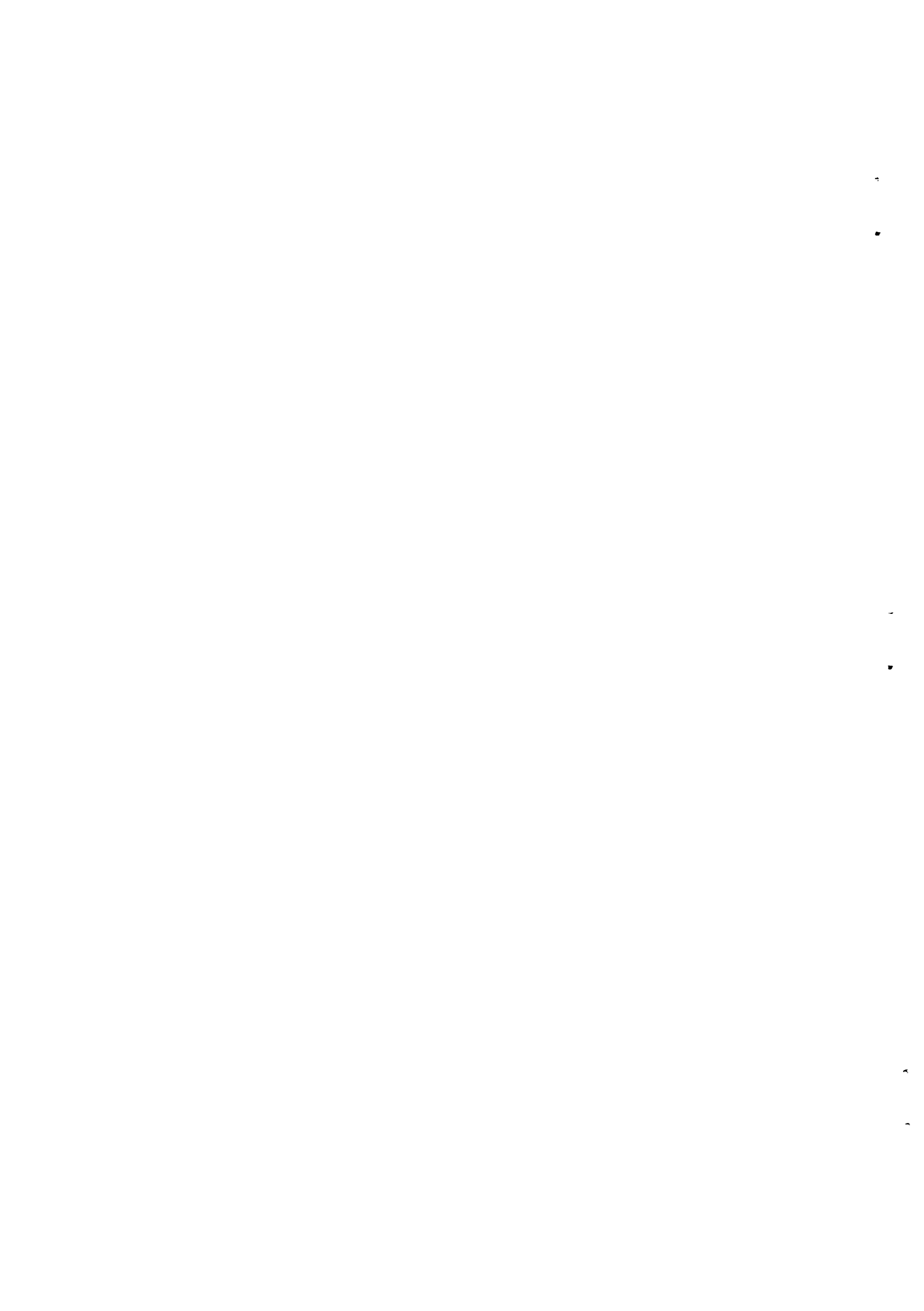
##### c. Mass fragmentography

The use of gas chromatography in combination with mass spectrometry, operated in the multiple ion detection mode, offers the most significant potential for selective and sensitive determination of TCDD in complex mixtures.

Detection limits well below 1 ppm in the original sample can be easily obtained. When the mass spectrometer is operated close to its maximum sensitivity, detection limits of the picogram range ( $10^{-12}$  g) can be reached.

With the combined advantages of sensitivity and selectivity, simple sample cleanup methods can be selected, according to the nature of the sample matrix, which permit high concentration factors to be achieved as well as avoid losses of the TCDD, encountered when long and tedious cleanup procedures have to be used.

The choice of an adequate internal standard should be restricted to one on the other chlorinated dibenzo-p-dioxins.





## ANALYTICAL PROCEDURES FOR TCDD

Dr J. FREUDENTHAL, National Institute of Public Health, BILTHOVEN, The Netherlands

The quantization of TCDD, described in the literature, pertains in most cases to the determination of TCDD as an impurity in other substances. These substances are for example chlorinated phenols and the 2, 4, 5 - trichlorophenoxyacetic acid (2, 4, 5 T)<sup>1-4</sup>). The quantization of TCDD in biological samples is described less frequent<sup>5,6</sup>).

The determination of TCDD in the different samples as soil, leaves, dust, biological material is quite differentiated from the point of view of the extraction and clean-up and of the point of view of the actual measurement.

In soil, dust and other nonbiological samples the problems are usually not that severe, depending on the concentration range of interest. Relatively simple liquid extraction procedures are sufficient. The problems in biological material is usually more difficult.

Moreover the experience with biological material is relatively small, as a result of the fact that almost no laboratory has to deal with the determination of TCDD in biological material.

From the meetings on the 7th International Conference on mass spectrometry on the subject of TCDD it became clear that only one laboratory, namely Dow Chemical USA, has experience on the TCDD in biological material. The concentration they can measure are in the range of a few ppt in fatty animal tissue. But even in this laboratory there is for example no experience in the determination of TCDD in human fat or milk. As far as I know their experience is on the fatty tissue of animals only.

Other laboratories possess the potential possibilities to measure the TCDD in biological material at the ppt level. It must be quite clear that most statements in this report are "possible ways" to measure TCDD in biological material, but they are not proven. With the biological material, human samples are meant.

### The samples

Let us confine here in this report to the biological samples, because they pose most difficulties in contrast to normal samples of soil etc. Samples which can be obtained easily are blood and urine. Samples which can be obtained more difficult are human fat.

Since a substance like TCDD is lipophil we have to look into the pharmacokinetics of such substances<sup>7</sup>). For similar substances as the TCDD, chlorinated pesticides, it followed from experiments, that there exists an equilibrium between the concentration of the substance in the fat and in the blood. The concentration in the fat is much higher (say 1000) than the concentration in the blood.

When concentrations of a few ppt in the fat are assumed to be of interest<sup>5</sup>), the corresponding concentrations in blood are even a factor of say one thousand lower. It is clear that the sensitivity of mass spectrometers are not high enough to measure these levels. For this reason it has no sense to use blood (and for similar reasons urine) as samples to determine TCDD in. If it is possible to measure it in these samples, the concentrations in fat are probably very high.

This leaves us with fat. It is of course not easy to obtain human fat. Therefore a proposal is made to try human milk. The concentration in human milk will be about the same as in human fat calculated on fat basis.

### Problems encountered in the determination of TCDD (and extraction-clean-up procedures)

The analysis of TCDD is usually performed with mass spectrometric methodologies. Whether these methods are fragmentographic or high resolution mass spectrometry, the main problem is to avoid interferences with other substances.

In biological material the main interferences are from other chlorinated substances. PCB's and DDE are the most well known.

The purpose of the extraction procedure should be such that the fat, the PCB's and DDE are removed as much as possible.

To reach the few ppt range for fatty tissue, a one gram equivalent has to be injected on the gaschromatograph or on the direct inlet of the mass spectrometer when the sensitivity of the mass spectrometer is at the picogram level.

The extraction and cleaning procedures for fatty tissue are described by Baughman and Meselson<sup>5)</sup>. This extraction procedure and cleanings procedure on an alumina columns is then followed by a preparative GC clean-up, in other procedures use is made of double columns for clean-up of the sample. These methodologies are used in the Dow Chemical Laboratory too. From the information obtained at the meeting at the Florence conference, the extraction and clean-up procedure in the Italian laboratories is a modification of the methodology described by Baughman and Meselson. The recovery rate for their extraction and clean-up procedure is stated as 70%<sup>o</sup>, which is quite reasonable.

The goal of the extraction and clean-up should be that a one gram equivalent of the sample can be introduced at once in the MS system if it has no integrating properties. To reach this goal the proper extraction and clean-up procedure has to be found by modifying the conditions. The methodology for milk fat might differ from that one for subcutan fat. The first step of the extraction of the fat from the milk is however known. We will give the procedure here as it is used in our laboratory since it is not generally known.

Macerate 250 ml of milk with 200 ml of a mixture of petroleumether and acetone (equal parts of PE and acetone). Centrifuge. Take an aliquot, of e.g. 50 ml, of the (upper) P.E. layer. Dry the P.E. by filtration over a layer of sodium sulphate. Wash the sodiumsulphate then with a little P.E. Evaporate the P.E. at room temperature with a nitrogenflow. Dry the constant weight at 65° - 70° C (usually drying twice 45 minutes is sufficient).

After the fat is separated in this way the procedures of Baughman and Meselson can be applied again and if necessary has to be modified.

### Mass spectrometrical measurements

For the measurement itself different possibilities are available. The properties of the different ways of measurement will be mentioned here.

As a general remark it can be said that the negative ion mass spectrometry might be a promising method<sup>8)</sup>. In general this method seems to be a factor of fifty more sensitive than the positive ion mass spectrometry for the chlorinated compounds. For TCDD this methodology is never used. For this moment it is more or less in a development stage.

Different mass spectrometry methods:

- 1) GLC - low resolution - mass spectrometry L.R.
- 2) GLC - high resolution - mass spectrometry L.R.
- 3) GLC - high resolution - mass spectrometry H.R.
- 4) Mass Spectrometry - H.R. - time averaging or integrated signal methodology
- 5) GLC - high resolution - mass spectrometry H.R. with integrated signal methodology.

The first three methodologies are different kinds of mass fragmentography. The order in which they are mentioned is an increasing order of selectivity. In the literature they are mentioned on many places, in particular the methods 1) and 2).

The methodologies mentioned under 4) and 5) are almost not known and only a part is described in the literature just for the determination of TCDD<sup>5,6)</sup>. Most of the methodology is not described in the literature.

The most simple form of mass fragmentography is the coupling of a low resolution gas-chromatographic column with a low resolution mass spectrometer ( $R = 1000$ ). When we compare this form of mass fragmentography with the coupling of a high resolution capillary gas chromatographic column and a low resolution mass spectrometer, one can observe the following facts:

- 1) The interference with the background will be higher in case of a packed column compared to the capillary column.
- 2) The sensitivity of a system with a packed column will be lower than with a system with a capillary column. The reason is that the peak form with packed columns is broad and the

peak concentration in the ion source is low. Moreover, the packed columns are coupled with a separator, which gives a loss of material and thus of signal (in this case we assume a directly coupled capillary column).

For the TCDD determination at very low levels, in particular in biological samples, the use of the capillary column coupled directly to a highly sensitive mass spectrometer is a necessity to get a good signal to background ratio. The same holds for other samples, however the background influence is here not that critical. Everything depends on the concentrations of interest.

The use of a high resolution capillary column combined with a medium or high resolution mass spectrometer is used only in those cases where still interferences are present. In samples of fatty tissue this might be necessary because of the presence of a PCB isomer on the position of the TCDD. The use of a capillary column with a proper liquid phase can avoid the high resolution mode of the mass spectrometer. This improves the sensitivity of the GLC - MS combination.

A completely different method than the mass fragmentographic method is the pure mass spectrometric method. This method is for example applied by Baughman and Meselson on TCDD<sup>5,6</sup>). The mass spectrometer is brought into the high resolution mode and focussed on the mass of TCDD ( $m/e = 321.894$ ). Then on the deflection condenser in front of the electron multiplier a sawtooth potential is applied to scan a small part of the mass spectrum in high resolution.

This small part of spectrum is scanned cyclicly and stored in a computer. The different scans are time averaged. The sample is introduced with a direct inlet and the quantity of the TCDD is determined from the peak height that has been obtained after the time averaging process.

The result is that the influence of an interfering PCB (or DDE) in the high resolution mode can be eliminated.

In our laboratory an integrating system has been developed allowing high sensitivity at high resolution. No publications are available on this system yet. They will follow in the future.

The basic ideas are as follows:

The mass spectrometer is again in the high resolution mode and on the deflection condenser a sawtooth potential is applied, such that a small part of the mass spectrum is displayed in high resolution. This part of the mass spectrum is brought on a multichannel analyzer by connecting the electron multiplier of the mass spectrometer with a pulse amplifier to the multichannel analyzer.

The part of the mass spectrum in high resolution is formed by an integrating effect. The quantity is determined from the integration of the peak area (which can be performed easily with a multichannel analyzer). The information obtained in this way is the ultimate in sensitivity; the single ions are counted.

The interesting feature of this methodology is further that one can inject more times on the mass spectrometer. One simply integrates every time again and the sensitivity, even at high resolution, is in the picogram range. One of the remarkable features of this methodology is that it is much faster than the mass fragmentographic procedures. In mass fragmentography one has to wait the time of the chromatogram (often half an hour or more). Here a measurement can be done in about one minute.

The methodology with the multichannel analyzer, described above, can be applied too, to the combination of the GLC - MS. The multichannel analyzer is opened at the moment the TCDD comes in the mass spectrometer and is closed when the peak has disappeared. This can be repeated if necessary to improve the signal to background ratio.

The pulsecounting methodology can be applied to normal mass fragmentographic procedures too. The usual detector is then replaced by the pulse amplifiers and the multichannel analyzer. The peak area is then determined by an integration procedure. From this peak area the quantity is determined. If the GC retention times are stable, the injection on the GC can be repeated and an integrated mass fragmentographic peak can be obtained. This, of course, improves the signal to background ratio.

My impression from the people working at Dow Chemical, the high resolution capillary column - mass spectrometer methodologies, combined with the high resolution mass spectrometry integrated mass spectrum methodology can bring the detection limit of TCDD down to the 5 ppt level. This, of course, requires an appropriate extraction and clean-up procedure.

### Quantization of TCDD

The quantization itself of TCDD can be performed by a comparison of a standard with the sample. Another method is to use an isotopically enriched TCDD as a spike.  $^{37}\text{C}1$  is used in TCDD for this purpose. The additional advantage with this isotopically enriched TCDD is that the recovery of the TCDD in the extraction procedures has not to be determined; the applicability of this method depends on the availability of the isotopically enriched TCDD. Baughman and Meselson made use of these substances, so they may be available somewhere.

Route to be followed for the quantization of TCDD:

- 1) If no isotopically labeled TCDD is available
  - a) the quantities are determined in the samples with high resolution capillary gas chromatography (on more than one mass)
  - b) this is checked with high resolution mass spectrometry with time averaging or integrating methods if there is an interference. These methods are also applied when the detection limits are not low enough.
  - c) the recovery rates of the extraction procedures are checked with the methods mentioned under a) and b).
- 2) If an isotopically labeled TCDD is available, the same as under 1) holds but no recovery experiments are necessary.

General remarks:

A question during the conference in Florence was, whether an investigation was carried out for other compounds released in the accident. These unknown compounds are most likely chlorinated compounds. These compounds can be located with the technique described in the literature<sup>9)</sup>. In this technique all the chlorinated compounds in a chromatogram can be located. If they are located they can be identified with normal mass spectrometrical identification procedures.

The concentration level of a few ppt in fatty tissue can be reached when one gram equivalent of extract is introduced in the gas chromatograph or directly in the mass spectrometer. Whether one gram is available depends on the sample. In particular with human milk it might be difficult to reach this amount of sample.

**Literature**

- 1) Blaser, W.W., Bredeweg, R.A., Shadoff, L.A. and Stehl, R.N.,  
Determination of chlorinated dibenzo-p-dioxins in pentachlorophenol by gas chromatography - mass spectrometry.  
Anal. Chem. 48, 984 (1976)
- 2) Vogel, H. and Weeren, R.D.,  
Bestimmung von 2, 3, 7, 8 - Tetrachlordibenzo-p-dioxin in 2, 4, 5 - Trichlorphenoxyessigsäure.  
Z. Anal. Chem., 280, 9 (1976)
- 3) Buser, H.R. and Bosshardt, H.P.,  
Determination of 2, 3, 7, 8 - Tetrachlordibenzo-p-dioxin at parts per billion levels in technical grade 2, 4, 5 - trichlorphenoxyacetic acid, in 2, 4, 5 T alkyl ester and 2, 4, 5 - T amine salt herbicide formulations by quadrupole mass fragmentography.  
J. Chrom., 90, 71 (1974)
- 4) Buser, H.R.,  
Analysis of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in chlorinated phenols by mass fragmentography.  
J. Chrom., 107, 295 (1975).
- 5) Baughman, R. and Meselson, M.,  
Environmental Health Persp., 5, 27 (1973).
- 6) Baughman, R. and Meselson, M.,  
An improved analysis for 2, 3, 7, 8 - tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Advances in chemistry Ser. 120. E.Blair Ed. American Chem. Soc. Washington DC. 1973. p. 92.
- 7) Freudenthal, J. and Verschuuren, H.G.,  
Experimental design for accumulation of pesticide loads in animal and man.  
IUPAC Congress of pesticide chemistry, 3 - 9 July 1974, Helsinki.
- 8) Hunt, D.F., Crow, F., Harvey, T.H. and Kundser, T.,  
Analytical applications of negative ion C.I. mass spectrometry.  
7th International Mass Spectrometry Conference, Florence 1976, paper 89L.
- 9) Freudenthal, J.,  
Qualitative and quantitative methods for the analysis of organics in surface water.  
Proceedings of R.I.D. Symposium, March 1976.

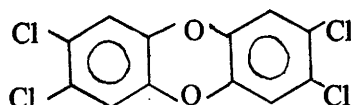


**“ LA DIOXINE ”**  
(Monographie succincte)

G. SAINT - RUF, Centre Marcel Delépine, C.N.R.S., 45045 ORLEANS Cedex

## I. STRUCTURE ET NOMENCLATURE

La “dioxine”<sup>(\*)</sup> est le nom vulgaire de la tétrachloro - 2, 3, 7, 8 dibenzo-p-dioxine de formule 1. Dans la littérature anglo-saxonne, on emploie assez souvent l'abréviation TCDD à la place de “dioxine”, ce qui semble plus conforme à la structure de la molécule. Quel que soit le mot employé pour désigner ce composé chimique, il est important de se rappeler sa structure, car il existe des relations extrêmement étroites entre celle-ci et ses propriétés physico-chimiques et biologiques.



1

## II. MODE DE FORMATION

On connaît plusieurs méthodes de préparation de la “dioxine” dont trois principales:

- 1) Self condensation du trichloro - 2, 4, 5 phénol suivant le schéma 1.

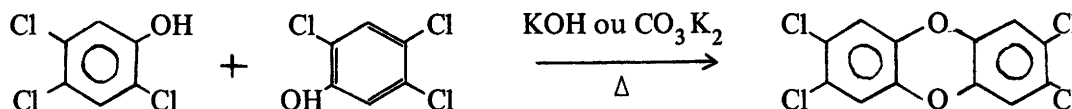


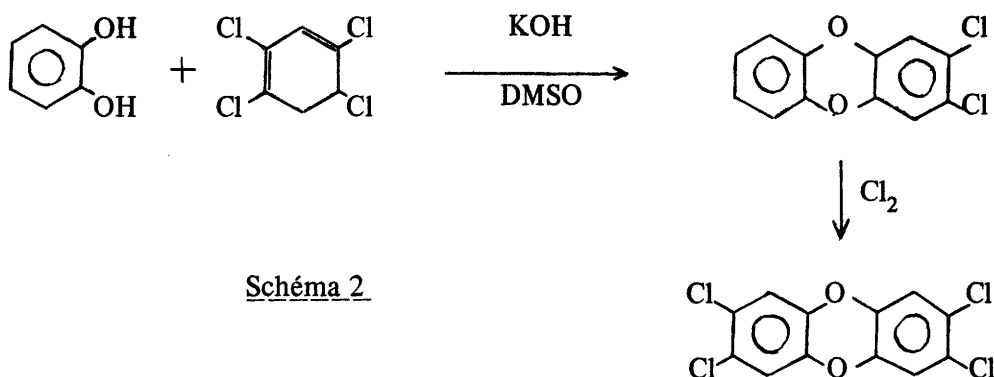
Schéma 1

Il s'agit d'une réaction de type Ullmann impliquant la condensation entre elles de deux molécules de trichlorophénol, en présence d'une base alcaline ou de son sel. Cette technique est assez ardue et exige un chauffage prolongé à une température assez élevée, 350°C environ. Elle conduit à un produit souillé d'impuretés, ce qui diminue les rendements (Réf. 1 - 4). On a pu cependant obtenir au laboratoire, par des modifications de procédés, une grande amélioration de la pureté de la “dioxine” ainsi synthétisée (3).

(\*) A ne pas confondre avec un produit fongicide: l'acétoxy-6 diméthyl-2,4 métadioxane commercialisé sous le nom de Dioxine.

2) **Chloruration du noyau préformé**, par action du chlore gazeux en présence d'iode et de chlorure ferrique dans le chloroforme (5). Cette méthode conduit elle aussi à un mélange de dérivés chlorés de la dibenzo-p-dioxine, mais on peut facilement éviter la formation de produits parasites en opérant dans des conditions suffisamment douces et en contrôlant le cours de la réaction.

3) **Condensation du sel de potassium du catéchol sur le tétrachloro - 1, 2, 3, 4, 5 benzène** suivie de chloruration du produit obtenu (2, 6)



L'utilisation du dichloro - 4, 5 catéchol fournit directement la "dioxine", mais dans ce cas, le rendement est moins bon.

### III. FORMATION ACCIDENTELLE

Il résulte du premier mode de synthèse de la "dioxine" vu plus haut, que chaque fois que du trichloro - 2, 4, 5 phénol se trouve porté à des températures plus ou moins élevées (> 300°C) en milieu alcalin, il y a risque de formation de "dioxine". C'est ce qui explique la présence de celle-ci en proportions plus ou moins grandes dans le trichlorophénol industriel et dans les dérivés de celui-ci, tels que le 2, 4, 5 T, le 2, 4, 5 - TP et autres composés à base de ce phénol<sup>(\*)</sup>.

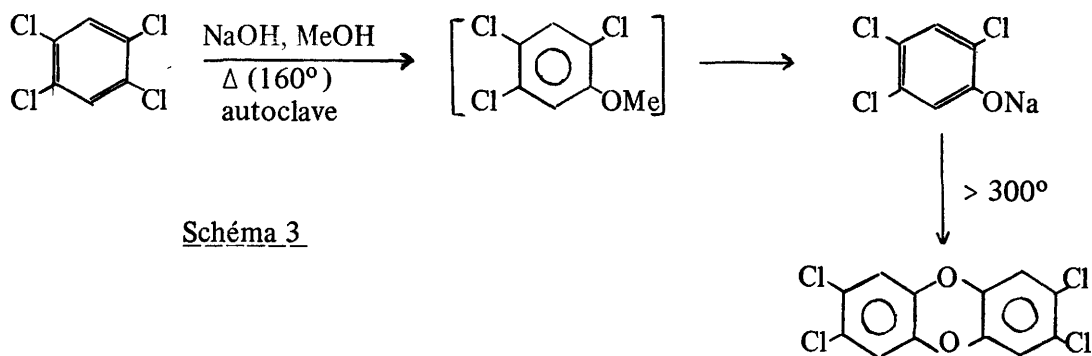
Le trichlorophénol est préparé industriellement, selon le schéma 3, par action du méthanol en présence de soude caustique sur le tétrachloro - 1, 2, 4, 5 benzène vers 160° C et sous pression. Il suffit d'une surchauffe de la température réactionnelle pour qu'il se forme des quantités plus ou moins grandes de "dioxine". En fait, dans les préparations industrielles courantes, cette concentration en dioxine peut varier de 1 à 30 et même 40 ppm (8 - 10).

(\*)(1) C'est sans doute le cas de l'hexachlorophène qui dérive de ce dernier et il n'est pas impossible que l'accident provoqué, il y a quelques années, par le Talc Morange à base d'hexachlorophène, soit imputable à la présence de dioxine dans ce mélange.

(2) Une étude de Woolson et al. (13) portant sur 129 échantillons de 17 pesticides différents a montré que 7% d'entre eux contenaient de 0,1 à 1 ppm de TCDD, et 9% plus de 10 ppm de TCDD.

(3) Par ailleurs, la présence de ce toxique a été mise en évidence dans certains biphényles polychlorés dont l'Arachlor 1254 (14).





L'accident de Seveso, d'après ce qu'il en a été dit, est dû précédemment à un phénomène de ce genre au cours d'une fabrication de trichlorophénol ou de 2, 4, 5 - T (?). Nous ignorons, évidemment, à l'heure actuelle les circonstances exactes de cet accident, les précautions ordinairement prises dans l'usine en question, ainsi que le degré de fiabilité des appareils utilisés. Il reste que cet exemple renforce l'idée que tout risque d'accident n'est pas à exclure dans les fabriques et dans l'utilisation du 2, 4, 5 - trichlorophénol (voir Appendice 1).

Il existe une deuxième possibilité d'accident encore plus insidieuse: Il a été montré en laboratoire (3, 11, 12) qu'il pouvait se former jusqu'à 1°/o de "dioxine" par pyrolyse du sel de sodium du 2, 4, 5 - T ou du 2, 4, 5 - TP (acide trichloro - 2, 4, 5 phénoxy-propionique). Il n'est donc pas à exclure que lors de l'incinération de débris végétaux (bois, feuilles et branches sèches) traités par les herbicides à base de ces produits (ou tout simplement d'ordures ménagères souillées par ces produits) il puisse se former des petites quantités de "dioxine". Ce qui peut constituer une menace importante pour l'environnement, notamment dans les régions agricoles.

#### IV. DETECTION ET IDENTIFICATION

Les méthodes de détection et d'identification du TCDD dans des mélanges herbicides ou pesticides ou dans des échantillons de sol demeurent encore assez complexes et font appel en général à la chromatographie (chromatographie sur plaque, chromatographie sur colonne, chromatographie liquide haute pression, etc.) et à la spectrographie de masse. Elles impliquent donc l'utilisation d'appareils lourds de pointe et ne peuvent se faire qu'au laboratoire. Ces méthodes donnent de très bons résultats analytiques et peuvent permettre dans certains cas, notamment lorsqu'on associe chromatographie en phase liquide ou gazeuse et spectrométrie de masse, la détection de quantités de TCDD de l'ordre de  $10^{-9}$  g.

Néanmoins, il reste à mettre au point une méthode plus rapide et plus pratique de caractérisation du TCDD dans les mélanges complexes et notamment dans des échantillons de cellules végétales ou animales. C'est l'un des objectifs actuels de notre laboratoire.

#### V. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La "dioxine" se présente sous forme de microcristaux incolores fondant à 305 - 306°C. Elle est insoluble dans l'eau et l'alcool, mais se dissout facilement dans l'acétone, le chloroforme et le diméthylsulfoxyde (DMSO). Elle donne avec les acides forts (acide sulfurique concentré, acide trifluorométhane sulfonique, etc.) en présence d'un oxydant tel que le nitrate de potassium, une coloration bleue spécifique (15). Propriété qui peut être mise à profit pour un premier test grossier de recherche de la dioxine dans un mélange donné.

La "dioxine" montre une haute stabilité sous l'action de la chaleur et d'autres facteurs physico-chimiques, bactériens et fongiques. Elle ne se décompose qu'au-dessus de 800°C.

En solution alcaline, elle se dégrade plus ou moins lentement sous l'action de la lumière naturelle ou artificielle. Selon Plimmer et al. (16) la décomposition photolytique se fait à la longueur d'onde de 300 nanomètres dans le méthanol, selon le schéma 4.

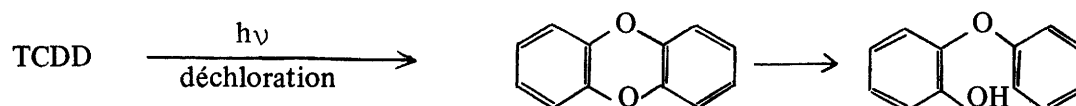


Schéma 4

La photodécomposition est toutefois négligeable lorsque la "dioxine" se trouve à l'état de suspension aqueuse ou mélangée à de la terre sèche ou humide (17).

Etant donné sa faible solubilité dans l'eau et sa grande stabilité physico-chimique, la dioxine reste pratiquement immobile et intacte dans le sol. Elle n'est que partiellement dégradée en métabolites polaires. Les expériences de Kearney et al. (18) portant sur la mobilité de la dioxine dans le sol à différentes concentrations dans cinq régions différentes, ont montré qu'en moyenne, 60 à 70% de la dioxine de départ étaient récupérés au bout d'un an.

Signalons par ailleurs que la plupart des micro-organismes qui provoquent ordinairement la biodégradation des hydrocarbures chlorés se sont révélés sans action sur la "dioxine" (19).

## VI. PROPRIETES BIOLOGIQUES

### Toxicité

Le tableau 1 donne la  $DL_{50}$  de la "dioxine" pour différentes espèces d'animaux.

Animaux	$\mu\text{g}/\text{kg}$
Rat mâle	22,5
Rat femelle	44,7
Cobaye	0,6 - 0,7
Souris	1,0
Lapin	30
Chien	30 à 300

Tableau 1

Le tableau 2 montre cette toxicité par rapport à d'autres substances. Il fait ressortir, en particulier, que chez la souris, la dioxine est environ 500 fois plus toxique que la strychnine et 10.000 fois plus toxique que le cyanure de sodium.

## Toxicité relative de la dioxine

Composés	DL <sub>50</sub> mg/kg			
	Cobaye	Rat	Souris	Chien
TCDD	0,0006	0,04	0,001	0,1
2, 4, 5 - trichlorophénol	← 150 - 250 →			
2,4,5 - T	470	375	370	100
Strychnine		5	0,5	
NaCN			10	

Tableau 2

L'une des caractéristiques importantes de l'action toxique de la "dioxine" est qu'elle n'est pas immédiate, elle est rémanente, et ne se manifeste qu'au bout d'un temps de latence qui peut atteindre jusqu'à 40 jours (20) et certains animaux peuvent survivre jusqu'à 15 semaines (21). Par suite de sa grande solubilité dans les lipides et de sa grande stabilité, c'est un poison cumulatif typique, pouvant s'accumuler dans l'organisme et exerçant des effets nocifs sur divers récepteurs, notamment au niveau du parenchyme hépatique et du système nerveux central. Les effets sur le foie et, d'une façon générale, sur l'équipement enzymatique de l'animal rappellent ceux des cancérogènes polycycliques importants, tels que le benzopyrène ou le méthylcholanthrène (22). On peut donc parler d'effets cancéro-mimétiques de la dioxine bien que la potentialité cancérogène de celle-ci n'ait pas encore été prouvée, à notre connaissance.

Par contre, la dioxine s'est révélée fortement mutagène chez certains systèmes bactériens (23, 24) et est, sans doute, l'une des substances tératogènes les plus puissantes qui soient connues. Son action embryotoxique chez le poulet se manifeste dès la dose de 0,2 µg/kg (25, 26). A des doses beaucoup plus faibles que pour la Thalidomide, la dioxine provoque, lorsqu'elle est absorbée pendant l'organogénèse des lésions irréversibles se traduisant par une grande mortalité foetale, des résorptions précoces et tardives et des hémorragies intestinales dont la fréquence augmente avec la dose, des malformations affectant la taille, les reins, le squelette (fente du palais), la peau. Cette action tératogène se manifeste chez le rat (Sprague-Dawley) dès la dose de 0,125 µg/kg (27).

Signalons enfin que la peau, lorsqu'elle se trouve en contact répété avec la dioxine, peut être le siège d'affections graves (acné, porphyries cutanées) dont de nombreux cas ont été observés en Allemagne et aux Etats-Unis, notamment chez les ouvriers employés dans la fabrication industrielle des trichlorophénols ou du 2, 4, 5 - T.

## VII. DIOXINE ET ENVIRONNEMENT

Tous les effets biologiques de la TCDD ne sont pas encore connus, notamment ceux concernant une action sur le SNC ou d'éventuelles propriétés psychopharmacologiques, cancérogènes, etc... Les propriétés signalées plus haut justifient, en tout cas amplement, l'attention accordée à cette molécule par les chimistes, les pharmacologues et les écologistes. L'intérêt est, en effet, évident tant sur le plan purement théorique que sur celui des conséquences de l'utilisation des substances chimiques dans notre environnement. Sur le plan théorique, il semble exister une relation étroite entre les extraordinaires propriétés biocides de ce corps et sa structure moléculaire dont la configuration à la fois simple et symétrique répondant aux normes exigées par la forme et les dimensions des récepteurs cellulaires, présenterait par ailleurs des conditions électroniques favorables pour une meilleure fixation de l'effecteur sur le récepteur.

L'accident malheureux de Seveso vient d'attirer l'attention du grand public sur le caractère biocide de cette molécule, et le danger potentiel que comporte l'industrie du trichlorophé-

nol. Pour spectaculaire et grave qu'il soit, cet accident ne doit pas faire oublier un autre danger pour l'environnement, plus permanent quoique moins évident, celui découlant des potentialités toxiques d'impuretés que peuvent contenir certaines préparations chimiques destinées à l'agriculture.

Le procédé de fabrication industrielle du trichloro - 2, 4, 5 phénol rend possible la présence de quantités de l'ordre de plusieurs ppm de "dioxine" dans le produit obtenu. Or, le trichloro - 2, 4, 5 phénol est à la base de plusieurs composés employés, à des tonnages importants, comme herbicides, pesticides ou insecticides (2, 4, 5 - T; 2, 4, 5 - TP; hexachlorophène; 0,0 - diméthyl - O, 2, 4, 5 - trichlorophényl - thiophosphate; 0 - méthyl - 0 - éthyl - 0 - 2, 4, 5 - trichlorophényl - thiophosphate, etc.).

Le trichloro - 2, 4, 5 phénol lui-même est utilisé sous sa forme libre comme fongicide et sous forme de ses sels avec le cuivre, le sodium, le zinc comme désinfectant.

On voit donc l'importance qu'il faut accorder au contrôle de la fabrication industrielle de ces produits et à l'utilisation qui en est faite dans notre biosphère. D'autant plus que l'on ne sait pas encore tout sur la nature et les propriétés des produits qui peuvent résulter de leur transformation dans la nature.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) M. Tomita, S.I. Ueda et M. Narisada, *Yakugaku Zasshi*, 79, 186 (1959).
- (2) A.E. Pohland et G.C. Yang, *J. Agr. Food. Chem.*, 20, 1093 (1972).
- (3) N.P. Buu-Huoi, G. Saint-Ruf, P. Bigot et M. Mangane, *Compt. Rend. Acad. Sci., Série D* 273, 708 (1971).
- (4) O. Aniline, *Adv. Chem. Ser.*, 120, 126 (1973).
- (5) W. Sanderman, H. Stockmann et R. Casten, *Ber.*, 90, 690 (1957).
- (6) A.S. Kende, J.J. Wade, D. Ridge et A. Poland, *J. Org. Chem.*, 49, 583 (1971).
- (7) L. Fishbein, "Chromatography of environmental hazards", Elsevier Publishing, Amsterdam-London-New-York, 1972.
- (8) K.D. Courtney et al., *Science*, 168, 884 (1970).
- (9) J.W. Edmunds et al., *Pestic. Sci.*, 4, 101 (1973).
- (10) P.C. Kearney et al., *Niehs Conference Research Triangle Park, N-C. April 2-3, 1973.*
- (11) G. Saint-Ruf, *Naturwissenschaften*, 59, 648 (1972).
- (12) R.W. Baughmann et M. Meselson, "Memorandum on TCDD production by pyrolysis of sodium 2, 4, 5 - T", Harvard University, 1973.
- (13) A.E. Woolson et al., *J. Agr. Food Chem.*, 20, 351 (1972).
- (14) H.L. Porter et J.A. Burke, *J. Ass. of Anal. Chem.*, 54, 1426 (1971).
- (15) Cf. notamment: G.C. Yang et A.E. Pohland, *Adv. Chem. Ser.*, 120, 33 (1973).
- (16) J.R. Plimmer et al., 162nd National Meeting of The Americal Chem. Soc., Washington, D.C., Septembre 1971.
- (17) D.G. Crosby et al., *Science*, 173, 748 (1971).
- (18) Ph. C. Kearney et al., *Adv. Chem. Ser.*, 120, 11 (1973).
- (19) F. Marsumara et J.H. Benezet, *Niehs Conference, Research Triangle Park, N.C., April 1973.*
- (20) N.K. Rove et al., 162nd National Meeting of the Amer. Chem. Soc., Washington, D.C., Septembre 1971.
- (21) J.B. Greig, *Bioch. Pharmacol*, 21, 3196 (1972).
- (22) G. SaintRuf et al., *Compt. Rend. Acad. Sci., série D*, 272, 1447 (1971).
- (23) S. Hussain et al., *Ambio*, 1, 32 (1972).
- (24) J.P. Seiler, *Experientia*, 29, 622 (1973).
- (25) M. Meselson, *Scientific American*, 222, 15 (1970).
- (26) G.R. Higginbotham et al., *Nature*, 220, 702 (1968).
- (27) G.L. Sparschu, *Food Cosmet. Toxicol.*, 9, 405 (1971).

