



Vitenskapskomiteen for mattrygghet
Norwegian Scientific Committee for Food Safety

Metodedokument for helse- og miljørisikovurderinger

Faggruppe plantevernmidler

Vitenskapskomiteen for mattrygghet

Dato: 02.07.12

Dok. nr.: 12-204-oppdatert versjon

ISBN: 978-82-8259-066-2

VKM Report 2012: 11



Bidragsytere

Den som utfører arbeid for VKM, enten som oppnevnte medlemmer eller på ad hoc-basis, gjør dette i kraft av sin egen vitenskapelige kompetanse og ikke som representanter for den institusjon han/hun arbeider ved. Forvaltningslovens habilitetsregler gjelder for alt arbeid i VKM-regi.

Vurdert av

Faggruppe for plantevernmidler:

Line Emilie Sverdrup (leder), Christine Bjørge, Ole Martin Eklo, Merete Grung, Torsten Källqvist, Ingeborg Klingen, Marit Låg, Edgar Rivedal, Erik Ropstad, Steinar Øvrebø.

Koordinator(er) fra sekretariatet:

Terje Haraldsen

Innholdsfortegnelse

Bidragstere	2
Innholdsfortegnelse	3
Bakgrunn	4
Definisjoner og begreper (alfabetisk)	5
1 Humantoksikologi	11
1.1 Metoder for fastsettelse av ADI, AOEL og ARfD.....	11
1.2 ADI	16
1.3 AOEL.....	16
1.4 ARfD - akutt referansedose.....	18
1.5 Akutt AOEL.....	20
1.6 Gentoksiske studier	20
1.7 Dermal absorpsjon	24
1.8 Modeller for beregning av yrkeseksponering ved bruk av plantevernmidler.....	25
1.9 Skalering av mulig helseskade ved yrkeseksponering.	28
2 Skjebne i miljøet	29
2.1 Vurdering av fysikalsk/kjemiske egenskaper.....	29
2.2 Biotisk nedbrytning i jord	31
2.3 Feltforsøk og norske forhold	31
2.4 Mobilitet.....	36
2.5 Plantevernmidler i jord (PEC _{soil}).....	39
2.6 Beregning av PEC _{soil}	40
2.7 Platåkonsentrasjon og akkumulering.	41
2.8 Plantevernmidler i grunnvann (PEC _{gw})	42
2.9 Plantevernmidler i overflatevann (PEC _{sw/sed})	43
2.10 Fare for avrenning til overflatevann og grunnvann.....	45
2.11 Fareskalering ved hjelp av simulerte eller målte verdier.....	45
2.12 Plantevernmidler i luft	46
3 Økotoksikologi	47
3.1 Terrestriske organismer.....	49
3.2 Akvatiske organismer	54
3.3 Skalering av risiko for terrestriske og akvatiske organismer i miljøet.....	56
3.4 Fremtidens utfordringer	57
Referanser	59
Vedlegg 1. Inputparametre for modellering	67
Nedbrytning/DT50	67
Vedlegg 2- Trinnvis prosedyre for grunnvann	70
Vedlegg 3-Trinnvis prosedyre for overflatevann	72
Vedlegg 4-Overflateavrenning – FOCUS versus norske forhold	75

Bakgrunn

Hensikten med dette metodedokumentet er å beskrive metodene Mattilsynet bruker i utarbeidelsen av bakgrunnsdokumentasjon til Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM), samt de kriteriene som VKM (Faggruppen for plantevernmidler (FG 2)) bruker som underlag for risikovurdering av plantevernmidler. Mattilsynet har lagt seg på en praksis hvor FG 2 kun brukes i enkelte av de sakene hvor Mattilsynet fatter vedtak. De sakene som i utgangspunktet sendes til faggruppen er preparater med nye virksomme stoffer, og revurdering av preparater med spesielt betenkelige egenskaper. I tråd med endringer i regelverk og tilførsel av ny kunnskap (for eksempel nye internasjonale veiledningsdokumenter) vil metodene for risikovurdering av plantevernmidler endres over tid. Metodedokumentet skal være et dynamisk dokument som til enhver tid avspeiler gjeldende praksis, og likevel gir et kriteriesett som sikrer en så lik, forutsigbar, entydig og forståelig risikovurdering som mulig (VKM mål- og strategiplan 2011-2014). Videre skal VKM i henhold til en av sine hovedmålsettinger blant annet sørge for åpenhet om arbeidsprosessene. Dokumentet skal derfor være åpent tilgjengelig på nettet for alle interesserte.

I Forskrift om plantevernmidler (FOR 2004-07-26) står det i § 4 at godkjenning av plantevernmidler er betinget av: ”at preparatet ikke har uakseptable skadevirkninger overfor mennesker, husdyr, dyre- og planteliv, biologisk mangfold samt miljøet for øvrig og således finnes tilfredsstillende i økologisk og toksikologisk sammenheng. Risikovurderingen skal foretas av Vitenskapskomiteen for mattrygghet”. I prosedyren for godkjenning av plantevernmidler bestiller Mattilsynet således risikovurderinger fra VKM. Det er ofte spesifikke problemområder knyttet til stoffets miljø- og helserelevante egenskaper som ønskes belyst.

Mattilsynet fungerer som et eget sekretariat utenfor VKM på plantevernmiddeområdet og bruker dokumentasjon fra tilvirker i sine grunnlagsrapporter til VKM. Tilvirker og Mattilsynet utfører eksponeringsberegninger, samt teoretiske risikoberegninger (for miljø), mens VKM kvalitetssikrer dataene og utfører en tolkning og evaluering av risikoen. Dokumentasjonen er basert på forsøk og undersøkelser både fra laboratorier og felt. Alle studiene skal være kvalitetssikret etter OECD GLP- (Good Laboratory Practice)-ordning. Mattilsynet følger de samme datakrav som EU. EU implementerte i 2009 en ny forordning (EC No 1107/2009) og datakravene knyttet til det gamle Direktiv 91/414 (Council Directive 91/414/EEC) er for tiden under revidering i EU. I overgangsperioden gjelder vedlegg 2 og 3 knyttet til Direktiv 91/414. Tilvirker må levere inn dokumentasjon i henhold til vedlegg 2 for virksomt stoff og vedlegg 3 for preparat. I den nye EU-forordningen kreves det at åpen litteratur som er publisert de siste 10 år inkluderes i dokumentasjonspakken fra tilvirker. I tillegg har EFSA kommet med retningslinjer for vurdering av slik litteratur, EFSA, 2011.

Den nye forordningen er foreløpig ikke implementert i Norge, så dette kravet gjelder ikke her ennå. Det er imidlertid sannsynlig at tilvirker også sender disse studiene til Norge dersom de er en del av en EU-pakke. Dessuten vil det enkelte Faggruppe 2 (FG 2)- VKM-medlem allerede i dag i noen grad kunne bruke åpen litteratur som et datasupplement.

Metodedokumentet er delt inn i en humantoksikologisk og en økotoksikologisk del.

Definisjoner og begreper (alfabetisk)

CODEX Alimentarius	Organisasjon organisert under FAO og WHO. Arbeider med harmonisering av internasjonale standarder og retningslinjer for mattrygghet, samt rester av plantevernmidler.
EHC	“Environmental Health Criteria” (EHC) er publikasjoner utgitt av IPCS.
EFSA	”European Food Safety Authority”, EUs mattryggingorgan.
eksponerings- vurdering	Bestemmelse av konsentrasjoner/doser som mennesker eller ulike deler av miljøet (jord, vann etc.) kan bli/blir eksponert for.
EUs Uniform principles	Kriterier angitt av EU for når et plantevernmiddel kan godkjennes.
FAO	FN organisasjon for mat og landbruk.
fare	En biologisk, kjemisk eller fysisk agens i, eller en tilstand av næringsmidler eller fôr, som kan ha en helseskadende virkning.
fareidentifikasjon	Identifisering av skader/effekter som et stoff kan forårsake.
farebeskrivelse	Dose/ konsentrasjon- respons/ effektvurdering er sammenhengen mellom dose / eksponeringsnivå for et stoff og forekomst eller alvorlighet av en effekt.
GLP	«Good Laboratory Practice» (GLP) er utviklet innenfor OECD-landene. Dette er et kvalitetssystem for å sikre god kvalitet av testlaboratorier og deres data.
«grouping»	Ved ”grouping” benyttes informasjon om, eller interpolering av egenskaper til andre stoffer i en gruppe av stoffer som sannsynligvis har liknende fysikalsk kjemiske og toksikologiske egenskaper, eller der disse egenskapene følger et mønster.
IPCS	”International Programme on Chemical Safety” (IPCS) er organisert under WHO og vurderer kjemikalier på et vitenskapelig grunnlag.
JMPR	“Joint FAO/WHO Meetings on Pesticide Residues”. Avholder jevnlig ekspertmøter som gir uavhengige råd til CODEX Alimentariuskomiteen for rester av plantevernmidler.
konservativ	I denne sammenhengen menes det med konservativ at en er på den sikre siden med hensyn til risikoen. Brukes ofte i sammenheng med ”worst case” (verste tenkelige tilfelle).
OECD/OECD Guidelines.	“Organisation for Economic Co-operation and Development” (OECD) er en organisasjon bestående av ca. 30 industrialiserte land i Nord Amerika, Europa and Asia. OECD har utviklet test retningslinjer for en rekke kjemikalier.
PPR-panel	“The Panel on Plant Protection Products and their Residues» (PPR-panel). EFSA's vitenskapelige gruppe for plantevernmidler som primært utarbeider veiledningsdokumenter og behandler vanskelige spørsmål.
QSAR	“Quantitative Structure–Activity Relationship”. Bygger på antakelsen om at molekyler som ligner på hverandre i strukturformel, også ligner i forhold til biologisk aktivitet.
”read across”	basert på effekt av lignende stoffer
risiko	Risiko er en funksjon av sannsynligheten for en helseskadelig virkning og alvorlighetsgraden av denne virkningen som følge av en fare.

risikoanalyse	En prosess som består av tre sammenhengende deler: risikovurdering, risikohåndtering og risikokommunikasjon.
risikovurdering	En vitenskapelig basert prosess som består av fire trinn: fareidentifikasjon, farebeskrivelse, eksponeringsvurdering og risikobeskrivelse.
risikobeskrivelse	Beregning av forekomst og alvorlighet av uheldige effekter som kan inntreffe i en human populasjon eller i miljøet forårsaket av eksponering for et stoff. Dette kan også innbefatte kvantifisering av sannsynligheten.
risikohåndtering	Proessen der ulike strategiske alternativer avveies i samråd med berørte parter på bakgrunn av risikovurderingen og andre relevante faktorer, og der hensiktsmessige alternativer for forebygging og kontroll velges om nødvendig.
trinnvis risikovurdering	Skiller mellom "first tier" og "higher tier". En trinnvis risikovurdering defineres i EU som en risikovurdering hvor en i "first tier" starter med en enkel "worst case" (konservativ) tilnærming, og bare dersom det er høy risiko i trinn 1 gjør mer realistiske "higher tier" vurderinger.
WHO	Verdens helseorganisasjon.
Humantoksikologi	
absorpsjon	Brukes her for å beskrive at giftige stoffer krysser kroppsmembraner og når blodet. Absorpsjonen skjer hovedsakelig: i fordøyelseskanalen, i lungene og gjennom huden.
ADI Akseptabelt daglig inntak	«Akseptabelt daglig inntak». ADI er den mengden av et stoff, uttrykt i forhold til kroppsvekt (mg/kg kroppsvekt) som kan konsumeres daglig i mat og drikkevann, uten skadelig helseeffekt. Det tas også hensyn til følsomme grupper (f.eks barn og fostre).
AOEL	"Acceptable Operator Exposure Level". AOEL er maksimum mengde virksomt stoff som brukeren kan utsettes for uten skadelig helseeffekt i løpet av en periode på dager, uker eller måneder. Uttrykkes som milligram kjemikalie per kilogram kroppsvekt hos bruker.
ARfD	«Akutt referansedose». ARfD er den beregnede mengden av et stoff som kan inntas over en kort periode uten forbrukeren utsettes for merkbar økt helserisiko. Inntaket er vanligvis begrenset til et måltid eller en dag. Det skal tas hensyn til sensitive grupper i befolkningen. ARfD blir vanligvis uttrykt som mg stoff/kg kroppsvekt.
arbeidere	Arbeidere som skal inn i kulturen etter sprøyting.
benchmark dose (BMD)	BMD bygger på statistiske beregninger som et alternativ til NOAEL. Av EFSA defineres «Benchmark Dose» (BMD) som en dose som er utledet fra en beregnet dose-respons kurve som er assosiert med en spesifikk forandring i respons, «the Benchmark Response (BMR)»
«bystanders»	Mennesker som oppholder seg i nærheten av sprøyting med plantevernmiddel.
dermalt inntak	Absorpsjon av giftig plantevernmiddel skjer gjennom huden.
dose-respons (konsentrasjon-effekt)	Beskriver relasjonen mellom dosen (konsentrasjonen) av påført stoff og responsen (effekten). Dette innebærer at responsen er en funksjon av konsentrasjonen av stoff på virkningsstedet, at konsentrasjonen igjen er avhengig av dosen og at det er en årsaksmessig sammenheng mellom dose og respons.

EUROPOEM II	Eksponeringsmodell for beregning av plantevernmiddekkonsentrasjoner, både dermalt og ved inhalasjon. Modellen er utviklet av EU kommisjonen og er spesielt utviklet for å ta hensyn til «bystanders» og arbeidere.
FISH	”Fluorescence in situ hybridisation”. Fargeteknikk som brukes for å oppdage/lokalisere DNA-sekvenser i kromosomet.
gallekanylering	Galle tas ut ved hjelp av en kanyle og analyseres.
German Model, BBA, 1992	Tysk eksponeringsmodell, som tilsvarer EUROPOEM.
inhalasjon	Absorpsjon av giftig plantevernmiddel (gasser og aerosoler) skjer i lungene.
<i>In situ</i>	på stedet
intraperitoneal injeksjon	Injeksjon av et stoff i bukhulen
LD50	Lethal Dose 50 (LD50) er den dose som gir 50 % dødelighet i en toksisitetstest.
LOAEL	«Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level» (LOAEL) er den laveste undersøkte dose med observerbar skadelig effekt.
NOAEL	«No-Observed-Adverse-Effect-Level». NOAEL er den høyest testede dose uten observerbar skadelig effekt.
oralt inntak	Absorpsjon av giftig plantevernmiddel skjer i fordøyelseskanalen.
PBPK-modellering	Modellering som baseres på fysiologisk baserte farmakokinetiske data. Finnes for et fåtall stoffer og kan blant annet brukes for å redusere usikkerhetsfaktoren.
S9	<i>In vitro</i> metabolsk aktiveringssystem etter homogenisering av celler fra rottelever. Brukes i mange gentoksikologiske tester for å oppdage mutage metabolitter o.l. Aktiveringssystemet brukes fordi både mikroorganismer og cellekulturer mangler mange av de naturlige metabolske funksjonene <i>in vivo</i> i pattedyr.
sprøytemannskap	De som sprøyter med plantevernmidler. Disse har også ansvaret for prosedyrer som påfylling og rengjøring av sprøyteutstyret.
UKPOEM	Britisk eksponeringsmodell, som tilsvarer EUROPOEM.
Økotoksikologi	
akkumulering	Gradvis økning i konsentrasjon av et plantevernmiddel (f.eks i jord) etter gjentatt bruk. Noe som skyldes at stoffet ikke brytes fullstendig ned mellom hver sprøyting. Akkumulering skjer til et platå-nivå hvor tilførsler tilsvarer forsvinning gjennom en feltsesong.
artefakt	I denne sammenhengen er en artefact en uekte eller falsk observasjon /resultat.
best fit	Med ”best fit” menes her at DT50-verdien man benytter ligger på den nedbrytningskurven som statistisk sett beskriver nedbrytningsdataene på best mulig måte.
bifasisk modell	Beskriver en nedbrytning i to faser. En rask første nedbrytning kan være etterfulgt av en langsom andre fase.
EC50	Effect Concentration 50. Den konsentrasjon som gir 50 % effekt i en giftighetstest. For eksempel 50 % vekstreduksjon hos alger.

normaliserte DT50-verdier.	Det vil si at DT50-verdiene er justerte med hensyn på jordfuktighet og temperatur.
DegT50	Degradation Time 50 (DT50) er halveringstiden for primærnedbrytningen beregnet fra nedbrytning i jord ved 20 °C og pF2 (feltkapasitet-dvs. jordas evne til å holde på vann). Halveringstiden kan være basert på lab.forsøk ved 20 °C og jordfuktighet som tilsvarer feltkapasitet eller den kan være basert på feltforsøk. Da er feltforsøket gjort slik at andre prosesser som fordamping, fotokjemisk nedbrytning og avrenning ikke skal influere på dette.
DT50 _{dissipation}	Halveringstid for forsvinning av et plantevernmiddel i feltforsøk. Inkluderer fordampning, effekt av plantedekke, avrenning og utlekking.
DT90	Tiden det tar før 90 % av stoffet er brutt ned.
FOCUS	“Forum for the Co-ordination of pesticide fate models and their Use (FOCUS)”. FOCUS ble startet som et initiativ fra EU kommisjonen for å harmonisere beregninger av PEC-verdiene i EU. FOCUS er basert på et samarbeid mellom forskere fra godkjenningsmyndigheter, forskning og industri. FOCUS har en egen hjemmeside, se link: http://focus.jrc.ec.europa.eu/ som inneholder både omtale av modeller o.a. og hvor modellene kan lastes ned.
FOMC	“First order multi compartment (Gustafson & Holden modell)”. Nedbrytningskurve som følger en bifasisk kinetikk. Modellen er en foretrukket bifasisk modell av EU.
HQ	Hazard Quotient. Definerer risiko for effekter ved eksponering av bier og leddyr for plantevernmidler (eks. arealdose ved sprøyting/LD50 for bier)
JOVA	Jord og vannovervåking i landbruket. Et nasjonalt overvåkningsprogram for jordbruksdominerte nedbørsfelt som Bioforsk har ansvaret for.
K _d	Fasefordelingskoeffisient – fordeling mellom bundet og løst stoff (f.eks relativ konsentrasjon i jord og porevann)
K _{OC}	Fasefordelingskoeffisient som er normalisert mht organisk-karboninnhold i partikkelfasen (f.eks K _d normalisert mhp organisk karbon).
K _{OW}	Fasefordelingskoeffisient – fordeling av et stoff mellom n-oktanol og vann, brukes som mål på lipofilisitet.
K _f	Freundlich adsorpsjonskoeffisient – beskriver hvordan sorpsjon varierer med konsentrasjon. Brukes i noen tilfeller som inputparameter i eksponeringsmodellene.
LC50	Den konsentrasjon som gir 50 % dødelighet i en toksisitetstest. Brukes ofte i forbindelse med akutte toksisitetstester.
lipofilisitet	Fettløselighet, affinitet for fettliknende matrikser.
lysimeterstudie	Et lysimeter består av en uforstyrret sylinder med jord i en beholder (stål eller fiberglass) som settes i et felt med normal jordbruksdrift omkring og avrenning gjennom sylindere måles. En lysimeterstudie vil gi tilnærmet samme avrenning som i felt.
LOEC	Lowest Observed Effect Concentration. Den laveste testkonsentrasjonen som

	gir en statistisk signifikant effekt i en giftighetstest.
LR50	Lethal Rate 50. Den arealrelaterte dosering som gir 50 % dødelighet i en giftighetstest. Brukes primært i tester med leddyr.
MACRO	Modell som er egnet til å simulere makroporetransport i jord, noe som gjør den ekstra relevant for norske forhold. Modellen er utviklet ved SLU i Sverige.
NOEC	No Observed Effect Concentration. Den høyeste testkonsentrasjon som ikke gir statistisk signifikant effekt på f.eks reproduksjon i en giftighetstest. Begrepet brukes ofte i forbindelse med kroniske toksisitetstester.
NOEAEC	“No Observed Ecologically Adverse Effect Concentration”. NOEAEC er den konsentrasjonen hvorved ingen langvarige skadelige effekter på populasjonene i økosystemet ble observert.
overflateavrenning	Transport av plantevernmidler i vann på jordoverflaten f.eks. ved snøsmelting eller regnvann.
partikkeltransport	Transport av plantevernmidler bundet til partikler.
PEARL	“Pesticide Emission Assessment at Regional and Local scales” (PEARL) er en grunnvannmodell som er utviklet i Nederland og som inngår i FOCUS grunnvannscenariene.
PEC	“Predicted Environmental Concentration” (PEC) er konsentrasjoner som er beregnet for ulike deler av miljøet (jord, vann, sediment, grunnvann). PEC kan, avhengig av bruksområde, representere maksimale eller tidsvektede konsentrasjoner.
PEC soil calculator	Kalkulatoren er utviklet i Finland med tanke på å ta hensyn til nordisk klima. Brukes for å beregne konsentrasjoner av plantevernmidler etter flere år med sprøyting.
PEC _{TWA}	“Time Weighted Average” er gjennomsnittskonsentrasjonen av PEC over tid (i en gitt matriks). Kan være mer relevant enn maksimalkonsentrasjoner som opptrer kun over en kort periode.
PEC _{global maximum}	Den høyeste PEC-verdien som kan utledes fra simuleringene for overflatevann (FOCUS overflatevannscenarier). Brukes til “worst case” TER-beregninger
PIEC	«Predicted Initial Environmental Concentration». Beregnet PEC rett etter sprøyting.
PELMO	Modell som er basert på PRZM men videreutviklet av Tyskland for bruk til simulering av plvm til grunnvann i Europa (FOCUS) og for nasjonale tyske scenarier.
persistens	Begrepet brukes om plantevernmidler som i liten grad brytes ned i miljøet. For plantevernmidler er særlig nedbrytning i jord sentralt for å definere persistens.
platåkonsentrasjon	Ved årlige gjentatte sprøytinger av persistente plantevernmidler vil konsentrasjonene i jord (eller sediment) bli høyere for hvert år (akkumulere) og etter noen år vil de nå et nivå hvor de ikke øker mer dvs at konsentrasjonene når et platånivå. Platåkonsentrasjonen er det “bakgrunnsnivået” som etableres etter sprøyting over flere år.
PRZM	“Pesticide Root Zone Modell” (PRZM) er utviklet av US EPA. Modellen brukes av både EPA og i EU. I EU brukes den både som en grunnvanns- og

	en overflateavrenningsmodell.
recovery	Gjenoppretting av populasjoner.
relevante metabolitter	Nedbrytningsprodukter av plantevernmidler som en kan anta har sammenlignbar biologisk aktivitet med morstoffet eller som har bestemte toksikologiske egenskaper som er uønskede og skadelige.
scenarier	For å representere ulike feltsituasjoner i beregningen av konsentrasjoner i vann benyttes et utvalg kombinasjoner av jordtyper, temperatur, og nedbør-regimer i simuleringer tatt fra ulike steder i Europa.
SFO	”Single First Order”. Nedbrytningskurve som følger 1. ordens kinetikk dvs. nedbrytningen er konstant og uavhengig av konsentrasjonen
simuleringsmodeller (hentet fra NOU 2004:2)	En generell definisjon på simuleringsmodeller kan være «simuleringsmodeller er <i>forenklinger</i> av virkeligheten, og de brukes til å simulere hvordan variabler man er interessert i utvikler seg under gitte eller endrede rammebetingelser». FOCUS modellene skal beregne konsentrasjoner av plantevernmidler (PEC-verdier) under ulike scenarier i vann.
sorpsjon	Binding til partikler. Et stoffs affinitet for partikler kan skyldes enten lipofilitet eller ladning. For nøytrale stoffer er oktanol-vann fordelingskoeffisienten (K_{ow}) viktig for graden av binding.
STEP	S urface water T ool for E xposure P redictions. Verktøy for trinnvis vurdering av eksponering i overflatevann
TER	«Toxicity Exposure Ratio» (TER) gir et uttrykk for risiko. TER defineres som forholdet mellom toksisitet og eksponering (Eks. EC_{50}/PEC). For plantevernmidler har EU definert grenseverdier for TER for ulike organismegrupper.
utlekking	Vertikaltransport av et plantevernmiddel i jord til grunnvann eller dreneringsvann. Dette er en transportvei som kan gi eksponering av akvatiske organismer eller konsentrasjoner av plvm i drikkevann.

1 Humantoksikologi

I den humantoksikologiske vurderingen tas det utgangspunkt i veiledningsdokumenter som benyttes som hjelpemiddel til vitenskapelig fastsettelse av ADI, AOEL og ARfD. Mattilsynet mottar dokumentasjon fra tilvirker på det enkelte plantevernmiddel samtidig som EU-rapporter eller andre utenlandske vurderinger benyttes dersom de foreligger. Det er aktuelt både for Mattilsynet og FG 2 i en del tilfeller å evaluere enkeltstudier. Dersom plantevernmidlet har vært oppe til vurdering i EFSA vil EFSA's risikovurdering med grenseverdier brukes og bare unntaksvis fravikes. Fravikelse vil være gjenstand for vurdering i hvert enkelt tilfelle.

1.1 METODER FOR FASTSETTELSE AV ADI, AOEL OG ARfD.

For fastsettelse av disse grenseverdiene benyttes en rekke godt etablerte testmetoder. Ut fra disse fastsettes en NOAEL-verdi, som så undergår en vurdering med hensyn på bruk av usikkerhetsfaktorer. Resultatet av dette blir en ADI, AOEL eller en ARfD-verdi

1.1.1 FAREKARAKTERISERING

- Beskrivelse av toksikologisk profil av stoffet.
- Identifisering av relevant kritisk effekt hos den mest relevante og/eller sensitive arten.
- Dose-responsvurdering, for eksempel identifisering av NOAEL, eventuelt LOAEL for de kritiske effektene.

Det er en alminnelig enighet om at det for de fleste toksikologiske endepunkt er en terskel for når effekter oppstår. For noen type effekter, som for eksempel direkte interaksjon med DNA, gjelder imidlertid ikke denne antagelsen. Dersom et stoff er gentoksisk *in vivo* og/eller kreftfremkallende, må det fra tilvirkers side foreslå en rimelig virkningsmekanisme som gjør det mulig å vurdere relevansen til menneske.

Dersom stoffet er kreftfremkallende, skal tilvirker foreslå virkningsmekanisme før det fastsettes grenseverdier for stoffet. Det vil generelt ikke være mulig å fastsette slike dersom stoffet er tydelig gentoksisk *in vivo* i pattedyr. For å sette grenseverdier for slike stoffer trenges det sterk vitenskapelig begrunnelse for at stoffet har et terskelnivå for når skade oppstår.

1.1.2 TESTMETODER

Generelt for alle testmetodene er vurderinger knyttet til valg av dosenivåer:

Utvelgelse av dosenivåer kan være basert på tidligere screeningstudier, toksikokinetiske og/eller metabolismestudier

- Minst tre dosenivåer
- Alltid kontrollgruppe
- Laveste nivå skal ikke gi effekter, mens høyeste nivå skal gi effekter (men ikke død)
- Skal kunne gi en dose-respons kurve

Ved valg av NOAEL-verdi skal det tas hensyn til følgende:

- Administrasjonsvei og forsøkets varighet,
- Om effekten(e) er skadelige eller ikke
- Relevans for mennesker
- Dose -respons kurven og forholdet mellom observert og reell NOAEL
- Toksikokinetikk
- Humane data
- Dokumentasjonens kvalitet

Generell link til mange av OECD retningslinjer i dette dokumentet (se link):

http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788;jsessionid=1vsfw36jhf50e.epsilon

1.1.2.1 Subkronisk toksisitet

1.1.2.1.1 28 dagers oralt toksisitetstudie (OECD 407, 2008)

Rotte foretrekkes som forsøksdyr. Minst 10 dyr (5 hanner og 5 hunner) bør undersøkes på hvert dosenivå. Rapporten bør inneholde resultater fra kliniske og funksjonelle undersøkelser, kroppsvekt, fôr- og vanninntak, hematologi og klinisk biokjemi, i tillegg til histopatologi.

1.1.2.1.2 Forsinket neurotoksisitet av organofosfater: 28 dagers repetert dose studie (OECD 419, 1995)

Minst 12 høner per dosegruppe. Teststoffet gis daglig oralt i 28 dager ved sonde eller gelatin kapsel. Alle hønene observeres daglig til 14 dager etter siste eksponering spesielt med hensyn på unormal adferd, ataxi og paralyse. Normalt benyttes seks høner per dosegruppe for biokjemiske analyser (3 høner undersøkes 24 timer etter siste eksponering og 3 høner undersøkes 48 timer etter siste eksponering). Seks høner per dosegruppe beholdes for 14 dagers observasjon etter at eksponeringen er avsluttet. Disse hønene undersøkes for histopatologiske endringer av nervevev.

1.1.2.1.3 Rotte eller mus, oral, 90 dagers (OECD 408, 1998)

Studiets varighet er vanligvis 90 dager og rotte blir ofte foretrukket som forsøksdyr, men mus er også vanlig. Minst 20 dyr må undersøkes (10 av hvert kjønn) ved hver testkonsentrasjon. Teststoff kan gis ved sondeforing, diett eller via drikkevann. Alle dyr skal veies en gang i uka og det skal registreres fôr og vannforbruk. Kliniske observasjoner utføres på alle dyr hver dag. Minimum en gang før eksponeringen starter og deretter en gang i uken må det utføres grundige kliniske observasjoner på alle dyr. Histopatologi, klinisk biokjemiske undersøkelser og undersøkelser av blodverdier utføres på slutten av studiet eller ved dødsfall.

1.1.2.1.4 Hund, oral, 90 dagers (OECD 409, 1998)

Minst 8 hunder (4 av hvert kjønn) må undersøkes for hver testkonsentrasjon. Teststoffet kan gis ved sondeforing, diett, i form av kapsler eller via drikkevann. Observasjonsperioden skal være minst 90 dager. Alle dyr skal veies en gang i uka og det skal registreres for- og vannforbruk. Kliniske observasjoner utføres på alle dyr hver dag. Minimum en gang før eksponeringen starter og deretter en gang i uken må det utføres grundige kliniske observasjoner på alle dyr. Histopatologi, klinisk biokjemiske undersøkelser og undersøkelser av blodverdier utføres på slutten av studiet eller ved dødsfall.

1.1.2.1.5 Gnager (hund), oral, 1 år (OECD 452, 2009, OECD 409, OECD 116, 2010)

OECD 452 er primært beregnet for gnagere, men kan også brukes for hund sammen med OECD 409 med modifikasjoner, som beskrevet i OECD 116 (OECD, 2010). Det er nå foreslått i EU at 90 dagers studie er tilstrekkelig som subkronisk test.

1.1.2.2 Hemolytisk anemi

Muller og medarbeidere publiserte en artikkel som omhandler hvordan man skal vurdere å fareklassifisere hemolytisk anemi observert i subkroniske dyrestudier (Muller et al., 2006).

1.1.2.3 Kombinerte kroniske - /karsinogenesestudier (OECD 453, 2009)

Studiene gir informasjon om mulige helsefarer etter gjentatt eksponering i en periode som dekker nesten hele livsløpet til forsøksdyret. Informasjon om toksiske effekter av stoffet, inkludert potensiell karsinogenese, identifikasjon av målorganer og mulighet for akkumulering av teststoffet. Studiene bør gi et estimat av NOAEL-nivået. Dette er derfor gjerne standardstudier for fastsettelse av ADI. Mål for disse studiene i henhold til testguideline er:

- Identifisering av neoplastiske svulster, deriblant ondartede svulster, og observasjon av tiden det tar før neoplastiske svulster oppstår.
- Identifisering av teststoffets kroniske toksisitet.
- Identifisering av målorgan.
- Karakterisering av dose-responsforhold.
- Identifisering av NOAEL (mest vanlig) (I USA kan det også være et utgangspunkt for etablering av Benchmark dose (BMD), noe som forutsetter mer enn 5 dosenivåer).
- Ekstrapolering av karsinogene effekter til humane lavdoseeksponeringsnivåer.
- Bestemmelse av kroniske toksiske effekter ved humane eksponeringsnivåer.
- Tilførsel av data for å teste hypoteser for virkningsmåter.

Studiedesign for disse studiene består av to parallelle faser, en kronisk som vanligvis varer 12 mnd og en fase for kreftutvikling som varer 24 mnd og som følger mye av det samme observasjonsmønsteret som for en subkronisk toksisitetstest. Det legges stor vekt på patologiske funn. For kroniske effekter er organvekt viktig å registrere og for begge faser er det viktig med histopatologisk undersøkelse av de viktigste kroppsvev. Det finnes et eget OECD veiledningsdokument for evaluering og tolking av kronisk toksisitet og kreftstudier (OECD 35/14, 2002).

1.1.2.4 Reproduksjonstoksitet (OECD 416, 2001, ECB/30/04, 2004)

Studiet skal gi grunnlag for fastsettelse av en NOAEL-verdi og en forståelse av negative effekter på reproduksjon, fødsel, amming, utvikling etter fødsel inkludert vekst og seksuell utvikling. Studiet går over to generasjoner og rotter blir benyttet som forsøksdyr. Teststoffet administreres daglig i forskjellige doser til ulike grupper hanner og hunner. Daglig dosering av F0 (foreldregenerasjonen) skal begynne når de er 5-9 uker gamle og eksponeringen fortsetter gjennom vekst, parring, svangerskap og fødsel av første generasjon avkom (F1 avkom fram til perioden for avvenning). Eksponeringen av F1 starter ved avvenningen og fortsetter fram til fødsel av andre generasjon, F2 avkom. For begge kjønn (F0 og F1) skal eksponeringen starte i minst 10 uker før parring, og fortsette gjennom hele parringsperioden. Hannene skal avlives og obduseres når de ikke lenger er nødvendige for reproduksjon. Gruppene bør være så store at minst 20 dyr blir drektige. Det er anbefalt oral administrasjon

ved sondeforing, diett eller via drikkevann. Resultater fra studiet inkluderer målinger av organvekt, spermie-parametere, østrussykluslengde, og undersøkelse av avkom, kliniske daglige observasjoner og autopsi/histopatologi. NOAEL verdier for både systemisk toksisitet og reproduksjonstoksisitet skal settes.

1.1.2.5 Teratologi (OECD 414, 2001)

Teststoffet blir tilført gravide dyr fra befruktning og til en dag før avlivning. Avlivning foretas så nær fødsel som mulig. Rotter og kaniner blir benyttet som forsøksdyr. Hver testgruppe og kontrollgruppe må inneholde minst 20 dyr. Testkonsentrasjonene administreres oralt via sondeforing. Resultater fra testen inkluderer: målinger (veiing) og kliniske daglige observasjoner. Rett før planlagt keisersnitt, avlives mordyra og livmor innhold og foster undersøkes. Hos foster evalueres vev- og skjelettforandringer og fostervekt. I studier hvor det ikke ses noen effekter bør ytterligere undersøkelse av absorpsjon og biotilgjengelighet vurderes utført. NOAEL verdier for både mortoksisitet og teratogene effekter skal settes.

1.1.2.6 Neurotoksikologiske studier (OECD 424, 1997 og OECD 426, 2007)

I OECD 424 karakteriseres stoffets potensial for neurotoksikologiske effekter hos voksne rotter. Teststoffet administreres oralt i diett, via drikkevann eller kapsler). Varigheten av eksponeringen kan være enten 28 dager, 90 dager subkronisk eller kronisk, 1 år eller lenger. Samme prosedyre kan også brukes for en akutt neurotoksikologisk studie. Resultater fra testen inkluderer målinger (veiing, føde-/vannforbruk), funksjonelle tester og daglige observasjoner (ophthalmologi, hematologi, klinisk biokjemi og histopatologi). Minst 5 dyr av hvert kjønn blir fylt med kontrastvæske *in situ* for detaljert neuropatologi på slutten av studiet. Funn evalueres etter følgende kriterier: omfang, forekomst, alvorlighet og samvariasjon mellom effekter på adferd og neuropatologiske effekter (neurokjemiske eller neurofysiologiske). Dette studiet kan alene eller i kombinasjon med andre studier gi informasjon som kan:

- Si om nervesystemet er permanent eller reversibelt påvirket av stoffet.
- Bidra til karakterisering av forandringer i nervesystemet forbundet med eksponeringen og til bedre forståelse av underliggende mekanisme.
- Bestemme forhold rundt dose- og respons for å estimere et NOAEL-nivå.

OECD 426 er utviklet for å kunne gi informasjon om effekter på nervesystemet etter gjentatt eksponering i fosterperioden og rett etter fødsel. Stoffet administreres oralt daglig til befruktete hunnrotter fra tidspunktet for befruktning og gjennom ammeperioden. Det er anbefalt å bruke totalt 20 kull på hvert dosenivå. Mødrene testes daglig for effekter. I tillegg til at de observeres grundig minst to ganger i løpet av graviditeten og to ganger i løpet av ammeperioden (minst 10 hanner per dosenivå). Avkom observeres også daglig, og det skal utføres kliniske neurotoksikologiske observasjoner av minst ett individ av hvert kjønn og kull. Observasjoner av neurologiske og adferdsmessige forstyrrelser foretas i perioden etter fødsel og som voksen. I denne perioden utføres også neuropatologiske undersøkelser og vekten av hjerner måles. Studierapporten må omfatte kroppsvekt, inntak av fôr og vann, detaljerte kliniske observasjoner, obduksjon, detaljert beskrivelse av adferd, antall dyr ved start og slutt og toksiske respons data i forhold til kjønn og dosenivå.

1.1.2.7 Toksikokinetiske studier (OECD 417, 2010)

Toksikokinetiske studier kan gi viktig bakgrunnsinformasjon om stoffets massebalanse, absorpsjon, biotilgjengelighet, vevsfordeling, akkumulering, metabolisme, utskillelse og grunnleggende toksikokinetiske parametere. Informasjonen fra denne typen studier gir informasjon som kan relatere konsentrasjon eller dose til observert toksisitet og kan gi bidrag til forståelse av mekanismen for toksisitet. Teststoffet som kan være enten umerket eller radioaktivt merket, administreres som regel oralt, men også andre inntaksveier kan være aktuelle. Det foretrekkes at det brukes to dosenivåer og at disse studiene utføres i samme art som flertallet av de andre studiene for teststoffet (normalt rotte). Vanligvis skal det være minst 4 dyr av hvert kjønn for hver dose. Den første beregningen av absorpsjon kan foretas ved bestemmelse av massebalanse, men videre undersøkelser etter for eksempel intravenøs eksponering og analyse av gallen kan være nødvendig. Biotilgjengelighet kan bestemmes ved sammenligning av plasma-/blodkinetikk etter henholdsvis oral og intravenøs eksponering. Prosentandel av stoffet i vev skal som et minimum måles ved slutten av studiet, men det kan også være nødvendig med noen målinger underveis. Metabolitter i konsentrasjoner større enn 5 % av dosen skal identifiseres. Utskilleleshastigheten av det angjeldende stoff til urin, avføring og gjennom lungene blir bestemt.

1.1.3 FASTSETTELSE AV USIKKERHETSFAKTOR

Usikkerhetsfaktorer skal ta hensyn til variasjon og usikkerhet. De brukes her for å overføre utvalgt NOAEL til grenseverdier. Stoffer som ikke er gentoksiske vurderes å ha en terskel for når de kan gi effekter i organismen. Ved bruk av slike faktorer må det tas hensyn til følgende:

100 er default verdi (inter-individuell variasjon x "interspecies" variasjon) og det er denne verdien som rutinemessig brukes for plantevernmidler. Det kan imidlertid være tilfeller hvor en må vurdere å øke usikkerhetsfaktoren, særlig i tilfeller med dårlig kvalitet på dokumentasjon og ved alvorlige effekter. Fram til i dag er det få eksempler på en reduksjon i usikkerheten. ECHA har publisert en veiledning om fastsettelse av usikkerhetsfaktorer som bør benyttes dersom "vanlig" standardpraksis skal fravikes (ECHA, 2010- se s.66, link):

http://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf.

1.1.3.1 Ekstrapolering mellom ulike arter

Default verdi=10. Brukes for å legge inn usikkerheten ved ekstrapolering fra dyreforsøk til mennesker. Dersom en har humane data (noe som er sjeldent), kan verdien på 10 kuttes ut eller reduseres. Det samme kan skje dersom en har toksikokinetiske eller toksikodynamiske data som tilsier mindre forskjeller mellom dyr og menneske. For noen stoffer finnes det modellerte fysiologisk baserte farmakokinetiske data, PBPK- («Physiologically Based Pharmacokinetic modelling», Balant L.P. & Gex-Fabry M.1990). Slike data bør inkluderes dersom de foreligger, men er bare tilgjengelig for et fåtall stoffer.

1.1.3.2 Inter-individuell variasjon

Default verdi=10. Tar hensyn til usikkerheten ved ekstrapolering mellom mennesker. Sensitiviteten kan variere mye mellom ulike individer. Dersom det foreligger toksikokinetiske eller toksikodynamiske data for stoffet, så kan disse brukes for å justere denne default verdien.

1.1.3.3 Eksponeringsvarighet

En ekstra faktor for forskjeller i eksponeringstid kan anvendes. Generelt vil en NOAEL bli lavere ved økende eksponeringstid og mer alvorlige effekter vil også kunne induseres. En

usikkerhetsfaktor for dose-respons forhold kan også inkluderes. Denne skal ta hensyn til doseintervallene og kurvens bratthet (slak eller bratt kurve kan være en usikkerhetsfaktor).

1.1.3.4 Alvorlighet av toksisitet

JMPR bruker en ekstra faktor dersom det er en alvorlig og irreversibel effekt (for eksempel fosterskader, kreft, reproduksjon), særlig gjelder dette dersom dose-respons kurven er ganske rettlinjet. Denne ekstra faktoren er som regel mellom 3 og 5.

1.1.3.5 Datamangler

Dersom dokumentasjonen er mangelfull, vil dette øke usikkerheten. Vanligvis vil da grenseverdien være tidsbegrenset og det skal benyttes en ekstra usikkerhetsfaktor (2 til 5) inntil den manglende dokumentasjon er fremskaffet.

1.1.3.6 LOAEL til NOAEL ekstrapolering

Dette gjelder i situasjoner med et kvalitativt godt datagrunnlag, men hvor NOAEL ikke kan bestemmes. Her må en også vurdere å bruke en ekstra usikkerhetsfaktor (2-3).

1.2 ADI

Det finnes ingen endelige retningslinje for å fastsette ADI. I to FAO/WHO JMPR veiledere (EHC 104, 1990, EHC 210, 1999) defineres ADI på følgende måte: "The daily dosage of a chemical which during an entire lifetime, appears to be without appreciable risk on the basis of all the facts known at the time. 'Without appreciable risk' is taken to mean the practical certainty that injury will not result even after a lifetime of exposure. The acceptable daily intake is expressed in milligrams of the chemical, as it appears in the food, per kilogram of body weight". På norsk har vi valgt følgende oversettelse: ADI er den mengden av et stoff, uttrykt i forhold til kroppsvekt (mg/kg kroppsvekt) som kan konsumeres daglig i mat og drikkevann, uten skadelig helseeffekt. Det tas også hensyn til følsomme grupper (f.eks barn og fostre). Alle studier som er utført over lengre tid kan være aktuelle for bestemmelse av ADI men det som er regnet for å være standardstudier for fastsettelse av denne grenseverdien er kombinerte kroniske- /karsinogenese-studier (se kap 1.1.2.3).

1.3 AOEL

I denne beskrivelsen tas det utgangspunkt i et EU-dokument (SANCO 7531, revisjon 10, 2006, link:

http://ec.europa.eu/food/plant/protection/resources/7531_rev_10.pdf

1.3.1 DEFINISJON AV AOEL

AOEL (Acceptable Operator Exposure Levels) defineres som maksimum mengde virksomt stoff som brukeren kan utsettes for uten at skadelige helseeffekter oppstår i løpet av en periode på dager, uker eller måneder. Denne mengden uttrykkes som milligram kjemikalie per kilogram kroppsvekt hos bruker. AOEL er en helsebasert grenseverdi for eksponering og etableres med grunnlag i toksikologiske egenskaper til det virksomme stoffet. AOEL baseres på den høyeste mengden stoff som ikke gir noen skadelige effekter i tester utført med den mest relevante dyrearten (eller mennesker dersom data er tilgjengelig). Siden de fleste dyrestudier bygger på

oral eksponering, mens eksponeringen av plantevernmidler for mennesker skjer dermalt eller ved inhalasjon er det nødvendig å gjøre en ekstrapolering for å omdanne ytre dose fra en eksponeringsmåte til en annen ved at man tar hensyn til forskjeller i metabolisme og kinetikk. AOEL relateres til den indre/absorberte dosen som er tilgjengelig for systemisk fordeling fra enhver opptaksvei og uttrykkes som indre konsentrasjon (mg/kg kroppsvekt/dag).

1.3.2 ORAL ABSORPSJONSGRAD:

Ved bestemmelse av systemisk AOEL, brukes i praksis som oftest NOAEL fra orale forsøk. Da er det nødvendig å korrigere for absorpsjonsgraden for stoffer som ikke tas opp fullstendig ved oral tilførsel (< 80 %).

Absorpsjonsgraden: kan bestemmes fra eliminasjon i urinen i tillegg til eventuell utskillelse i galle og rester i organer. Høy utskillelse i urinen tilsier høy absorpsjon (ikke nødvendig med gallekanylering). Dersom kritisk effekt ikke er sett i lever, er absorpsjonsgrad lik post-hepatisk absorpsjon, d.v.s mengden i galle tas ikke med.

Når stoffet er utskilt både i urinen og avføring og det ikke foreligger forsøk med gallekanylering kan følgende tilnærming benyttes som bevis for høy absorpsjon:

- Metabolittene i urinen og avføringen er identiske og kun lave mengder morstoff blir funnet i avføringen.
- Mesteparten av radioaktiviteten i avføringen blir målt relativt sent (48-72 timer) i forhold til i urin og også med hensyn til normal passering i magetarmkanalen

1.3.3 BRUK AV STUDIER VED FASTSETTELSE AV AOEL

Dersom det er flere enn en toksisk effekt, vil normalt den effekten med lavest NOAEL brukes som relevant kritisk effekt til fastsettelse av AOEL. I tilfeller hvor det observeres en svært alvorlig effekt med høyere NOAEL kan en benytte en høyere usikkerhetsfaktor.

Følgende OECD retningslinjer er relevante for AOEL-fastsettelse for yrkesbrukere (antatt ca 3 mnd sprøyting i året):

- Akutt nevrotoksisitet (rotte), sondeforing, OECD 424.
- Gjentatte doser, nevrotoksisitet (høner), diett, OECD 419.
- Subakutte/subkroniske forøk i rotte, mus eller hund opptil 90 dager, diett, OECD 407, 408 og 409.
- Reproduksjon, multigenerasjonsforsøk (rotte), diett, OECD 416.
- Utvikling (rotte, kanin), sonde eller kapsel, OECD 414 og OECD 426 (neurotoksikologi).
- Langtidforsøk kan også benyttes dersom eksponering er av en slik karakter (for eksempel AOEL for veksthus-bruk), OECD 452, 453.
- Toksikokinetiske studier (OECD 417) kan gi viktig bakgrunnsinformasjon om stoffets massebalanse, absorpsjon, biotilgjengelighet, vevsfordeling, akkumulering, metabolisme, utskillelse og grunnleggende toksikokinetiske parametere.

1.3.4 FASTSETTELSE AV USIKKERHETSFAKTOR

Det henvises til en generell beskrivelse av usikkerhetsfaktorer under kap. 1.1.3.

Ekstrapolering ved forskjellige eksponeringsveier:

- Brukere eksponeres hovedsakelig gjennom hudkontakt og ved inhalasjon mens AOEL som regel kommer fra forsøk med oral eksponeringsvei.
- Prinsippet for en slik ekstrapolering er da å omdanne den ytre dosen ved én eksponeringsvei til en ”indre” (systemisk) dose ved å ta hensyn til forskjeller i metabolisme og kinetikk.

Slik ekstrapolering gjelder kun for systemiske effekter og ikke for lokale effekter

1.4 ARfD - AKUTT REFERANSEDOSE

ARfD fastsettes for å vurdere helserisikoen etter en enkelt eksponering eller gjentatt eksponering over korte perioder. I Norge brukes et «draft» veiledningsdokument fra EU for å bestemme ARfD (draft, 7199/VI/99 rev.6 23/02/2011). OECD har utviklet et nytt veiledningsdokument (OECD 124, 2010), men dette er foreløpig ikke tatt i bruk i Norge.

Det er antatt at daglig eksponering for plantevernmidler gjennom et helt liv ikke vil være skadelig dersom ADI ikke overskrides. Dette betyr også at inntaket en enkelt dag kan overskride ADI uten at helserisikoen øker, men for akutt giftige forbindelser kan overskridelser av ADI selv i korte perioder føre til en reell risiko for forgiftning. Det blir anbefalt å bruke en trinnvis metode for fastsetting av ARfD.

1.4.1 TRINNVIS METODE FOR FASTSETTELSE AV ARfD

- Evaluering av toksikologisk profil.
 - Følgende forhold gjør at det ikke er nødvendig å fastsette ARfD:
 - Eksponeringsdoser opp til 500 mg/kg kroppsvekt/dag gir ingen akutte effekter.
 - Eksponeringsdoser opp til 1000 mg/kg kroppsvekt/dag gir ingen dødelighet.
- Selv om de to kriteriene ovenfor har vært oppfylt, har teratologistudier vært brukt til å fastsette ARfD da det kan oppstå akutte effekter av fosterskadelige stoffer etter eksponering i følsomme stadier under fosterutviklingen.
- Dersom det etter kriteriene nevnt ovenfor ikke er nødvendig å bestemme ARfD, må dette valget begrunnes.
- Dersom det er nødvendig å bestemme ARfD, gjennomføres følgende:
 - Relevant uønsket effekt som kan forårsakes av en enkel eksponering for et stoff, identifiseres med bakgrunn i relevante studier.
 - NOAEL identifiseres for det mest relevante endepunkt i den mest sensitive arten og brukes ved beregning av ARfD.
 - Hensiktsmessige usikkerhetsfaktorer brukes ved bestemmelse av ARfD
- Noen viktige punkter i forbindelse med fastsettelse av ARfD:

- Dersom NOAEL fra de mest relevante endepunktene ikke er bestemt etter akutt eksponering, kan det brukes et endepunkt fra toksisitetstudie med flere gjentatte doser. Dette er en konservativ tilnærming og må omtales i begrunnelsen.
- Dersom en akutt inntaksberegning overskrider en slik konservativt basert ARfD, kan det være nødvendig med en ”raffinering” av en slik NOAEL for å gjøre den mer realistisk (for eksempel ved en enkeltdose studie).
- Dersom laveste NOAEL verdier fra de mest relevante endepunkter for akutt, korttids og langtidsstudier er i samme størrelsesorden, kan ADI brukes som et risikoestimat for akutt inntak.
- Dersom ARfD er utledet fra samme studie som ADI, vil en enkel eksponering som overstiger ADI utgjøre en helseisiko.
- Dersom det blir tydelig at den tidligere utledede ADI verdien er høyere enn ARfD, må den toksikologiske profilen til stoffet revurderes og referanseverdien bringes i overensstemmelse med revidert toksikologisk profil.

1.4.2 AKTUELLE STUDIER

De mest relevante studiene er korttidsstudier (28 eller 90 dager) og reproduksjonsstudier (se nedenfor). Det er ikke noe generelt krav om akutte neurotoksikologiske studier for plantevernmidler, men når data fra slike studier finnes, er de ofte mest relevante.

1.4.2.1 Toksikokinetiske studier (OECD 417, 2010/EHC 57, 1986)

Toksikokinetiske studier kan gi viktig bakgrunnsinformasjon om oral absorpsjon, distribusjon, akkumulering, metabolisme og utskillelse av et stoff. Derfor vil disse bakgrunnsdataene (for eksempel plasma konsentrasjoner, oralt opptak og data for bioakkumulering) være viktige for begrunnelsen for hvorvidt det er grunn til å være bekymret for et eventuelt akutt inntak av en eller få doser av stoffet.

1.4.2.2 Akutte orale studier (OECD 401, 1987)

Dette er enkeltdosestudier som er designet for å identifisere død eller alvorlige tegn på toksisitet med hovedvekt på klassifisering og merking. Generelt vil disse studiene ha begrenset overføringsverdi i forhold til en vurdering av mulige målorgan. De kan derfor være vanskelig å bruke til å bestemme NOAEL-verdier.

1.4.2.3 Subakutte studier

Dette er studier som bruker doser over kortere perioder som 14 til 28 dager og som har som mål å identifisere spesielt en maksimumsdose, men også noen ganger en NOAEL. Det er vanlig å nytte få dyr og store doseintervall. Disse studiene kan imidlertid være godt egnet for å fastsette ARfD.

1.4.2.4 Subkroniske studier

To arter (rotte og hund) testes vanligvis etter repeterende dosering enten ved sonde eller diett. Studiets varighet er 90 dager. Histopatologi, klinisk kjemiske undersøkelser og undersøkelser av blodverdier utføres. Dette er svært relevante endepunkt, men for å fremkalle effekter må det i en del tilfeller mange eksponeringer til. Studiene brukes ofte til fastsettelse av ARfD, men er ikke helt tilpasset dette formålet. Denne type studier kan brukes dersom det ikke er påvist forskjell mellom akutte og subkroniske effekter eller når det ikke foreligger akutte data.

1.4.2.5 Gentoksiske studier (OECD 474, 1997)

In vitro-tester er ikke godt egnet til fastsettelse av ARfD men enkelte *in vivo*-tester med bare en høy dose (for eksempel mikrokjernestudier), kan være relevante. Hvis et slikt endepunkt har blitt bestemt med en NOAEL-verdi, kan dette være nyttig ved fastsettelse av ARfD.

1.4.2.6 Langtids - /karsinogenesestudier

Dette er gjerne standardstudier for fastsettelse av ADI og kan brukes for fastsettelse av ARfD dersom det kan sannsynliggjøres at det ikke er noen forskjell mellom akutte, subkroniske og kroniske effekter. Selv om en ARfD rutinemessig er basert på en relevant NOAEL fra fortrinnsvis kort-tidsstudier, kan det av og til være mer hensiktsmessig å bruke en høyere NOAEL fra et kronisk studium, særlig i tilfeller hvor det er stor forskjell mellom dosenivåene.

1.4.2.7 Flergenerasjonstudier

Noen effekter kan være forårsaket av en enkelt dose i en kritisk/følsom periode for dyrearten som er brukt. Dette kan gjelde både avkom og gravide eller ammende mordyr. Dette er derfor eneste type standard studium som undersøker bevis for økt følsomhet i denne sub-gruppen og dette kan derfor brukes til fastsettelse av ARfD.

1.4.2.8 Utvikling/teratologi

I denne type studier brukes sondeforing i 10 til 15 dager under graviditet. Hovedhensikten er å undersøke fosterskadelige effekter. Gitt den relativt korte doseringsperioden, kan enhver effekt være relevant for bestemmelse av ARfD, særlig dersom endepunkter innen utviklingstoksikologi er av størst betydning.

1.4.2.9 Neurotoksikologiske studier

En del plantevernmidler har spesifikke neurotoksikologiske egenskaper som kan gi adferdsforandringer eller spesifikke neuropatologiske skader. Hvis dette er kjente effekter, vil slike studier trolig være tilgjengelig.

1.5 AKUTT AOEL

EFSAs PPR panel foreslår en ny referanseverdi, AAOEL, se side 2 i [link](http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1501.pdf) <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1501.pdf> (EFSA, 2010). Dette vil gjelde for plantevernmidler med høy akutt toksisitet. Den nye AAOEL grenseverdien tilsvarer ARfD som gjelder for diett risikovurderinger (kap 1.4). Det pekes i denne publikasjonen på flere svakheter ved dagens risikovurderinger for både de som sprøyter, tilskuere og de som skal inn å arbeide på feltet etter sprøyting av akutt giftige plantevernmidler.

1.6 GENTOKSISKE STUDIER

Både OECD og EFSA beskriver en trinnvis prosedyre, hvor utvelgelse av "higher tier" tester avhenger av en tolking av resultatet på hvert trinn (EFSA, 2011), se [link](http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2379.pdf): <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2379.pdf>. I OECD rapporten beskrives prinsipper og styrker/svakheter ved testene noe som også er tatt inn i metodedokumentet (OECD, 2008). Generelt er det viktig at det ikke brukes for høye doser i disse testene, da dette kan gi uheldige utslag som for eksempel falske positive resultat.

Studiene brukes til:

- Bestemmelse av gentoksisk potensiale
- Tidlig identifikasjon av gentoksiske karsinogener
- Undersøkelse av mulig virkningsmekanisme for karsinogener

1.6.1 *IN VITRO* STUDIER

In vitro tester for gentoksisitet skal alltid utføres. Testene er forholdsvis rimelige og enkle å utføre, og kan gjøres uten bruk av forsøksdyr. *In vitro* testene krever at det tilsettes metabolske aktiveringsenzymmer for å etterligne metabolsk aktivitet hos pattedyr, som regel S9 (se beskrivelse under definisjoner og begreper). Slike studier gir en indikasjon på gentoksisk potensiale, og danner grunnlag for vurdering av hvilke typer *in vivo* studier som bør utføres. Aktuelle OECD Test Guidelines er:

1.6.1.1 *Punktmutasjoner i bakterier (Ames test) (OECD 471, 1971)*

I denne testen kan en bruke ulike stammer *Salmonella typhimurium* og/eller *E.coli* bakterier for å påvise evne til induksjon av punktmutasjoner. Ames test med *Salmonella* bakterier er et klassisk eksempel på en slik test. Testen brukes som en "screening" test fordi den er rask, billig og relativt lett å utføre. Prinsippet for testen er at mutagene stoffer kan framkalle mutasjoner hos bakteriestammer som har mistet evne til å syntetisere essensielle aminosyrer. Bakteriene er konstruert slik at denne evnen kan gjenskapes ved en enkel punktmutasjon. Dette kartlegges ved å registrere antall bakteriekolonier som vokser opp på petriskåler i et seleksjonsmedium som mangler en essensiell aminosyre. Mange kjemikalier som er positive i denne testen viser også mutagen aktivitet i andre tester som for eksempel i mammalske celler. Det finnes imidlertid eksempler på gentoksiske stoffer som ikke oppdages i denne testen. Dette kan skyldes at endepunktet er svært spesifikt da et spesielt kodon må muteres. Andre faktorer kan være forskjell i metabolsk aktivering eller bio-tilgjengelighet.

1.6.1.2 *Punktmutasjoner i pattedyrceller (OECD 476, 1997)*

Aktuelle cellelinjer er L5178Y muselymfomceller, CHO, AS52 og V79 cellelinjer fra kinesisk hamster og TK6 humane umodne lymfobaster. I disse cellelinjene er de mest vanlig målte genetiske endepunktene mutasjoner i thymidin kinase (TK), hypoksantin-guanin fosforibosyl transferase (HPRT), og en transgen xantiguanin fosforibosyl transferase (XPRT). TK, HPRT og XPRT mutasjonstester registrerer ulike typer genetiske skader. Celler i suspensjon eller monolag eksponeres for minst fire konsentrasjoner av test-substansen, som regel i tre til seks timer. Cytotoksisitet bestemmes ved å måle kloningseffektivitet eller total vekst av cellene etter eksponering. Behandlede kulturer dyrkes i en tilstrekkelig lang periode til å registrere antall muterte celler. Mutasjoner selekteres for ved dyrking i et medium inneholdende trifluorotymidin (for *Tk* assay) eller 6-tioguanin (for *Hprt* assay). Celler som muteres i *Tk* eller *Hprt* genet er i stand til å vokse ved tilstedeværelse av seleksjonsmiddel, mens ikke-muterte celler ikke er i stand til å dele seg. Etter en passende inkuberingsperiode telles antall kolonier og mutasjonsfrekvens og kloningseffektivitet/vekst bestemmes.

1.6.1.3 *Kromosomaberrasjoner (OECD 473, 1997)*

Hensikten med testen er å identifisere stoffer som kan forårsake strukturelle kromosomforandringer i somatiske pattedyrceller. Testen anvender kulturer av etablerte cellelinjer, cellestammer eller primære cellekulturer. Cellekulturene eksponeres for teststoffet med eller uten ekstern metabolsk aktivering. Eksponeringstid er omtrent 1,5 x normal

cellesyklus-lengde. Minst tre konsentrasjoner av teststoffet skal brukes. Ved hver konsentrasjon skal det brukes duplikate kulturer. Ved visse tidspunkter behandles cellene med en metafasehemmende forbindelse. Metafasecellene farges og analyseres mikroskopisk for kromosomforandringer. Testen stiller krav til erfaring når det gjelder vurdering av endring i kromosom-strukturer.

1.6.1.4 In vitro mikrokjernetest (OECD 487, 1997)

Denne testen var ny i 2010 og er nå en del av EFSA's test strategi (EFSA, 2011). I OECDs retningslinjer anses testen for å være likeverdig med *in vitro* testen for kromosomforstyrrelser (OECD 473), selv om de underliggende mekanismene er ulike. I mikrokjernetesten brukes humane lymfocytter eller celler fra gnagere. Mikrokjerner dannes fra kromosomfragmenter eller hele kromosomer som ikke er i stand til å forflytte seg til celle-polene i løpet av anafasen i celledelingen. Metoden brukes til å påvise klastogene og aneugene forbindelser. Aneugene stoffer inducerer aneuploidi, dvs celler med unormale antall kromosomer, og disse kan være vanskelige å oppdage i kromosomaberrasjonstesten (OECD 473). Etter eksponering for testsubstans dyrkes cellene for at skader i spindelapparat eller kromosomer skal føre til dannelse av mikrokjerner. For at aneuploidi skal oppstå er det viktig med eksponering i løpet av celledelingen. Ideelt sett skal mikrokjerner bare registreres i celler som har vært eksponert gjennom hele mitosen. Dette oppnås ved at bare celler med to cellekjerner registreres etter å ha blitt behandlet med cytochalasin B, en hemmer av aktin-polymerisering. Cytochalasin B hindrer at cellen deler seg etter mitosen, noe som gir celler med to cellekjerner. Dersom Cytochalasin B ikke brukes er det viktig å vise at cellene har gått gjennom celledeling etter å ha blitt eksponert.

1.6.2 IN VIVO STUDIER I SOMATISKE CELLER

I disse testene inkluderes prosesser som DNA reparasjon, kontrollgener for cellesyklus og toksikokinetiske faktorer, slik at resultatene antas å ha en større overføringsverdi til mennesker.

Dersom testsubstansen ikke blir funnet å inducere kromosomaberrasjoner *in vitro*, må det utføres minst en *in vivo* undersøkelse. Hvis testsubstansen heller ikke gir utslag i *in vivo* forsøket anses dette å gi tilstrekkelig sikkerhet til å anse stoffet som ikke-gentoksisk. Dersom andre stoff med strukturellighet med teststoffet tidligere har gitt kromosomskader i en *in vitro* studie, kan dette imidlertid få betydning for vurderingen. I så fall må det vurderes i hvert enkelt tilfelle om det skal utføres ytterligere *in vivo* studier som bedre dekker det relevante endepunktet i *in vitro* studiet.

Dersom resultat fra *in vitro* kromosomaberrasjonstest eller mikrokjernetest er positivt må det utføres en *in vivo* test for klastogene effekter, metafase analyse av beinmarg fra gnager (OECD 486), mikrokjernetest hos gnager (OECD 474) eller Comet test (se 1.7.2.2). Dersom *in vitro* mikrokjerne-testen gir utslag bør det utføres et *in vivo* mikrokjerne studie, og tilsvarende for klastogene effekter. Det må tas i betraktning at de underliggende mekanismer for induksjon av mikrokjerner og kromosomaberrasjoner er forskjellige, og at testene derfor nødvendigvis ikke er komplementære.

Dersom *in vitro* gen mutasjonstestene (OECD 471 eller 476) gir utslag, så bør *in vivo* testen for DNA reparasjoner (OECD 486) utføres.

Når *in vivo* studier utføres bør det benyttes relevante eksponeringsveier (diett, drikkevann, inhalasjon, påføring på hud). Andre eksponeringsveier som for eksempel intraperitoneal injeksjon skal begrunnes (Annex 2 til 91414/EEC)

1.6.2.1 Mikrokjernetest i pattedyrceller (gnager, OECD 474, 1997)

På grunn av at testen er relativ enkel å utføre og er vist å være sensitiv for flere klastogene stoffer, så har denne testen blitt den mest vanlige *in vivo* testen. Testen brukes for å identifisere stoffer som kan skade kromosomer eller spindelapparat i benmargceller eller i perifere røde blodceller. Økning i frekvens av røde blodceller med mikrokjerner er brukt som indikasjon på kromosomskader. Dyrene eksponeres vanligvis via mage-sonde eller ved intraperitoneal injeksjon. Grupper av behandlede dyr og kontrollgruppe må ha minst 5 dyr per kjønn. Disse eksponeres for en enkeldose eller to eller flere doser fordelt over en viss periode. Dosene skal ikke overskride 2000 mg/kg/kroppsvekt/dag for behandling opp til 14 d, og ikke over 1000 mg/kg/kroppsvekt/dag for behandling lenger enn 14 d. Selv om testen antas å være sensitiv og er mye brukt, så har den også begrensninger. Det finnes stoffer (for eksempel N-hydroksymetylakrylamid) som ikke gir mikrokjernesker i røde blodceller selv om de er kjent for å gi kromosomskader i kjønnseller. Selv om testen ofte angis å kunne brukes til å påvise både klastogene og aneugene effekter, så er det viktig å være klar over at dette først og fremst er en test for aneugene effekter, og at ikke alle klastogene forbindelser vil gi utslag.

1.6.2.2 Comet assay (Tice et al., 2000; Hartmann et al., 2003; Burlinson et al., 2007)

Testen kalles også: Enkeltcelle gel-elektroforese test (SCGE). Testen er en rask og følsom metode til å påvise DNA-skader på cellenivå. Testen kombinerer biokjemiske teknikker for å oppdage DNA enkelttrådbruddskader med cytogenetiske effekter. I EU er Comet-testen anbefalt brukt selv om det enda ikke foreligger en OECD-protokoll. Testen er også anbefalt av en ekspertgruppe i EFSA. Siden OECD-godkjent retningslinje ikke foreligger, henviser ekspertgruppen til en publikasjon av Kirkland & Speit (2008) som viser at testen er bedre egnet enn DNA-reparasjonstesten til en del formål. Det finnes flere nettsider som omtaler testen, blant annet denne linken: <http://cometassay.com/>.

Testen kan kombineres med andre metoder som for eksempel FISH ("Fluorescence in situ hybridisation") som brukes til å lokalisere DNA-sekvenser i kromosomene. En kombinasjon av disse to teknikkene (Comet-FISH) kan brukes til å lokalisere gen-spesifikke skader.

1.6.2.3 Kromosomaberrasjoner i beinmargceller hos pattedyr (vanligvis gnagere, OECD 475, 1997)

Denne testen har flere likheter med mikrokjernetesten når det gjelder eksponering. Etter eksponering behandles dyrene med et metastase-blokkerende stoff (for eksempel kolchicin). Preparering og farging av kromosomer fra benmargceller foretas, og metafase celler analyseres for kromosomforandringer. En fordel med denne testen sammenlignet med mikrokjernetesten er at her kan kromosomforandringene beskrives og klassifiseres, noe som kan gi informasjon om underliggende mekanismer. Selv om bruk av beinmargceller er mest vanlig i denne testen, kan den utvides til å gjelde andre celler som for eksempel kjønnseller. Imidlertid er testen mer tidkrevende enn mikrokjernetesten, og den krever trent personell.

1.6.2.4 Museflekktest (OECD 484, 1986)

Denne testen kan påvise somatiske mutasjoner i fosterceller etter at teststoffet har passert placenta-barrieren. Målcellene hos musefoster er umodne melaninceller og målgenene er de som regulerer pigmenteringen av pelsen. Mutasjoner i disse cellene resulterer i flekker i pelsen. Tre til fire uker etter fødsel registreres flekkforandringer. Antall flekker sammenlignes

med historisk kontroll. Testen kan detektere både genmutasjoner og kromosomaberrasjoner. Den er lett å utføre og krever ikke spesialkompetanse. Endepunktet kan observeres visuelt. Testen kan også gi informasjon om mulig reproduksjonstoksisitet eller teratologisk effekt. Testen krever imidlertid et stort antall dyr (50 kull som vanligvis er nok til å gi ca. 300 F1 dyr per gruppe (vanligvis to dosenivåer). Testen er derfor ikke så vanlig lenger.

1.6.2.5 DNA reparasjonstest (UDS test) med pattedyrceller (OECD 486, 1997)

Hensikten med testen er å identifisere stoffer som inducerer DNA reparasjonsenzymmer. Det antas at reparasjonsenzymmer dannes som følge av induerte DNA skader. Testen baserer seg vanligvis på å måle DNA syntese ved hjelp av autoradiografi etter at tritium-merket tymidin (3H-TdR) er inkorporert i DNA. Ofte brukes leverceller fra rotter da det vanligvis er få av disse som er i S-fase, og det derfor vil være lettere å oppdage en økning i inkorporert 3H-TdR som skyldes DNA reparasjon. Lever er også det første organet som metaboliserer kjemikalier etter oral administrasjon (first – pass metabolisme). Det bør være minst tre dyr per gruppe og to dosenivåer. Leverceller fra behandlede dyr prepareres 12-16 timer etter dosering. Etter autoradiografi blir inkorporert 3H-TdR bestemt i 100 celler fra hvert dyr og fra minst to ulike preparat. Testen er følsom siden den dekker hele genomet. Det er også utviklet en UDS test med spermatocytter slik at en også kan fange opp stoffer som kan være kjønnsellespesifikke. Imidlertid sier ikke omfanget av DNA syntese noe om kvaliteten på DNA reparasjonen eller type skader.

1.6.3 IN VIVO STUDIER I KJØNNSCELLER

Dersom en test-forbindelse gir utslag i somatiske *in vivo* studier kan det være aktuelt å utføre test på kjønnseller. Imidlertid vil det for de fleste funn i somatiske *in vivo* studier ikke være nødvendig med ytterligere tester, fordi test-substansen da må anses som et mulig kjønnselle-mutagent stoff. Dette må vurderes for hvert enkelt stoff der det tas hensyn til toksikokinetikk (og da særlig til en vurdering av sannsynlighet for at stoffet kan krysse gonade-blod barrieren), bruk og forventet eksponering. Det må også vurderes hvilke typer mutasjoner som er observert, for eksempel om det er snakk om forandringer i gener, enkeltkromosomer eller strukturelle kromosomforandringer. Det kan da være aktuelt å undersøke hvorvidt det forekommer en interaksjon med DNA (OECD 478, 1984), om det eksisterer et potensiale for induksjon av arvelige effekter, og om det er mulig å foreta en kvantitativ vurdering av slike effekter, EU 544/2011.

1.7 DERMAL ABSORPSJON

Metoder for å måle opptak gjennom huden kan deles inn i to kategorier: *in vivo* og *in vitro*. Opptak gjennom huden er spesielt viktig som parameter til modeller for beregning av yrkesmessig eksponering. Studiene gir også informasjon om usikkerhetsfaktorer ved ekstrapolering fra orale studier til dermal eksponering. Det finnes et OECD veiledningsdokument som beskriver hvor egnet hver enkelt av de to metodene (*in vivo* og *in vitro*) er for å vurdere hudopptaket (OECD 28, 2004).

Mattilsynet får i en del tilfeller dermale studier utført på ulike preparat av allerede godkjente virksomme stoff. Type formuleringsstoff og sammensetning kan påvirke den dermale absorpsjonen. Mattilsynet må da foreta en vurdering av hvorvidt den dermal absorpsjonen blir påvirket av formuleringstype.

1.7.1 *IN VIVO* (OECD 427, 2004)

Rotte er det vanligste testdyret, men hårløse stammer/arter kan ha hudopptak som ligner mer på opptaket hos mennesker og kan derfor med fordel brukes. Teststoffet, helst radioaktivt merket, tilsettes bar hud i en spesifisert testperiode relatert til mulig human eksponering (vanligvis 6 eller 24 timer). Stoffet tilsettes i en eller flere adekvate doser og relevant formulering. Det bør være minimum fire dyr av hvert kjønn. Dyrene må observeres for tegn på toksisitet gjennom hele studiet. Studiet må inkludere innsamling av ekskrementer. I tillegg må dyret avlives ved studiets slutt og mengde stoff prøvetas fra hud, kropp, blod og ekskrementer. Hudopptaket uttrykkes gjerne som prosent av dose absorbert per tidsenhet eller som absorpsjonsrate per arealenhet hud ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$). Ulempen ved bruk av levende dyr til den type studier, er at det er nødvendig med radioaktivt merket virksomt stoff og at det kan være veldig stor forskjell mellom hudopptak hos rotte og menneske. Generelt er dyrehud mer permeabel enn menneskehud.

1.7.2 *IN VITRO* (OECD 428, 2004)

Ikke egnet for alle situasjoner og stoffer. Metoden er spesielt egnet for en første kvalitativ vurdering av hudopptak. En begrensning i metoden kan for eksempel være at metoden ikke har naturlig blodgjennomstrømning som er i kontakt med huden. En fordel ved denne metoden fremfor *in vivo* metoden er at hud fra menneske kan brukes. Studiet utføres i et tokammer system. Det kan være både gjennomstrømning eller statiske forhold. Huden kan være fra menneske, men for eksempel gris kan også brukes. Huden bør helst være levende, men dette er ikke noe krav. Normalt brukes det testkonsentrasjoner som dekker realistisk eksponering. Temperaturen må holdes konstant. Normalt er det 24 timers eksponering og absorpsjonen måles ved analyse av mottaker væsken og fordelingen av teststoffet i testsystemet.

1.8 MODELLER FOR BEREGNING AV YRKESEKSPONERING VED BRUK AV PLANTEVERN MIDLER

1.8.1 STATUS BRUKEREKSPONERING I EU

I EU er det nå hovedsakelig to modeller som benyttes til vurdering av brukereksposering i godkjenningsarbeidet. Dette er den engelske "the UK Predictive operator exposure modell" (UKPoem) og den tyske "German modell (BBA 1992)" (Tysk modell). I tillegg brukes Europoem II, for å beregne eksponeringen av «bystanders» og arbeidere, se link: <http://www.enduser.co.uk/europoem/>

EUROPOEM II er en eksponeringsmodell for beregning av plantevernmiddelkonsentrasjoner, både dermalt og ved inhalasjon. Modellen er utviklet av EU kommisjonen. UKPoem er resultat av samarbeid mellom engelske myndigheter og industrien, mens den tyske modellen er en ren industrimodell. Disse modellene er ikke offisielle modeller i EU. Softwaren til begge modellene er publisert på engelske pesticidmyndigheters hjemmesider, med noen modifiseringer fra de opprinnelige modellene, se link: <http://www.pesticides.gov.uk/guidance/industries/pesticides/topics/pesticide-approvals/pesticides-registration/data-requirements-handbook/toxicity-working-documents>

UKPoem (for granulater og pulverformuleringer er mixing- og loadingdata hentet fra Tysk modell (m/75 percentil))

Tysk modell - m/75 percentil

Tysk modell - m/geometriske snittverdier

EUROPOEM 2 –«bystanders» og arbeidere.

1.8.2 KORT OM MODELLENE

Både UKPoem og Tysk modell foreligger på form av et enkelt regneark der man legger inn verdier for konsentrasjon virksomt stoff, formuleringstype, dose, sprøytemetode og dermal absorpsjon. Hvis det finnes realistiske verdier for dermal absorpsjon brukes disse i modellene, alternativt brukes defaultverdier (SANCO/222/2000, 2000, s. 7, link: http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/guidance/wrkd20_rev_en.pdf).

Defaultverdier for totalt sprøyteareal, sprøytetid og kroppsvekt til bruker er noe forskjellige i de ulike modellene, men med unntak av sprøytetid i Tysk modell, som her ikke er en egen parameter, kan alle verdier endres (ved i noen tilfeller å oppheve beskyttelse av cellen). Når det gjelder beskyttelsesnivå og verneutstyr er det store forskjeller mellom modellene, inkludert antatt penetrering gjennom hansker og arbeidsklær. I UKPoem er det for eksempel for flytende formuleringer under utblanding og fylling kun mulig å velge hansker som verneutstyr (inhalasjonseksposering ansees som minimal), og overtrekksdress er kun mulig å velge ved sprøyting med håndholdt utstyr. Med UKPoem kan man også vurdere eksponeringen ved ulik størrelse av emballasje (flytende formuleringer) og det er større differensiering på type sprøyteutstyr.

1.8.3 BRUK AV MODELLENE

I EU er det foreslått en trinnvis prosedyre for risikovurdering der en begynner med ”worst case” og fortsetter med mer raffinerte beregnings metoder dersom det er overskridelser av AOEL på de enkelte trinn (SANCO/222/2000, 2000, link over (fig 2 s.12 i dokumentet)).

Ved vurdering av virksomme stoffer i plantevernmidler krever EU at eksponeringen må være lavere enn AOEL, uavhengig av de iboende egenskapene til stoffet (EU 546/2011). Dersom modellberegninger viser uakseptabel høy eksponering med verneutstyr utløses krav om eksponeringsforsøk. Det finnes standarder for hvordan disse skal utføres. For inkludering av et virksomt stoff på positivlisten er det imidlertid tilstrekkelig at det er identifisert ett sikkert bruksområde («safe use»). Godkjenning av preparat skjer på medlemslandsnivå og videre krav om eksponeringsberegninger eller målinger/forsøk i forhold til ulike bruksområder er opptil hvert enkelt land.

I Norge har modellberegninger av brukereksposering primært blitt benyttet som veiledende i forhold til anbefaling av verneutstyr, i hvert fall for toksikologisk uproblematiske stoffer. For preparater med stoffer med helsemessig mer uheldige egenskaper er tilvirkers egne eksponeringsbetraktninger blitt vurdert mer nøye og det har ved tvil ofte utløst krav om mer data fra tilvirker. På den annen side har Mattilsynet avslått bruk av flere preparater basert på iboende egenskaper alene, selv om modellberegninger har vist akseptabel eksponering i tilfeller der det allerede har vært tilgjengelig stoffer med bedre helsemessige effekter på

markedet med like god eller bedre agronomisk effekt (FOR 2004-07-26 No 1138 «substitusjonsprinsippet», §4 d).

1.8.4 EKSPONERINGSVURDERINGER

I det nordisk/baltiske samarbeidet er det utarbeidet retningslinjer for vurderinger av eksponering av de som sprøyter med plantevernmidler, arbeidere og folk som oppholder seg eller bor i nærheten av sprøyting («bystanders»). Eksponeringsvurderingene skal dekke “worst case”-forhold for alle typer bruk innen den nordlige sonen (Nordisk/Baltisk GD, 2011). For bruk i eksponeringsmodeller settes inhalasjonen vanligvis til 100 %.

1.8.4.1 Eksponering av de som sprøyter med plantevernmidler

Som ledd i en trinn 1 risikovurdering kan modellene brukes som de er med standard input parameter. Som et trinn 2 kan det gjøres raffineringer ved at det brukes harmoniserte nordisk/baltiske verdier av hvor mye areal det sprøytes per dag (tabell 1). Dersom modellberegninger indikerer uakseptabel risiko i trinn 2, kan det være behov for målinger i felt for å få mer nøyaktige og spesifikke eksponeringsdata. I alle beregningene skal en som en default-verdi anta at en voksen har en kroppsvekt på 60 kg.

Tabell 1. Standardisering av sprøytet areal/dag.

Kultur	Areal
Korn, gras	30 ha
Oljevekster, poteter, sukkerbete	20 ha
Grønnsaker (tomater, agurk, blomkål)	10 ha
Frukt	5 ha
Bær	5 ha
Prydplanter, felt, traktor montert sprøyteutstyr, veksthus, håndholdt sprøyteutstyr	1 ha
Hobbyhage håndholdt sprøyteutstyr	0,1 ha

1.8.4.2 Eksponering av “bystanders” (de som oppholder seg i nærheten av sprøyting)

Følgende eksponeringsberegninger og input parameter er akseptable (i henhold til nordisk/baltiske retningslinjer):

- EUROPOEM II “Bystander Exposure to Pesticides”.
- Eksponert kroppsoverflate: 2 m²
- Varighet av eksponering: 60 min. men raffineringer kan gjøres som «higher tier»
- Kroppsvekt: 60 kg (voksen)

1.8.4.3 Eksponering av arbeidere (de som skal inn i kulturen etter sprøyting)

Følgende eksponeringsberegninger og input parameter er akseptable:

- EUROPOEM II “Worker Re-entry Model”
- Arbeidets varighet: 6-8 timer avhengig av aktivitet.
- Arbeidets varighet for inspeksjon av kultur (korn): 2 timer

- Kroppsvekt: 60 kg (voksen)

1.9 SKALERING AV MULIG HELSESKADE VED YRKESEKSPONERING.

Vurdering av mulig helserisiko ved bruk av plantevernmidler tar utgangspunkt i hvilke skadelige effekter virksomme stoffer og preparat har i et stort antall eksperimentelle testsystemer, inklusive langtidsforsøk med dyr. Med bakgrunn i dette fastsettes grenseverdier for eksponering som ikke skal innebære helsefare ved human eksponering. Slike grenser tar høyde for den usikkerhet som foreligger ved overføring av testdata fra dyreforsøk til humansituasjonen. Grenseverdiene sammenholdes deretter med den eksponering mennesker kan utsettes for ved yrkesmessig bruk av midlene og ved mulige rester av midlene i produkter som konsumeres.

For å beregne eksponering ved sprøyting benyttes eksponeringsmodellene EUROPOEM 2, UKPoem og tysk modell. Modellene er basert på et begrenset antall studier og er ikke validerte. I noen tilfeller er ikke modellene tilpasset norske forhold. Eksponeringsmodellene har derfor begrensninger som må tas hensyn til når eksponeringsberegningene viser nivåer som tangerer grenseverdien AOEL (Acceptable Operator Exposure Level). I tilfeller der preparatspesifikke reelle eksponeringsdata ikke foreligger, legger Faggruppen likevel modellberegningene til grunn for sine vurderinger. For preparater som inneholder svært betenkelige stoffer med alvorlige iboende egenskaper (som reproduksjonstoksisk eller kreftfremkallende med ikke-gentoksisk mekanisme) kan Faggruppen benytte en praksis med å inkludere en større usikkerhetsfaktor ved beregning av AOEL. Eksponeringsberegningene inkluderer bruk av nødvendig verneutstyr.

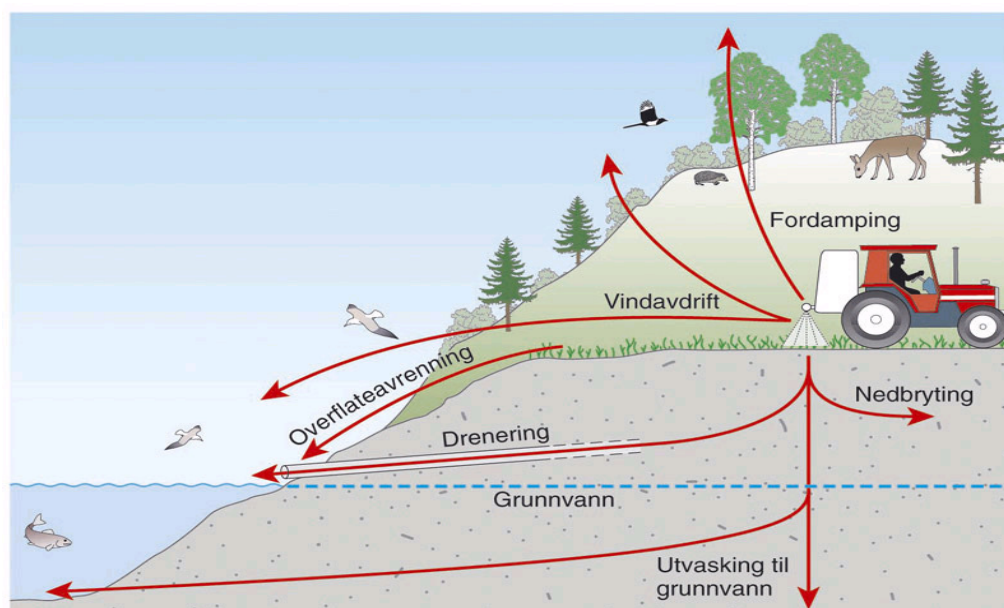
For å beskrive overskridelsen av EUs grenseverdi ved yrkeseksponering (AOEL) benytter Faggruppen en skala. Skalaen er basert på forholdet mellom eksponering beregnet ved hjelp av modeller og AOEL (Acceptable Operator Exposure Level). I de tilfeller der eksponeringen overstiger AOEL, dvs er høyere enn 100 %, vil bruk av preparatet kunne medføre en økt risiko for helseskade.

Tabell 2. Gradering for overskridelse av AOEL

Svært stor overskridelse	mer enn 500 % av AOEL
Betydelig overskridelse	300 – 500 % av AOEL
Moderat overskridelse	100-300 % av AOEL
Ingen overskridelse	Eksponering under AOEL

2 Skjebne i miljøet

For en vurdering av plantevernmiddelets miljømessige konfliktpotensial står en vurdering av stoffets skjebne i miljøet sentralt. Med skjebne i miljøet menes det hvor og i hvilke konsentrasjoner plantevernmidler finnes igjen i naturmiljøet etter at de har blitt brukt. Noen plantevernmidler brytes raskt ned og har kort og lokal påvirkning i sprøytefeltet, andre kan ha en tendens til å vaskes ut av jordsmonnet og primært påvirke vannresipienter. Atter andre kan ha en sterk sorpsjon (binding) til partikler som kombinert med liten grad av nedbrytning vil føre til en akkumulering i jordsmonnet etter gjentatt (flerårig) bruk. I en feltsituasjon vil et stoff forsvinne fra behandlingsstedet som et resultat av både fordampning, avdrift, utlekking, abiotisk nedbrytning (fotolyse, hydrolyse) og biologisk nedbrytning (se figur 1).



Figur 1. Ulike transportveier for et plantevernmiddel i naturen.

2.1 VURDERING AV FYSIKALSK/KJEMISKE EGENSKAPER

Hvordan et plantevernmiddel oppfører seg i miljøet er avhengig av blant annet fysisk-kjemiske egenskaper (vannløselighet, damptrykk, binding til partikler, ladning og eventuelt potensial for oppkonsentrering i organismer) samt kjemisk stabilitet og biologisk nedbrytbarhet. Hvordan fysisk kjemiske egenskaper i risikovurderingene vurderes er nedfelt i EUs «Uniform principles» ((EU) No 546/2011) – se link: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:155:0127:0175:EN:PDF>). Noen stoffer danner stabile metabolitter som også kan være relevante i vurdering av miljørisiko. Mattilsynet bruker i sine vurderinger kriterier angitt nedenfor for å vurdere de fysisk/kjemiske egenskapene til plantevernmidler som skal opp for godkjenning (tabeller 3-5).

Tabell 3. Gradering av fysikalsk/kjemiske egenskaper slik det praktiseres av Mattilsynet i dag

Vannløselighet	
Gradering	mg/l
Meget høy	>1000
Høy	1000 - 100
Middels	100 - 10
Moderat	10 - 0,1
Lav	< 0,1

Damptrykk		Henrys konstant	
Gradering	Pa	Sannsynlighet for fordampning	Pa m³/mol
Høy	> 0,133	Høy	> 1
Middels	0,133 - 1,33x10 ⁻⁴	Middels	1 - 10 ⁻³
Lavt	< 1,33x10 ⁻⁴	Lav	< 10 ⁻³

Tabell 4. Gradering av hydrolyse i vann slik det praktiseres av Mattilsynet i dag.

Hydrolyse		
Gradering	DT50 (dager)	DT50 (timer)
Lav	> 60	> 1440
Moderat	10 - 60	240 - 1440
Middels	1 - 10	24 - 240
Høy		1 - 24
Meget høy		< 1

Tabell 5. Gradering av fotolyse slik det praktiseres av Mattilsynet i dag.

Fotolyse i vann		Fotolyse på jord / i luft	
Gradering	DT50 (timer)	Gradering	DT50 (timer)
Lav	> 1440	Lav	> 240
Moderat	240 - 1440	Moderat	24-240
Middels	24 - 240	Middels	1-24
Høy	1 - 24	Høy	0,5-1
Meget høy	< 1	Meget høy	< 0,5

2.2 BIOTISK NEDBRYTNING I JORD

Nedbrytning er en av de viktigste parameterne man vurderer et plantevernmiddelets skjebne ut ifra. Nedbrytningen vurderes primært ut ifra forsøk i jord og vann/sediment.

Nedbrytningshastigheten angis som den tiden det tar til konsentrasjonen av plantevernmidlet er halvert (DT50). Man benytter både laboratoriestudier og feltstudier for å estimere nedbrytningen under ulike forhold. Studier gjennomført i laboratorium har sin styrke i at de gjennomføres under kontrollerte sammenlignbare forsøksbetingelser. Feltforsøk er gjennomført under mer realistiske betingelser og vil påvirkes av blant annet faktorer relatert til lokalt klima og jordsmonn. Feltforsøk og hva som er relevant for norske forhold diskuteres senere i dette kapitlet. Mattilsynet bruker en egen skala for å vurdere nedbrytningshastighet (tabell 7).

Tabell 6. Gradering av nedbrytning i jord, vann og sediment slik det praktiseres av Mattilsynet i dag.

Nedbrytning i jord, vann, sediment)	
Gradering	DT ₅₀ (dager)
Lav	> 200
Moderat	60 - 200
Middels	10 - 60
Høy	1 - 10
Meget høy	< 1

Blant de laboratoriestudiene som benyttes for vurdering av nedbrytningshastighet er det et krav at DT50 og DT90 (tid før hhv 50 og 90 % av stoffet er nedbrutt) skal estimeres/beregnes fra forsøk med minst 4 jordtyper med ulike egenskaper. Jordtypene som er benyttet må alle være relevante i forhold til det som er "normalt" for en jordbruksjord. Det vil si at pH bør ligge mellom 5,5–7 (vær spesielt oppmerksom på svake syrer) og organisk karbon (OC) bør ligge i området 1,5-3 %. I hvor stor grad et stoff brytes ned avhenger av faktorer som blant annet jordtype og klima. Et stoff kan altså ha ulike halveringstider på ulike steder og det er derfor rom for ekspertvurdering i valg av hvilke nedbrytningsverdier en kan velge å bruke fra for eksempel feltstudier.

2.3 FELTFORSØK OG NORSKE FORHOLD

I VKMs vurderinger er det særlig fokus på mulig økt persistens under norske forhold (lave temperaturer). Det vil si at lave temperaturer kan medføre mindre grad av nedbrytning. Dersom det ikke er sannsynliggjort at stoffet brytes ned i løpet av en vekstsesong anses stoffet å ha en viss persistens med tilhørende fare for akkumulering i jord etter gjentatt bruk over flere år. Mattilsynet bruker "cutoff"-verdier som også brukes i EU:

- Et plantevernmiddel kan ikke tillates brukt dersom det aktive stoffet (eller metabolitter) finnes i felt mer enn ett år; DT₉₀ > 1 år og DT₅₀ > 3 måneder, eller
- Dersom det i laboratoriet danner ikke-ekstraherbare rester som utgjør mer enn 70 % av den opprinnelige dose etter 100 dager samtidig med en mineralisering < 5 % på 100 dager.

Feltdata (hvor man studerer forsvinning/dissipation) kan, som nevnt ovenfor, benyttes, men da må disse være relevante for norske forhold. I prinsippet er det to ulike måter å gjennomføre

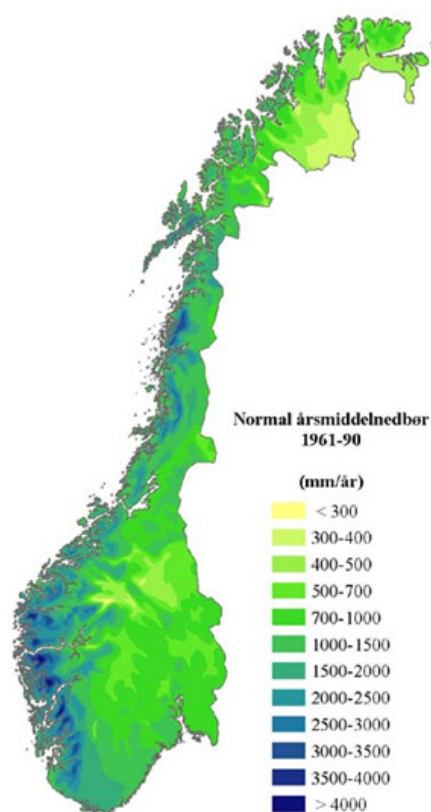
feltforsøk på. Det første er nedbrytningsstudier og blir brukt til å beregne DegT50 fra feltstudier. Nedbryting i de øverste 30 cm blir ofte betegnet som DegT50_{matrix}. Dette studiet blir lagt opp slik at det ekskluderer mest mulig av forstyrrende prosesser, slik at en skal få et uttrykk for mikrobiell nedbryting i jord. Av prosesser som en vil unngå er bl.a. effekten av planter, fotokjemisk nedbryting, fordamping og utlekking. En gruppe i EFSA har derfor foreslått at plantevernmidlet inkorporeres i de øverste 10 cm. Andre har foreslått at en ikke starter prøvetaking før det har kommet en viss mengde nedbør (50 mm). I dette studiet begrenser en prøvetaking til de øverste jordlagene (50cm) noe som gjør det uegnet for mobile plantevernmidler.

Den andre typen feltstudier blir betegnet som dissipation studies (Terrestrial Field Dissipation - TFD) og inkluderer fordamping, effekt av plantedekke, fordamping, overflateavrenning og utlekking til drens vann og grunnvann. Verdier fra TFD-studier vil derfor være vanskelig å bruke til modellering (se under kapittel 2.8 PEC i grunnvann), men de gir likevel et mål på eksponeringen. Field Dissipation kan derfor gi kortere halveringstider enn nedbrytningsstudier i laboratorium. I Canada, USA og Mexico er det TFD studier som kreves, mens i EU blir nedbrytningstudier foretrukket, selv om det som oftest er TFD-studier som leveres fra tilvirkers side. Imidlertid prøver man å harmonisere disse metodene for å øke overføringsverdien for studier gjort i EU og Nord Amerika.

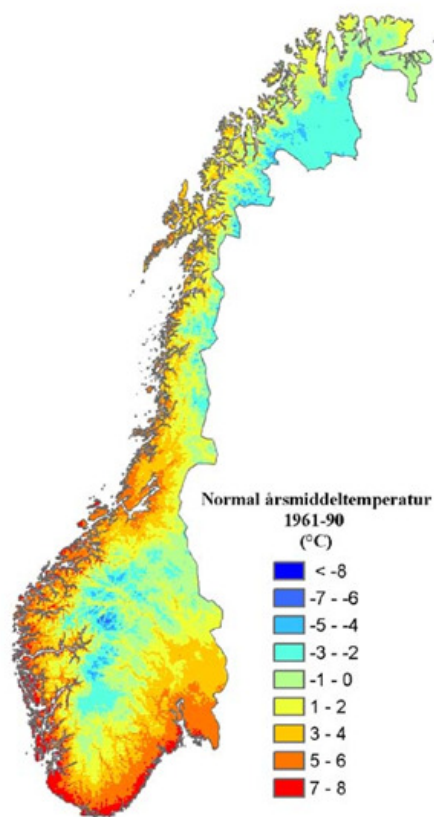
Det må vurderes fra sak til sak hvor relevante felldataene er for norske forhold, med bakgrunn i parametre som jordsmonn, nedbør og temperatur. En vurdering av relevans for norske forhold gjøres i samsvar med FOCUS veiledningsdokument på persistens og nedbrytningskinetikk (FOCUS, 2005-se link: <http://focus.jrc.ec.europa.eu/dk/docs/finalreportFOCDegKin04June06linked.pdf>). Typisk norsk klima illustreres i figurene 2, 4 og 5. Figur 3 viser fordeling av vegetasjonstyper i Norge.

Kart med nedbørnormal for Norge

Gjelder for normalperioden 1961-1990.

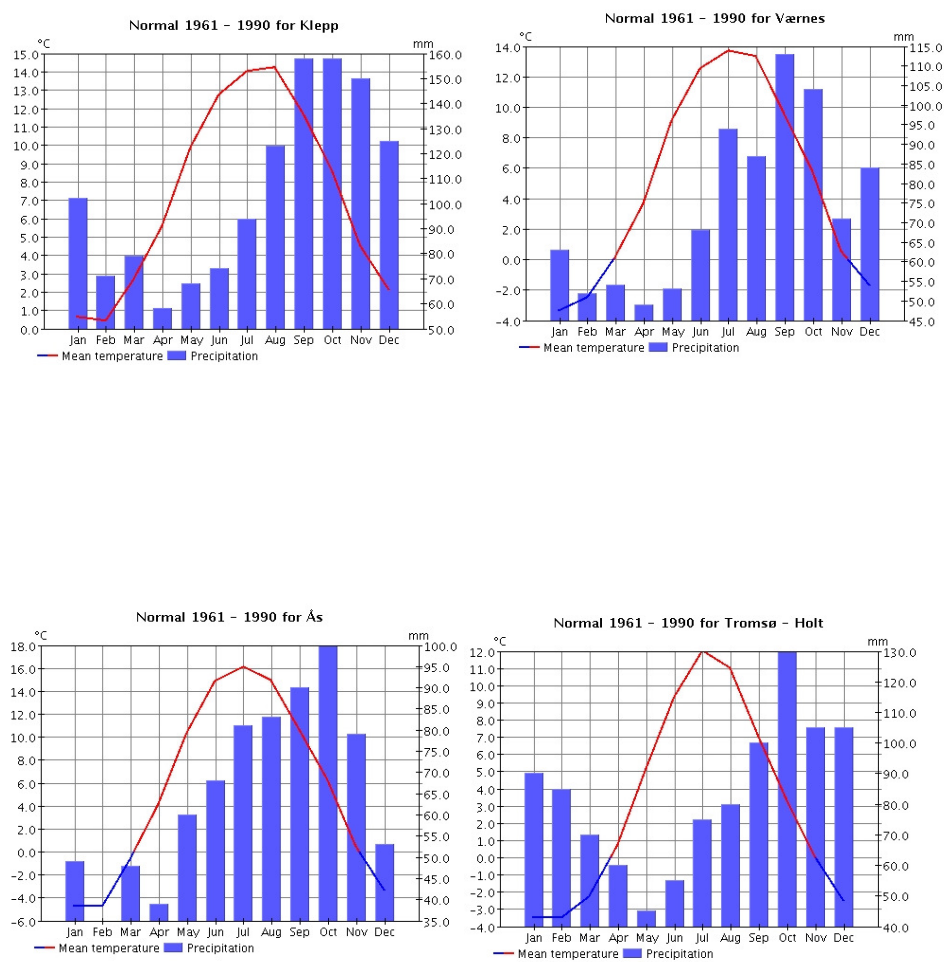
**Kart med temperaturnormal for Norge**

Gjelder for normalperioden 1961-1990.

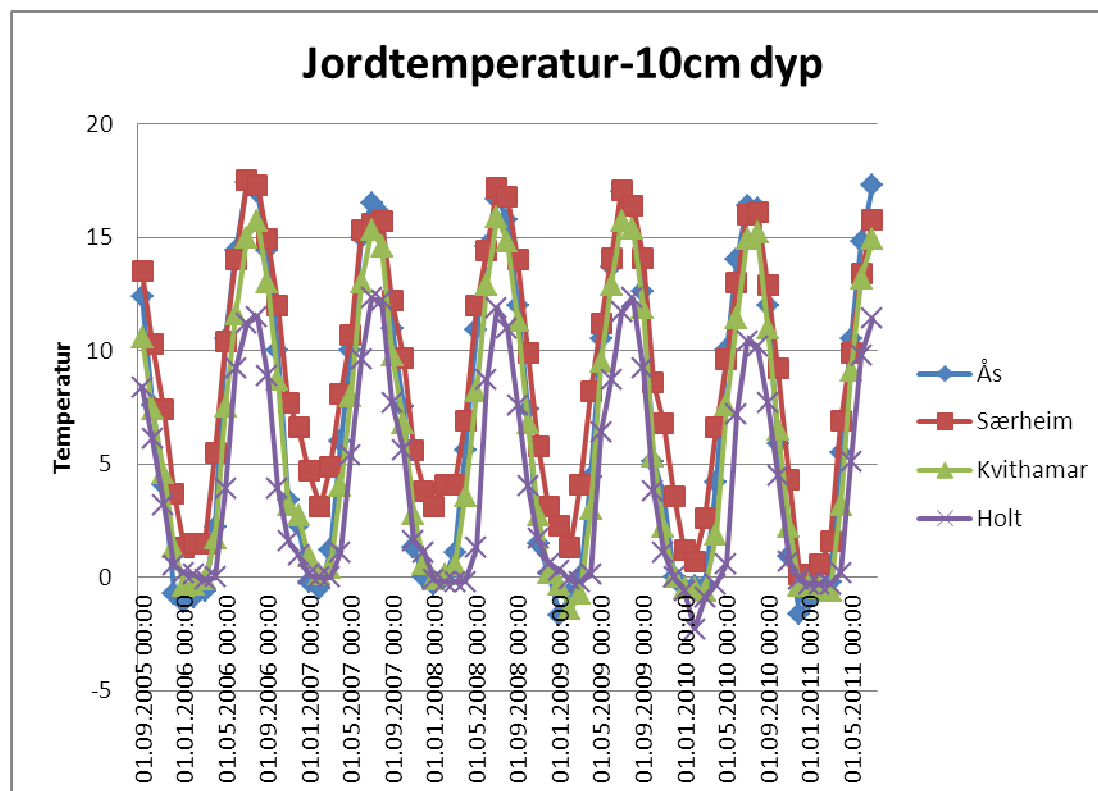
**Figur 2:** Kart over 30 års-normalen for nedbør og temperatur Norge



Figur 3. Vegetasjonstyper i Norge



Figur 4. 30 års-normalen ved 4 norske værstasjoner



Figur 5. Jordtemperaturer ved fire norske værstasjoner

Selv om klimatiske forhold antas å ha en klar effekt på nedbrytning av plantevernmidler viser resultater fra nedbrytningsforsøk i prosjektet “Norske scenarier” at forhold ved jorda og jordegenskapene er vel så viktige. Det pågår nå nedbrytningsstudier av ulike plantevernmidler som skal utføres ved de fire ulike værstasjoner (se figur 4 og 5) for å undersøke nedbrytningen under norske forhold nærmere. Dette er et prosjekt som blir finansiert av Landbruks- og matdepartementet via midler fra Handlingsplanen for redusert risiko ved bruk av plantevernmidler (Landbruks- og matdepartementet, 2009).

2.4 MOBILITET

Mobiliteten til et stoff er en annen veldig viktig parameter i vurderingen av et plantevernmiddel og mobilitet vurderes fra egne studier i jord der stoffets evne til å binde seg til blant annet jordpartikler (adsorpsjon/sorpsjon) undersøkes. Dette kan være egne sorpsjonsstudier, kolonnestudier eller lysimeterstudier (se under definisjoner og begreper for nærmere forklaring på kolonne- og lysimeterstudier). Det er mindre sannsynlig at et stoff som binder seg sterkt til partikler transporteres i jorda, enn et stoff som bindes svakt. Det er derimot større fare for at stoffer som bindes sterkt til partikler, transporteres med overflateavrenning og ved makroporetransport. Ofte er det slik at jo mer vannløselig et stoff er, desto mer mobilt er det. Jordas innhold av organisk karbon og leire kan ha innflytelse på graden av binding. Mange stoffer bindes enten til leire eller organisk materiale. Også pH kan ha betydning for bindingen av enkelte stoffgrupper. Mattilsynet vurderer graden av binding/faren for mobilitet etter egne skalaer (Tabell 7 og 8).

Data fra slike studier kan benyttes inn i datamodeller som estimerer transporten av plantevernmidler, enten vertikalt til grunnvann, eller horisontalt til overflatevann og kan brukes til å beregne forventet konsentrasjon av et stoff («Predicted Environmental Concentration», PEC).

Tabell 7. Gradering av mobilitet i jord.

K- eller Kd- verdi	KOC	Rf	Gradering adsorpsjon	Gradering mobilitet
> 30	> 2000	< 0,10	Meget høy	Lav
7,5 - 30	500 -2000	0,35 - 0,10	Høy	Moderat
2,25 - 7,5	150 - 500	0,65 - 0,35	Middels	Middels
0,75 - 2,25	50 -150	0,90 - 0,65	Moderat	Høy
< 0,75	< 50	1,00 - 0,90	Lav	Meget høy

Tabell 8. Gradering av mobiliteten i kolonneforsøk.

Kolonneforsøk	
% gjennomvasking	Gradering mobilitet
>5	Meget høy
2-5	Høy
1-2	Middels
0,5-1	Moderat
<0,5	Lav

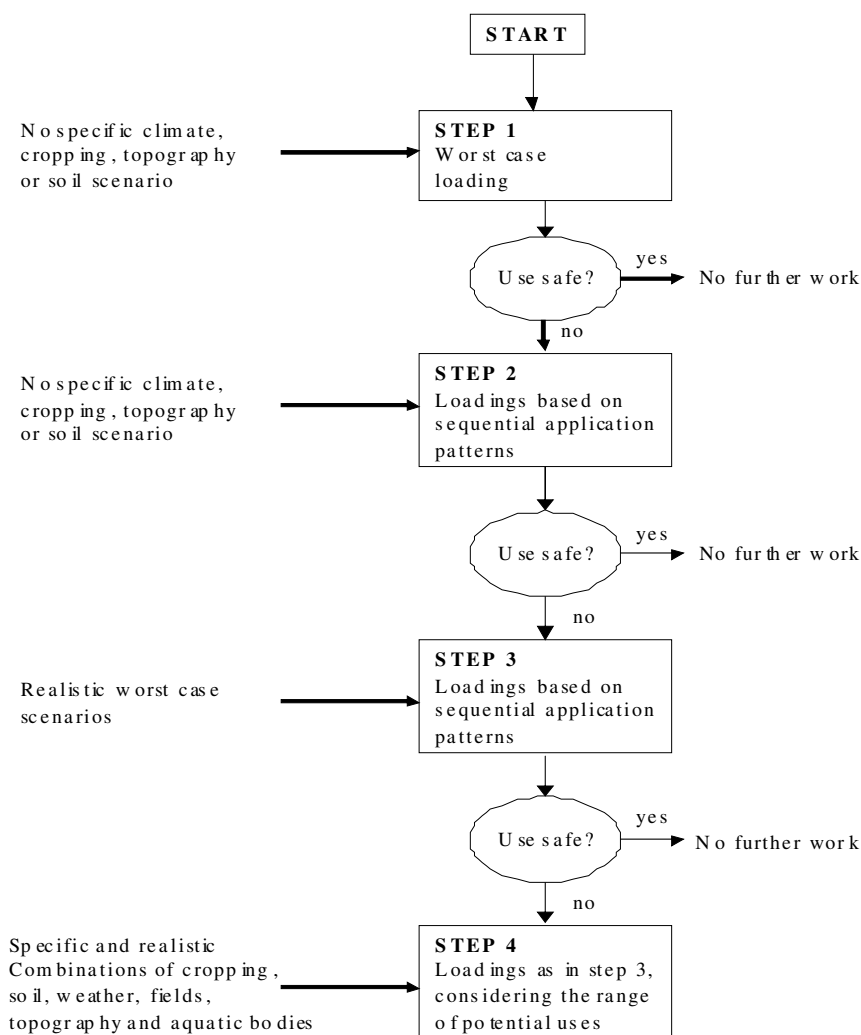
Plantevernmidler spres i miljøet på ulike måter og det er viktig å estimere hvor mye av et plantevernmiddel som når andre steder enn der de er tenkt å virke. Mattilsynet beregner PEC-verdier i miljøet (jord, vann og sediment) ved hjelp av ulike modeller og scenarier (se under definisjoner og begreper). Ofte beregner en først konsentrasjonen rett etter sprøyting, den initiale konsentrasjonen (PIEC). En kan også beregne gjennomsnittlige konsentrasjoner av PEC over en tidsperiode (time weighted average, PEC_{twa}) som kan være en mer relevant eksponeringsparameter for noen organismetyper.

Eksponeringsberegninger i form av modellsimuleringer utføres av både tilvirker og Mattilsynet i henhold til retningslinjer fra FOCUS (FORum for the Co-ordination of pesticide fate models and their USE)-gruppen (link). FOCUS-gruppen ble opprettet av EU-kommisjonen for å harmonisere beregninger av plantevernmiddelkonsentrasjoner i miljøet. De senere årene er det i EU lagt mest vekt på datamodelleringer med FOCUS-modeller og scenarier Det er imidlertid viktig å poengtere at alle modeller er forenklinger av virkeligheten med de farer for systematiske feil og artefakter (uekte eller falsk observasjon /resultat) det innebærer. FOCUS-gruppen skriver at det har vært arbeidet mye med å redusere usikkerheten mest mulig (FOCUS, 2002) ved hjelp av følgende tiltak:

- Utvelgelse av jordtyper, værdata og parametrisering av modellene er satt sammen slik at dette skal være mest mulig realistisk og representativt for regioner i EU, samtidig som dette, siden det er "first tier", må være "worst case" (realistic worst case").

- Uavhengig kvalitetssjekk av scenariefiler og modellskall er foretatt.
- Alle scenariene er simulert med eksempelstoff med ulike egenskaper.

FOCUS-scenariene representerer lokaliteter med gitte egenskaper (temperatur, jordsmonn, nedbør) som i større eller mindre grad er relevante for norske forhold. FOCUS-scenariene er veldokumenterte og mye benyttet i risikovurderinger av plantevernmidler. I dette arbeidet legges det opp til trinnvise beregninger av PEC-konsentrasjoner i vann ved hjelp av FOCUS-modellverktøyet. Et eksempel på dette kan en se i figur 6 som er hentet fra FOCUS overflateavrenning (SANCO/4802/2001).



Figur 6. Prosedyre for en trinnvis eksponeringsvurdering av plantevernmiddelester i overflatevann i EU.

I EU foregår økotoksikologisk risikovurdering etter en trinnvis prosedyre og en skiller mellom ”first tier” og ”higher tier”. Tanken om en trinnvis prosedyre er at en starter med en enkel ”konservativ” vurdering og bare går videre dersom det er nødvendig. I denne sammenhengen menes det med konservativ at en er på den sikre siden (”safe use”) i forhold til en risikovurdering, og derfor tar utgangspunkt i ”worst case”-beregninger. Dersom det allerede i trinn 1 (”first tier”) dokumenteres liten risiko, anses stoffet som trygt å bruke. I de tilfeller hvor man som følge av risikoberegninger identifiserer områder med risiko etter gitte akseptkriterier, gjøres modifikasjoner av forutsetningene som ligger til grunn (for eksempel i forhold til eksponering), slik at risikoberegningene blir mer realistiske. Ofte er en vurdering av utenlandske studiers relevans for norske forhold (bl.a. klimatiske) sentralt i dette.

Modelltilnærmingene er ulike for beregning av eksponeringskonsentrasjoner i:

- jord
- grunnvann
- overflatevann og sediment

2.5 PLANTEVERN MIDLER I JORD (PEC_{SOIL})

Generelt påvirkes nedbrytning (og forsvinning) av faktorer som temperatur, jordtype, jordens vannmetning og grad av eksponering fra sollys. De modellene som brukes for å beregne PEC i jord baserer seg imidlertid bare på noen få av disse prosessene og vil alltid være en forenkling i konservativ retning. Modellene tar verken inn fotolyse, fordampning eller utlekking.

I beregningen av initielle jordkonsentrasjoner i sprøytefeltet ($PIEC_{soil}$) etter en enkelt behandling med et plantevernmiddel står tre faktorer sentralt; stoffets halveringstid (DT_{50}), dosering og grad av plantedekke (fra bar mark til 100 % plantedekke). Grad av plantedekke varierer avhengig av kultur og vekststadier det sprøytes i.

I PEC_{soil} -beregninger skal det tas utgangspunkt i en ”worst case”- og ”best fit”-verdi fra lab-studier uavhengig av modell (f.eks. SFO eller FOMC). Med ”worst case” menes i dette tilfellet den høyeste DT_{50} -verdien fra laboratoriestudier eller feltstudier utført under forhold som er relevante for Norge. Med ”best fit” menes at den DT_{50} -verdien man benytter ligger på den nedbrytningskurven som statistisk sett beskriver nedbrytningsdataene på best mulig måte. Der det er relevant beregnes både $PIEC$, PEC etter siste behandling og tidsvektet gjennomsnitt (PEC_{TWA}) som et underlag for risikovurderingen. Ved beregning for metabolitter må man ta hensyn til både forskjell i molekylvekt og hvor stor andel av metabolitten som dannes (”formation fraction”) (se kap. 2.6.2).

Tilvirker skal presentere modelltilpasninger til nedbrytningsdataene både med 1. ordens kinetikk (SFO- Single First Order) samt en bifasisk modell hvor modellen FOMC (First Order Multi Compartment) ofte blir foretrukket. Den modellen som etter både en visuell sjekk av kurven samt en statistisk analyse beskriver nedbrytningsdataene best, skal benyttes til å bestemme DT_{50}/DT_{90} . Modellen FOCUS DEGKIN, som ligger på FOCUS sine hjemmesider kan benyttes til dette, se link:

http://focus.jrc.ec.europa.eu/dk/Software/FOCUS_DEGKIN%20v1.xls

For en detaljert beskrivelse av kinetiske modeller, se s.48-67 i link:

<http://focus.jrc.ec.europa.eu/dk/docs/finalreportFOCDegKin04June06linked.pdf>.

Data fra nedbrytningsforsøk blir brukt i datamodeller for å estimere konsentrasjoner av et

plantevernmidler i jord og vann/sediment (PEC) og for å estimere evt. akkumulering over tid. I de modellene som benyttes i dag for å beregne eksponering av grunn- og overflatevann, er det kun DT50-verdier bestemt med SFO kinetikk som kan brukes. Dette fordi disse modellene i sin tid ble utviklet med dette som en forutsetning. I disse modellene bruker man ofte geometrisk snitt av såkalte normaliserte DT50-verdier. Det vil si at DT50-verdiene er justerte med hensyn på jordfuktighet og temperatur. Nærmere beskrivelse av normaliseringsprosessen følger senere i dokumentet.

For stoffer som brytes langsomt ned vil det også bli gjennomført en modellering av en eventuell akkumulering i jord etter gjentatt bruk, og en tilhørende platåkonsentrasjon (se kapittel 2.7) blir benyttet til en vurdering av langtidseffekter.

2.6 BEREGNING AV PEC SOIL.

2.6.1 MORSTOFF

I beregningene av den jordkonsentrasjon som for eksempel meitemark utsettes for, forutsetter man en jevn fordeling av stoffet i jord ned til en dybde av 5 cm og en jordtetthet på 1,5 g/cm³). PIEC beregnes vha følgende formel:

$$PIEC_{soil} = A \times \frac{(1 - f_{int})}{(100 \times \text{depth} \times bd)}$$

der

PIEC _{soil}	=	“predicted environmental concentration” av aktivt stoff i jord (mg/kg) umiddelbart etter en enkelt sprøyting.
A	=	Dosering (g v.s./daa)
f _{int}	=	Plantedekke/intersepsjon
depth	=	Innblandingsdyp (cm)
bd	=	Jordtetthet (g/cm ³)

Korttids og langtids PEC blir beregnet for å estimere konsentrasjonen av et stoff i jord ved å bruke “time-weighted average” (TWA) i henhold til følgende formel:

$$PEC_1 = PEC_i \cdot \frac{DT_{50}}{t_1 \cdot \ln(2)} \left(1 - e^{-(t_1 \cdot \ln(2)/DT_{50})}\right)$$

der PEC₁ = time-weighted average (TWA) konsentrasjon, PEC_i = initiell konsentrasjon, og t₁ = tidsperioden, for eksempel 28 dager. PEC_i beskriver den gjennomsnittskonsentrasjonen en organisme vil eksponeres for i en gitt tidsperiode.

2.6.2 METABOLITTER

I noen tilfeller vil også metabolitter/nedbrytningsprodukter av aktivt stoff kunne gi effekter på organismer. For å kunne estimere PEC for metabolitter, må man først beregne metabolittenes ”dosering”. Dette kan gjøres med følgende formel:

$$AR_m = AR_p \cdot \frac{MW_m}{MW_p} \cdot F \cdot SI$$

der AR_m = dosering metabolitt (g/ha)

ARp = dosering morstoff (g/ha)

MWm = molekylvekt metabolitt

MWp = molekylvekt morstoff

F = maksimum "formation fraction" av metabolitt i jord (maksimum mengde observert i lab.)

SI = 'soil interception fraction from foliar application', dvs. den mengden som når bakken.

I denne formelen tar man hensyn til metabolittens molekylvekt samt den fraksjonen som dannes av den i nedbrytningsstudier. Den «doseringen» man så får ut kan man sammen med metabolittens halveringstid sette inn i de ordinære PEC-modellene og slik få et «worst case» estimat av PEC for metabolittene.

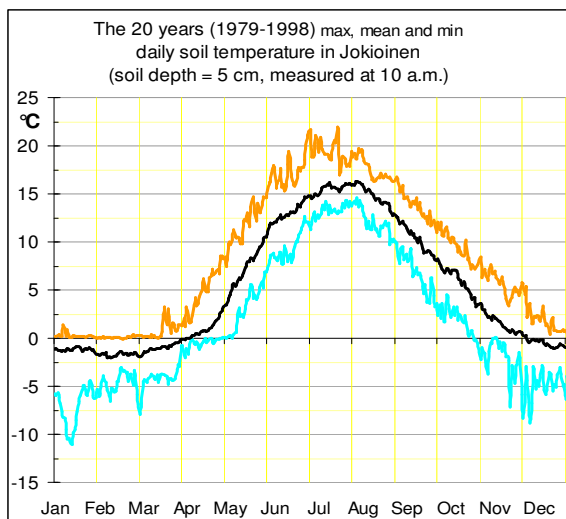
2.7 PLATÅKONSENTRASJON OG AKKUMULERING.

Modellene nevnt ovenfor kan benyttes til å estimere evt. akkumulering i jord etter gjentatt bruk. En akkumulering er en gradvis økning i jordkonsentrasjon opp til et platånivå.

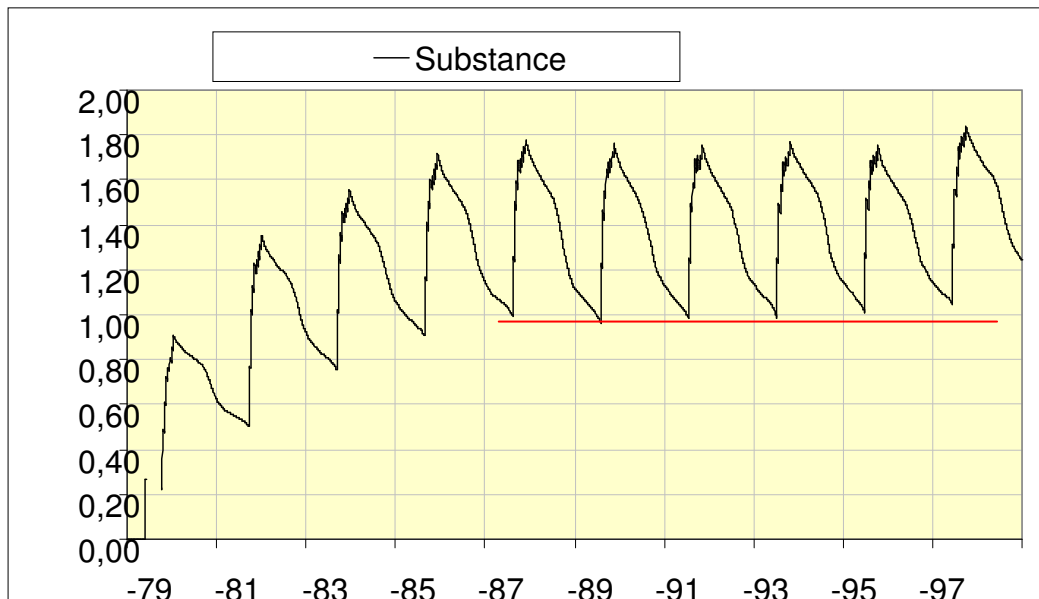
Mattilsynet benytter en noe modifisert modell for akkumulering, en finsk PEC-kalkulator, se link: http://www.tukes.fi/Tiedostot/Kemikaalituotteet/kasvinsuojeluaineet/PEC-Calculator_13April2011.xls

Her kan man hente ut kurver som beskriver utviklingen av konsentrasjonen i jord ved sprøyting over flere år. Ut fra denne kurven kan man bestemme platåkonsentrasjon og akkumuleringsnivået. Modellen er basert på første ordens kinetikk og tar i tillegg hensyn til temperaturkurven i det finske FOCUS-scenariet Jokioinen (Figur 7).

I et nordisk/baltisk veiledningsdokument er det foreslått at denne PEC-kalkulatoren kan brukes i det nordisk/baltiske sonesamarbeidet som det legges opp til i den nye EU-forordningen (Nordisk/Baltisk GD, 2011).



Figur 7. Temperaturdata fra Jokioinen over 20 år.



Figur 8.

Konsentrasjonsutvikling for et plantevernmiddel med bruk av PEC-kalkulator.

Platåkonsentrasjonen er det "bakgrunnsnivået" som etableres etter sprøyting over flere år. Eksemplet i figur 8 er hentet fra et tilfelle der det sprøytes 10 ganger per sesong og etter noen år med 10 sprøytinger per sesong stabiliserer opphopningen av stoffet seg i jorda og man når en platåkonsentrasjon. Det betyr at alt nytt stoff man tilfører brytes ned mellom hver sesong.

2.8 PLANTEVERN MIDLER I GRUNNVANN (PECGW)

Ved alle søknader om godkjenning av plantevernmidler til utendørs bruk utfører tilvirker beregninger av konsentrasjoner av plantevernmidler (PEC-verdier) i grunnvann ved hjelp av modellverktøy utarbeidet av FOCUS gruppen for grunnvann (FOCUS, 2009). Av praktiske hensyn har FOCUS bestemt å bruke simulerte konsentrasjoner ved en dybde på 1 m som realistisk "worst case" (trinn 1) og dersom disse simuleringene gir konsentrasjoner $> 0,1 \mu\text{g/l}$ må det gjøres en ytterligere og trinnvis ("higher tier") vurdering (se vedlegg 2).

Denne grenseverdien for drikkevann gjelder også for relevante metabolitter av plantevernmidler. EU har skrevet et eget veiledningsdokument, se link: http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/guidance/wrkd21_en.pdf (SANCO/221/2000).

Med relevante metabolitter menes nedbrytningsprodukter av plantevernmidler som en kan anta har sammenlignbar biologisk aktivitet med morstoffet eller som har bestemte toksikologiske egenskaper som er uønskede og skadelige.

Ulike inputparametre benyttes i disse modellene:

- Nedbrytning/DT50 i jord. Jordtype har ofte stor innflytelse på stoffers nedbrytningshastighet i jord. Det finnes spesifikke krav til nedbrytningsparametere som brukes som input til beregning av grunnvannskonsentrasjoner (se vedlegg 1).
- Graden av binding/sorpsjon. Graden av binding til jordpartikler avhenger både av stoffegenskaper (eksempelvis ladning, fettløselighet) og av jordegenskaper. En

nærmere beskrivelse av hvilke krav som stilles til input-parametere for sorpsjon finnes i vedlegg 1.

- Dosering og sprøytetidspunkt. Modellsimuleringene som leveres fra tilvirker skal reflektere den dosen som er planlagt brukt i Norge (se vedlegg 1). Erfaringsvis er det ikke alltid det samme sprøytetidspunktet og ikke den samme utviklingen av plantedekke i Norge som lenger sør i Europa, derfor bør det tas høyde for dette.

For å representere ulike feltsituasjoner i beregningen av konsentrasjoner i grunnvann benyttes et utvalg kombinasjoner av jordtyper, temperatur, og nedbørregimer i simuleringer. For grunnvann er det ni ulike steder i både Nord- og Sør-Europa hvor klimadata og jordtyper er satt sammen til scenarier. Det er fire simuleringsmodeller som brukes og som kan lastes ned fra FOCUS hjemmeside. PRZM (versjon 3.20), PEARL (versjon FOCUSPearl_4.4.4), PELMO (versjon 3.2) og MACRO (versjon 4.3). Simuleringene brukes aktivt i vurderingene av om konsentrasjonen av det enkelte plantevernmidlet kan komme over 0,1 µg/l, som er grenseverdien for plantevernmidler i drikkevann. Det er også i løpet av de siste årene blitt utviklet norske grunnvannscenarier (se vedlegg 2) som en del av «higher tier» vurderingen.

Modellenes gyldighetsområde begrenser seg til nøytrale organiske stoffer, og jordprofilen i de ulike scenariene er homogen (likt oppbygget i alle lag). Stoffer som har en pH-avhengig ladning og oppførsel vil ikke bli godt ivaretatt i slike modeller. Modeller er forenklinger av en kompleks virkelighet, og vil aldri kvantitativt avspeile de prosesser et plantevernmiddel gjennomgår i naturen. Vi bruker likevel modeller fordi de kan vise hvordan endringer i en kombinasjon av lokale og stoffgitte parametere vil påvirke for eksempel mengden av et stoff som lekker til vann. FG 2 er klar over de begrensninger som ligger både i modeller og de scenariene som det gjøres simuleringer for, og vil ofte diskutere relevansen av beregnede eksponeringskonsentrasjoner både i forhold til stoffets egenskaper og relevansen av ulike scenarier for norske forhold. Det vil også i denne sammenhengen bli lagt stor vekt på norske overvåkningsdata. Dette er data fra ”virkeligheten” og derfor er det en slags fasit for hvor godt modelleringen stemmer med virkeligheten”. I Norge har vi et eget overvåkningsprogram, JOVA som har pågått over mange år. For nærmere beskrivelse av JOVA-programmet se hjemmesiden som ligger under Bioforsk.

I tillegg startet Bioforsk med egne grunnvannsundersøkelser med støtte via handlingsplanmidler i 2008. Prosjektet har også fått tildelt midler for 2012 (se link http://www.bioforsk.no/ikbViewer/page/forside/nyhet?p_document_id=74617&p_dimension_id=15077).

Resultatene fra dette prosjektet viser at plantevernmidler gjenfinnes i grunnvann, som regel i lave konsentrasjoner. Likevel er drikkevannsgrensen på 0,1 µg/l i noen tilfeller overskredet. Data indikerer også at enkelte stoffer er mer mobile under norske forhold enn man først skulle anta ut fra laboratoriedata

2.9 PLANTEVERN MIDLER I OVERFLATEVANN (PECSW/SED)

Det er tre viktige tilførselsveier til overflatevann; avdrift, overflateavrenning og avrenning via drenerør (se figur 1 side 27). Avdrift i ulike kulturer kan beregnes i henhold til Rautmann et al., 2001, men også overflateavrenningsmodeller som beskrevet under, kan brukes for å estimere avdrift. Dersom en ved hjelp av simuleringsmodellen får høye konsentrasjoner i

vann rett etter sprøyting vil dette skyldes sprøyteavdrift. MT bruker sprøyteavdriftsskjemaet (Rautmann et al. 2001) til beregning av sprøytefrie soner til vann. PEC-verdiene synker med avstanden til vannforekomster og det beregnes TER-verdier (s.42-økotoksikologi) for de ulike avstandene, 10, 20 og 30 m, for å komme fram til en avstand uten forventede effekter.

I EU deles overflatevann inn i to ulike typer scenarier, overflateavrenning (surface runoff) og dremsavrenning (drainage). EU følger prosedyren som tidligere er skissert i rapporten i kapittel 2.4 s. 34 (SANCO/4802/2001) når PEC i overflatevann vurderes. Trinn (STEP) 1 skal gi konservativ beregning av PEC, det vil si at beregningene er gjort med god sikkerhetsmargin og med de mest ugunstige forhold («worst case»). I STEP 1 og 2 tas det ikke hensyn til klima eller jordtyper. I STEP 3 tas det hensyn til klima, jord, helningsgrad etc. (se vedlegg 3). Beregningene kan gjøres både for virksomt stoff og metabolitter.

Inputverdier som trengs i de aktuelle datamodellene er: molekylvekt, vannløselighet, $DegT50_{jord}$, K_{oc} , $DegT50_{vann/sediment}$ (se vedlegg 1 for nærmere beskrivelse), antall sprøytinger, type kulturer (lave kulturer, bær og frukt) og tidsrommet mellom sprøytingene. Nedbrytningsstudier som er representative for overflatevann gjennomføres med bruk av standardiserte to-fase tester (vann og sediment) og halveringstider fra disse studiene benyttes i modellene.

Ulike PEC beregninger utføres som beskrevet i kapittel 2.1.2. (Generelt om eksponeringsberegninger). I tillegg til de tidligere nevnte $PIEC$ - og PEC_{twa} -verdiene blir det beregnet $PEC_{global\ maximum}$ ved hjelp av FOCUS-verktøyet. $PEC_{global\ maximum}$ er den maksimale konsentrasjonen fra simuleringene for overflatevann. Denne typen PEC-verdier blir mye brukt i risikoberegninger for effekter på akvatiske organismer (kapittel 3.2).

I vedlegg 3 er de enkelte trinnene i FOCUS-prosedyren nærmere beskrevet, samt en metode for å vurdere hvor representativt FOCUS scenariet Lanna (som er det FOCUS-scenariet som ligger geografisk nærmest Norge) er for norske forhold med hensyn til overflateavrenning (vedlegg 4). Konklusjonen her er at det ikke er særlig representativt. FG 2 har i samme vedlegg også vurdert FOCUS overflateavrenningsscenarier (R-scenarier) til å være lite representative for Norge. For STEP 1 beregnes avrenning av dremsvann ca 8-9 % av sprøytet mengde, mens overflateavrenning («runoff») utgjør ca 3-4 %. Dette er «worst case» da målinger fra feltforsøk i Norge har vist at slike mengder avrenning forekommer sjelden. For de fleste plantevernmidler blir det gjenfunnet mindre enn 1 % av sprøytet mengde. Det kan gjøres enkle beregninger av hvor mye som kommer ut i vannkilden som løst i vannet eller bundet til partikler (se figur 2 vedlegg 4).

I STEP 4 gjøres det «higher tier» antagelser for å gjøre simuleringene ennå mer realistiske. Effekten av ulike risikoreducerende tiltak og hvordan en skal ta hensyn til dette i modellsimuleringene vurderes i FOCUS (2007) og er grundigere beskrevet i vedlegg 3. Det er viktig å poengtere at det i EU-sammenheng ikke er enighet om hvordan disse beregningene skal gjøres. Spesielt gjelder dette for hvor stor betydning vegetasjonssoner og buffersoner har på avrenningen (runoff). I EU Draft Assessment Report (UK, 2010) og Addendumet til DAR (UK, 2012) er det brukt en antagelse om at konsentrasjonen av plantevernmidler etter overflateavrenning reduseres med 80 % ved 20 meter sprøytefri sone. VKM vurderte i et møte mai 2012 denne antagelsen til ikke å være godt nok begrunnet vitenskapelig til å være representativ for norske forhold, særlig i forhold til at norske jorder kan være ganske mye brattere enn mange andre steder i Europa.

2.10 FARE FOR AVRENNING TIL OVERFLATEVANN OG GRUNNVANN

For grunnvann angis det i EUs kriterier for godkjenning av plantevernmidler («Uniform principles» EU 546/2011) at et plantevernmiddel ikke skal godkjennes dersom:

- Grenseverdien (0,1 µg/l) for drikkevann vil overskrides ved vanlig bruk
- Dersom en kan forvente at konsentrasjonen i grunnvann kan komme over 1/10 av ADI-verdien.

Så sant det ikke vitenskaplig kan dokumenteres at dette ikke vil skje under feltforhold som er relevante for stoffets bruksområde.

For overflatevann angir EU i Uniform principles at et plantevernmiddel ikke skal godkjennes dersom:

- Grenseverdien (0,1 µg/l) for drikkevann vil overskrides ved vanlig bruk dersom overflatevannet er en potensiell drikkevannskilde.
- Dersom en kan forvente at konsentrasjonen i vannet kommer over effektsnivået for akvatiske organismer.

Så sant det ikke vitenskaplig kan dokumenteres at dette ikke vil skje under feltforhold som er relevante for stoffets bruksområde.

Avrenningsfaren kan i prinsippet vurderes på to måter:

- Basert på opplysninger om konsentrasjoner fra modellsimuleringer, målte verdier fra feltforsøk, eller overvåkingsdata.
- Basert på enkle modeller med nøkkelparametre eller matriser av nøkkelparametre (som binding og nedbryting) vurdert i forhold til faktorer som klima, jord og sprøytepraksis.

2.11 FARESKALERING VED HJELP AV SIMULERTE ELLER MÅLTE VERDIER

Innenfor EU prosjektet "Footprint" har man foreslått å bruke tabell 9 for å angi fare for utlekking av plantevernmidler, men denne graderingen er avhengig av jordtype i forhold til hydrologi. Resultatene er her basert på FOCUS - scenariene med 20 års simuleringer med MACRO og 75-persentilen på forskjellige jordtyper med ulike hydrologiske egenskaper.

Tabell 9. Gradering for utlekking i henhold til «Footprint» med simulerte verdier

FOOTPRINT hydrologisk klasse	MACRO simulert konsentrasjon (µg/L)				
	<0.001	0.001 to 0.01	0.01 to 0.1	0.1 to 1	>1
L,M,N	1	2	3	4	4
O,P,Q,W,X,Y	1	1	2	3	4
R,S,T,U,V	1	1	1	1	1

1 = ingen risiko

2 = lav risiko

3 = moderat risiko

4 = høy risiko

Jordtypene L, M og N har størst fare for utlekking. Dette er godt naturlig drenert jordtyper som består av sand og grus. Neste gruppe (O, P, Q, W, X og Y) er tettere jordtyper med langsom drenering og derfor kunstig drenert. Siste gruppen (R, S, T, U og V) er alle tette jordtyper som er dårlig drenerte. For å klassifisere jordtypene har man innen «Footprint» brukt et eget flytskjema med egne kriterier i hver gruppe.

2.12 PLANTEVERN MIDLER I LUFT

Under dette punktet hører også potensial for langtransport som skal vurderes separat. Damptrykk og Henrys konstant er to viktige parametere for å kunne vurdere et stoffs potensiale for fordampning til luft. Mattilsynet vurderer disse egenskapene etter skalaen som er angitt under kapittel 2.1.1 Fysikalsk/kjemiske egenskaper. FOCUS gruppen har utviklet metodikk for ekponeringsberegninger i luft også, se link: <http://focus.jrc.ec.europa.eu/ai/index.html> (SANCO/10553/2006).

3 Økotoksikologi

For godkjenning av plantevernmidler krever Mattilsynet dokumentasjon av hvilke nivåer av stoffet som gir effekter i ulike typer ikke-målorganismer. Dette undersøkes hovedsakelig i laboratoriestudier hvor dyrene eksponeres på en måte som i større eller mindre grad avspeiler feltsituasjonen – for eksempel meitemark via jorden den lever i, fugl via maten og insekter via direkte sprøyting. I vannmiljø kreves tester på flere trofiske nivåer; alger (primærprodusenter), dafnier (plantespisere) og fisk (rovdyr). Dokumentasjonen skal være i henhold til EUs datakrav. Dokumentasjonen vurderes av Mattilsynet i henhold til EUs «Uniform principles» ((EU) No 546/2011) – se link: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:155:0127:0175:EN:PDF>.

Mattilsynet bruker giftighetsverdier fra studiene levert av tilvirker samt verdier en har blitt enige om i EU dersom disse er kvalitetssikret i EFSA (List of end points). I utgangspunktet gjør Mattilsynet alle ”first tier” beregninger, mens FG 2 fokuserer på ”higher tier”.

Mattilsynet beregner «Toxicity Exposure Ratio» (TER) ved å dele giftighet for den aktuelle organisme (LC50, EC50, NOEC e.l. avhengig av studietype) på PEC eller PIEC (”first tier” eksponeringskonsentrasjoner). EU har definert terskelverdier for hvor stor TER må være for at risikoen skal anses å være uproblematisk for ulike organismetyper. Metoden for beregning av TER-verdier varierer mye mellom organismetyper og er derfor diskutert individuelt for hver gruppe. Dersom EUs terskelverdier overskrides, skal ikke godkjenning gis uten at det kan dokumenteres at disse effektene ikke oppstår i en feltsituasjon. Det vil derfor være viktig for FG 2 i sine risikovurderinger å vurdere risikoen for effekter under naturlige betingelser, det vil si i feltsituasjon og under norske forhold (”higher tier”). Dette inkluderer fugl og pattedyr som spiser plantemateriale eller insekter i sprøytefeltet, meitemark og andre organismer som lever i landbruksjord, leddyr inkludert bier, som enten bruker sprøytefeltet som levested eller til næringssøk. Tilsvarende gjøres TER-beregninger for alger/vannplanter, invertebrater og fisk basert på beregnede eksponeringskonsentrasjoner i overflatevann.

Mattilsynet bruker følgende skala for å gradere giftigheten av et plantevernmiddel i terrestrisk og akvatisk miljø (Tabell 10).

Tabell 10. Gradering av giftighet for organismer i miljøet slik det praktiseres av Mattilsynet i dag.

Meitemark		
Gradering	LC50 (mg/kg tørr jord)	
Ekstremt giftig	< 1	
Meget giftig	1 - 10	
Giftig	10 - 100	
Moderat giftig	100 - 1000	
Lite giftig	> 1000	
Bier		
Gradering	LC50 oralt (µg/bie)	
Ekstremt giftig	< 0,1	
Meget giftig	0,1 - 1,0	
Giftig	1,0 - 10	
Moderat giftig	10 - 100	
Lite giftig	> 100	
Fugler		
Gradering	Akutt oral engangsdose LD50 (mg / kg kv)	Diett LC50(mg / kg fôr)
Ekstremt giftig	< 10	< 50
Meget giftig	10 - 50	50 - 500
Giftig	50 - 500	500 - 1000
Moderat giftig	500 - 2000	1000 - 5000
Lite giftig	> 2000	> 5000
Akvatiske organismer		
Gradering	LC50 / EC50 / IC50 (mg/l)	
Ekstremt giftig	< 0,1	
Meget giftig	0,1 - 1,0	
Giftig	1,0 - 10	
Moderat giftig	10 - 100	
Lite giftig	> 100	
Reproduksjon dafnier		
Gradering	NOEC (mg/l)	
Ekstremt giftig	< 0,001	
Meget giftig	0,001 - 0,01	
Giftig	0,01 - 0,1	
Moderat giftig	0,1 - 1	
Lite giftig	> 1	

3.1 TERRESTRISKE ORGANISMER

3.1.1 FUGL OG PATTEDYR

Akutt giftighet skal undersøkes for stokkand eller en vaktelart, og et subkronisk/reproduksjonsstudie skal utføres dersom det ikke kan godtgjøres at kontinuerlig eller gjentatt eksponering av voksne eller av redeplasser i hekkesesongen er usannsynlig. Mattilsynet vurderer standard laboratoriestudier og beregner TER verdier for Tier 1 standard scenarier (realistiske "worst case" scenarier). Hvis TER_{akutt} er lavere enn 10 i akutte og subakutte forsøk, eller $TER_{kronisk}$ er lavere enn 5 for langtidsforsøk går man videre til "higher tier" ("refinement steps").

For pattedyr vurderes humane toksisitetsdata (spesifisert i EUs List of Endpoints) både til risikovurdering for akutte effekter og til reproduksjonseffekter. Mattilsynet beregner TER-verdier for Tier 1 standard scenarier. Hvis TER_{akutt} er lavere enn 10, eller $TER_{kronisk}$ er lavere enn 5 går en videre til «higher tier» ("refinement steps").

For risikovurdering av plantevernmidler for fugl og pattedyr er to ulike veiledningsdokumenter i bruk: «Guidance Document on Risk Assessment for Birds and Mammals» (SANCO/4145/2000- se link:

http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/guidance/wrkd0c19_en.pdf).

I 2009 kom det et nytt veiledningsdokument for fugl og pattedyr fra EFSA (EFSA, 2009 - se link: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1438.htm>). For nye stoffer vil risikovurderinger være utført etter dette nye veiledningsdokumentet.

3.1.1.1 Standard tier 1 scenario

Dette scenarioet innebærer inntak via kontaminert føde.

Estimert daglig opptak av et plantevernmiddel:

$$ETE = (FIR/bw) * C * PT * PD \text{ (mg/kg bw/d)}$$

hvor

ETE: Estimated theoretical exposure (beregnet teoretisk eksponering)

FIR: Food intake rate of indicator species (gram våtvekt per dag)

Bw: Body weight

C: Concentration of compound in fresh diet (mg/kg).

PT: Fraction of diet obtained in treated area (mellom 0 og 1)

PD: Fraction of food type in diet (mellom 0 og 1)

Dersom flere sprøytinger og/eller langtids C kan uttrykkes som

$$C = C_0 * MAF * ftwa$$

C_0 : Initiell konsentrasjon etter en sprøyting

MAF: Multiple application factor

ftwa: Time-weighted-average factor

I tier 1 antas det at fuglene/pattedyrene tar all føde fra det sprøytede området (konservativt), at de kun spiser en enkelt type mat og at det ikke er ”avoidance” (unngåelsesadferd). Derfor er PT og PD begge satt til 1.

For fugl er det foreslått indikatorarter for de ulike kulturgruppene i veiledningsdokumentet, men ikke alle disse er relevante for norske forhold. Et handlingsplansprosjekt som ble igangsatt for å identifisere norske indikatorarter for fugl (Hage, M. Bakken, V. & Isaksen, K., 2011) har resultert i foreslåtte indikatorarter for Norge, for et utvalg kulturer (Tabell 11)- se link:

http://www.mattilsynet.no/planter/publikasjoner/sikrere_grunnlag_for_gj_re_risikovurderinger_for_fugl_som_utsettes_for_plantevernmidler_67897.

Tabell 11. Anbefalte norske standardarter (per september 2011, Hage M, Bakken V. & Isaksen K, 2011)

Kultur	Indikatorart
korn	Grågås, sanglerke, buskskvett, gulspurv.
potet	Sanglerke, linerle.
grasmark	Grågås, sanglerke, linerle
belgfrukt	Skogdue, sanglerke, linerle.
frukt	Grønnfink, kjøttmeis, rødstrupe.
oljefrø	Skogdue, sanglerke, linerle, tornirisk
jordbær	Sanglerke, linerle, stær

3.1.1.2 Modifikasjoner (refinement) av beregninger ”Higher tier”

Dersom beregningene i standard tier 1 identifiserer en risiko, kan man gå videre med modifikasjoner («refinement») av eksponeringsmodellen for fuglearter som er relevant for de aktuelle kulturrene. De fleste fugler har en sammensatt diett og et stort område for fødesøk slik at antagelsen om 100 % matinntak fra sprøytet område blir veldig konservativt. Dette vil være særlig relevant i forhold til kronisk eksponering, mens man for akutt giftighet må være oppmerksom på at enkelte kulturer i kortere perioder kan være hovedmatkilde (”opportunistic feeding”).

De to måtene å modifisere eksponering av fugl på er endring av andelen matinntak fra sprøytet område “fraction of diet obtained in treated area” (PT) og endring av matsammensetningen “fraction of food type in diet” (PD). Begge er mulig dersom det finnes informasjon tilgjengelig. PT og PD er spesifikke for fugleart og type kultur, og vil variere mellom medlemsland. PT kan estimeres ut i fra tid brukt på behandlet område, mens for å beregne PD, må man ha data på matinntaket.

En risikovurdering tar normalt utgangspunkt i å beskytte bestander, men i forhold til mulig eksponering av enkeltindivider av sjeldne arter av fugl og pattedyr ønsker ikke FG 2 å gjøre raffineringer av PD/PT akutt.

3.1.2 BIER

3.1.2.1 «Tier» 1

For bier kreves det studier med akutt oral- og kontaktgiftighet utført i laboratorium. Som indikasjon på risiko overfor bier beregner Mattilsynet farekvotienter for oral eksponering «Hazard Quotient for Oral exposure» (HQo) og for kontakteksponering «Hazard Quotient for Contact exposure» (HQc). Farekvotientene beregnes som maksimalt søkt sprøytedose (g v.s./ha) delt på hhv. oral- eller kontaktgiftighet (LD50, oppgitt som µg/bie). EU har bestemt en terskelverdi på 50, og dette betyr at dersom HQo eller HQc >50, utløses krav om feltforsøk med tilhørende ekspertvurdering (EPPO PP 1/170, 2010) for å vurdere hvorvidt det er indikasjoner på effekter som redusert aktivitet eller modifisert adferd hos bier. For risikovurdering av effekter på bier er det utviklet et risikovurderingsskjema av EPPO (EPPO, PP3/10 (3), 2010) hvor det legges opp til en trinnvis fremgangsmåte- se s.324 i link: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2338.2010.02419.x/pdf>.

3.1.2.2 «Higher tier»

3.1.2.2.1 Semi-feltforsøk

Såkalte semi-felt forsøk eller tunneltester er forsøk der bier introduseres i en kultur dekket med et telt. Teltene består av én bikube og biene eksponeres for en sprøytet kultur med et areal på minimum 40 m² (kulturen må være attraktiv for bier, typisk *Phacelia spp* eller raps). Normalt skal det være minst tre gjentak for å kunne gjøre statistisk analyse. Dødelighet, flyveaktivitet og tilstanden til kolonien blir undersøkt.

3.1.2.2.2 Feltforsøk

Forsøket må velges slik at biene kan samle pollen fra feltet som sprøytes. Feltets størrelse varierer med kultur (1 ha for raps og 2500 m² for *Phacelia spp*). Feltene må være godt adskilt (minimum 2-3 km i mellom hvert felt) og dette gjør ofte gjentak vanskelig. Hvert felt består av 4-6 bikuber for å undersøke dødelighet, flyveintensitet og bienes adferd. Tilstanden til kolonien og yngelutvikling blir også målt.

3.1.3 ANDRE LEDDYR

Med "andre leddyr" menes både insekter og midd som lever tilknyttet plantematerialet i sprøytetfeltet og i kulturens kantvegetasjon. Disse blir direkte og indirekte eksponert ved bruk av plantevernmidler.

3.1.3.1 Laboratorieforsøk («first tier»)

Giftighet for to standardarter (*Aphidius rhopalosiphi* og *Typhlodromus pyri*) som tilhører gruppene parasitoider og rovmidd skal testes i labforsøk. I tillegg skal to andre arter som er relevante for bruksområdet testes. Hvis mulig bør de representere insekter eller midd i hovedgruppene jordlevende og bladlevende rovdyr. Insektene skal eksponeres for friske rester av testsubstansen under betingelser som reflekterer de høyeste eksponeringsnivåene i felt

("worst case"). Testen skal utføres med hovedformuleringen og testsubstratet må bestå av et inert materiale som f.eks glass.

Tabell 12. Utvelgelse av relevante testorganismer inndelt etter to hovedbruksområder

	Parasitoider	Rovmidd	Jordlevende predatorer	Bladlevende predatorer
veksthus, frukt	<i>Aphidus rhopalosiphi</i> <i>Trichogramma cacoeciae</i> <i>Drino sp.</i> (for bruksområde: skog)	<i>Typhlodromus pyri</i> <i>Amblyseius sp.</i>	<i>Pardosa sp.</i> <i>Poecilus cupreus</i>	<i>Orius sp.</i> <i>Episyrphus balteatus</i> <i>Chrysoperla carnea</i> <i>Coccinella septempunctata</i>
grønnsaker, korn, forplanter	<i>Aphidus rhopalosiphi</i> <i>Trichogramma cacoeciae</i>		<i>Poecilus cupreus</i> <i>Pardosa sp.</i> <i>Aleochara bilineata</i> (grønnsaker)	<i>Episyrphus balteatus</i> <i>Chrysoperla carnea</i> <i>Coccinella septempunctata</i>

Eksposeringen for andre leddyr uttrykkes i arealenhet (g/hektar). Mattilsynet beregner farekvotient «hazard quotient» (HQ) både i kulturen (in-field) og utenfor kulturen (off-field) i henhold til retningslinjer fra SETAC/ESCORT2 (Candolfi et al., 2001). Dette gjøres ved å multiplisere dosering (g v.s./ha) med en faktor for evt. gjentatte behandlinger («multiple application factor» (MAF)) og deretter dele på giftighet (uttrykt som Lethal (dødelig) Rate (dose) 50 (LR50), g v.s./ha fra glassplatestudier). For sprøyting «off-field» er også avdrift med i beregningen. Hvis HQ overstiger EUs grense på 2 må man gå videre til Higher tier.

3.1.3.2 Utvidede forsøk («higher tier»)

Dersom laboratorieforsøkene over viser at mer enn 30 % av individene viser letale eller subletale responser eller når preparatet inneholder mer enn et virksomt stoff kreves det utvidede forsøk («higher tier»). I godkjeningsarbeidet forholder Mattilsynet seg til to typer «higher tier»-studier:

3.1.3.2.1 Utvidede laboratorieforsøk.

De samme artene som ovenfor testes. Forskjellen mellom utvidede laboratorieforsøk og «first tier» forsøk er først og fremst relatert til eksponering. Retningslinjer for utførelse av utvidede laboratorieforsøk står beskrevet i Candolfi et al.(2001). Utvidede laboratorietester kan omfatte flere typer forsøk som for eksempel:

- forsøk med artropoder i forskjellige livsstadier

- dose-respons forsøk
- repeterende appliseringsforsøk

For utvidet lab-forsøk er effekter < 50 % akseptabelt så lenge relevant dosering er brukt (SANCO/10329/2002 - se s. 23 i link:

http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/guidance/wrkd09_en.pdf)

3.1.3.2.2 Feltforsøk

Feltforsøk skal utføres når uakseptable effekter (>50 % effekt) er observert i utvidete labforsøk, eller når kontinuerlig eller gjentatt eksponering er sannsynlig ut fra ekspertvurdering av stoffets bruksmåte eller skjebne i miljøet. Feltforsøk evalueres etter veiledningsdokumentet til de Jong et al., 2010. – se link:

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601712006.pdf>.

I dokumentet Jong et. al, 2010 angis det hvordan informasjon om studiene kan presenteres på en oversiktlig og konsis måte i form av en tabell (header table s. 15). Videre anbefales det å utarbeide en index som viser om feltforsøkene er gyldige (reliability index). En oversikt over tre slike indekser (Ri 1,2 og 3) er gitt på s.16 (tabell 1) i Jong et. al, 2010. Ri 1 tilsier et forsøk som er godt utført mens Ri 2 er mindre godt utført og Ri 3 er av uakseptabel kvalitet.

3.1.4 JORDLEVENDE ORGANISMER

3.1.4.1 Meitemark

Meitemark er en nøkkelorganisme i jordbruksjord og lever i et tett samspill med planterøtter, sopp og mikroorganismer. Regnet i antall er det omlag 200 meitemark/m² eller 200 000 meitemark/daa i matjordlaget i norsk åkerjord. Omregnet til biomasse utgjør dette 50-100 g/m² eller 50-100 kg meitemark/daa. Det kan imidlertid bli langt flere meitemark i de fleste jordtyper (Pommeresche et al., 2007). For meitemark skal akutt giftighet testes dersom et plantevernmiddel brukes på jord eller kan forurense jord. I laboratoriestudier brukes som regel arten *Eisenia fetida*, som ikke finnes i landbruksjord. Studium av subletale effekter på *E. fetida* er ikke nødvendig dersom antall behandlinger er <3 og DT90felt <100 dager. Mattilsynet beregner TER for meitemark ved å dele giftighet (LC50/NOEC) på PIEC i jord. EUs Uniform Principles har definert en grenseverdi for akutt TER på 10 for meitemark. For kroniske forsøk er grensen 5 og feltforsøk skal utføres dersom TER_{kronisk} <5.

I feltforsøk hvor man studerer meitemark må den initiale effekten ikke være > 50 % og gjenoppretting av populasjoner (recovery) må finne sted i løpet av vekstsesongen for at et stoff kan godkjennes. Relevansen av feltforsøk må vurderes sett i forhold til både klima og tilstedeværende arter. De vanligste artene i norsk landbruksjord er stor meitemark (*Lumbricus terrestris*), Grå meitemark (*Aporrectodea caliginosa*), Rosa meitemark (*Aporrectodea rosea*), Skogsmeitemark (*Lumbricus rubellus*) og Lang meitemark (*Aporrectodea longa*). Blant disse er grå meitemark den absolutt vanligste. (Pommeresche et al., 2007).

3.1.4.2 Mikroorganismer i jord

Effekter på mikrobiell aktivitet i jord beskrevet ved nitrogensyklus og karbonmineralisering skal undersøkes dersom preparatet brukes på jord eller kan forurense jord. For mikroorganismer i jord skal laboratorieforsøk utføres dersom DT90felt >100 dager. Dersom den mikrobielle aktiviteten i laboratorieforsøk avviker mer enn 25 % fra kontrollen etter 100 dager utløses krav om ytterligere forsøk («Litterbag»-forsøk).

3.1.4.3 Andre jordlevende makroorganismer i jord

Testing er ikke nødvendig dersom $DT90_{felt} < 100$ dager, eller bruksmåten er slik at eksponering ikke forekommer, eller dersom data fra forsøk med virksomt stoff ikke tilsier risiko for effekter på makrofauna, meitemark eller mikroflora. Dersom $DT90_{felt}$ er mellom 100 og 365 dager og HQ for leddyr > 2 skal det utføres reproduksjonstest med spretthaler.

Studier med flere ulike plantevernmidler har vist at spretthaler ofte er langt mer følsomme enn meitemark, og disse organismene har en viktig rolle i jord. Effekt på nedbrytning av organisk materiale («Litterbag»-test) skal undersøkes dersom $DT90_{felt} > 1$ år. Funksjonelle endepunkter som for eksempel nedbrytning av organisk materiale har en intuitiv relevans for landbruksjord.

3.2 AKVATISKE ORGANISMER

3.2.1 LABORATORIESTUDIER («TIER» 1)

For en "First tier" vurdering som Mattilsynet gjør, kreves det effektstudier på 3 hovedgrupper av akvatiske organismer. I en artikkel av Brock et al. (2006 – se link:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ieam.5630020402/pdf>) skisseres det følgende krav for "first tier":

- Alger. Det kreves 2 taxa for herbicider. TER kan beregnes basert på både 72t ErC50 (vekstrate) og 72t EbC50 (biomasse).
- Pelagisk invertebrat (dafnie). TER for akutt giftighet beregnes basert på 48t EC50 (hvor endepunktet er immobilisering)). Studier av reproduksjon kreves dersom $DT50_{vannfasen} > 2$ dager eller det er gjentatte sprøytinger. TER baseres da på 21 dager NOEC.
- Fisk. TER beregnes basert på 96t LC50 og evt. NOEC fra kroniske forsøk.
- Vannplanter (*Lemna*) (krav om denne testen dersom det er et herbicid). TER beregnes basert på 7 d EC50.
- Sedimentlevende invertebrater (*Chironomus riparius*) kreves testet dersom det er sannsynlig at plantevernmidlet vil fordeles til sediment og være persistent der.
 - Akutt 48 t EC50 kan kreves dersom det er et insektmiddel og en forventer høyere sensitivitet enn for dafnier.
 - Kronisk test varer 28 d og det beregnes en NOEC.

$PEC_{global\ maximum}$ (maksimal konsentrasjon fra simuleringene) brukes både for akutte og kroniske forsøk.

For hver av organismegruppene har EUs «Uniform Principles» definert terskelverdier i forhold til TER. For akutte studier på dafnier og fisk er verdien 100, mens den er 10 for kroniske studier og for forsøk med alger og vannplanter. Virksomme stoffer/preparater som gir lavere verdier enn dette skal i utgangspunktet ikke godkjennes i EU uten nærmere vurdering (utvidet risikovurdering, feltforsøk o.l.).

3.2.2 UTVIDEDE STUDIER («HIGHER TIER»)

En utvidet risikovurdering kan bl.a. omfatte laboratorietester med fler arter enn hva som er minimumskravet i «first tier». Når fler arter er testet reduseres usikkerheten i risikovurderingen. Hvordan dette skal håndteres slik at beskyttelsesnivået for miljøet blir bibeholdt er behandlet i et dokument fra EFSA's «Plant Protection Products and their

Residues-panel» (PPR-panel) (EFSA, 2005- se link: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/301.pdf>). Når kun et mindre antall nye arter er testet foreslås beregning av geometrisk middelværdi av LC50 eller EC50-verdiene i stedet for den laveste verdien. (Metode 1 og 2 i dokumentet). Et annet alternativ er å benytte den laveste LC50 eller EC50-verdien og i stedet redusere TER-terskelverdien. Terskelverdiene for TER er blant annet ment å ta høyde for variasjonen i følsomhet mellom arter, dvs. sannsynligheten for at andre arter er mer følsomme enn de få som er testet. I tillegg skal terskelverdien omfatte andre faktorer som er av betydning for ekstrapolering fra for eksempel LC50 i en laboratorietest til en konsentrasjon som ikke gir negative effekter på fiskepopulasjoner i miljøet. TER-terskelen 100 for akutte studier på dafnier og fisk er satt skjønnsmessig uten at den faktoren som er tenkt å dekke variasjonen i følsomhet er spesifisert. PPR har beskrevet noen alternative metoder for å beregne redusert TER-terskel når flere arter er testet. FG 2 aksepterer at enkelte av metodene foreslått av PPR (2005) (metode 3-5) benyttes når tester med flere arter er utført med evertebrater og fisk, men forutsetter at terskelverdien ikke må bli lavere enn 10 for å ta høyde for de andre faktorene som denne verdien er tenkt å omfatte. Når det gjelder alger og vannplanter (som ikke er behandlet av PPR panel) er Terskelverdien i utgangspunktet så lav (10) at en ytterligere reduksjon ikke kan anbefales. For disse organismegruppene bør derfor PPRs metode nr. 1 benyttes (beregning av geometrisk middelværdi av EC50).

Dersom det finnes toksisitetsdata for minst 8 arter innenfor en organismegruppe kan man i følge «HARAP Guidance Document» (Campbell et al., 1999) benytte en statistisk analyse av fordelingen av LC50- eller EC50-verdier (SSD-analyse). Vanligvis benyttes da medianestimatet av 5-prosentilen (HC5) i en log-normal fordeling som utgangspunkt for risikovurderingen. Det er ikke fastlagt hvilken TER-terskelverdi som skal brukes i slike tilfeller, men Brook et al. (2006) har foreslått at TER-terskelen kan reduseres til 1 dersom man benytter den laveste HC50 innenfor konfidensintervallet (LLHC50) som utgangspunkt.

I tilfeller der EUs grenser overskrides (TER er under angitte grenser) blir det ofte levert mikro-/mesokosmosforsøk for å få mer realistiske effektverdier. Slike studier vurderes i henhold til de Jong et al., 2008 – se link: <http://library.wur.nl/ebooks/1872236.pdf> Dette dokumentet inneholder retningslinjer for rapportering og evaluering av mikro-/mesokosmosforsøk. Effekter på ulike endepunkter i testene foreslås klassifisert etter en skala fra 1 (ingen effekt påvist i testen) til 5 (betydelig effekt; ingen gjenoppretting av populasjoner i løpet av 8 uker). Den høyeste eksponeringskonsentrasjonen i testen hvor effektklasse 1 ikke er overskredet rapporteres som NOEC. I tillegg beregnes en NOEAEC (No Observed Ecologically Adverse Effect Concentration) som tar hensyn til om påvirkede populasjoner eller samfunn blir gjenopprettet i løpet av testen eller minimum etter 8 uker.

Når data fra mikro/mesokosmosforsøk skal benyttes til risikovurdering beregnes TER basert på NOEC-verdi fra forsøket og $PEC_{global\ maximum}$, og det brukes en TER-grense på 5. Dersom beregningen viser $TER < 5$ kan det vurderes å basere beregningen på NOEAEC i stedet for NOEC dersom potensialet for gjenoppretting av populasjoner kan anses å være representativt for forhold i aktuelle norske vannforekomster.

3.2.3 BIOAKKUMULERING

Potensialet for bioakkumulering vurderes både basert på fysisk kjemiske egenskaper (log K_{OW}) og eventuelt laboratoriestudier med f.eks. fisk. EU angir i Uniform principles det som problematisk i forhold til bioakkumulering dersom:

BCF > 1000 hvis stoffet er lett nedbrytbart eller

BCF > 100 hvis stoffet ikke er lett nedbrytbart.

Generelt anses stoffer med en log K_{OW} > 3 å ha et potensial for akkumulering i organismer (og også i næringskjeden), men mange stoffer omdannes enzymatisk i høyerestående organismer og i de tilfellene vil man ikke få akkumulering i næringskjeden. Mattilsynet vurderer bioakkumulering etter skala angitt i tabell 13.

Tabell 13. Gradering av potensialet for bioakkumulering slik det praktiseres av Mattilsynet i dag.

Potensiale for Bioakkumulering	BCF
Meget høyt	> 1000
Høyt	200 - 1000
Middels	100 - 200
Moderat	10 - 100
Lavt	< 10

3.3 SKALERING AV RISIKO FOR TERRESTRISKE OG AKVATISKE ORGANISMER I MILJØET

For å beskrive risiko knyttet til eksponering av ulike organismer i og utenfor sprøytefeltet benytter FG 2 en gradering. Graderingen er basert på forholdet mellom eksponering beregnet ved hjelp av modeller og den grenseverdi som benyttes for hver enkelt organismegruppe.

Tabell 14. Gradering av risiko for effekter på organismer i miljøet

Svært stor risiko	mer enn 500 % av grenseverdi
Betydelig risiko	300 – 500 % av grenseverdi
Middels risiko	150-300 % av grenseverdi
Moderat risiko	100-150 % av grenseverdi
Minimal risiko	ingen overskridelser av grenseverdi

I beregningen av eksponeringskonsentrasjoner legges maksimale konsentrasjoner til grunn, disse opptrer under eller kort tid etter sprøyting. Det er ikke alltid slik at den organismegruppen som vurderes eksponert (for eksempel fugl eller nytteorganismer knyttet til

plantematerialet) er tilstede når disse maksimale konsentrasjonene er aktuelle, for eksempel i tilfeller hvor åkeren sprøytes i en svært tidlig vekstfase av kulturen. I den samlede vurderingen av risiko tar derfor FG 2 hensyn til hvorvidt eller i hvilken grad organismer faktisk eksponeres, og dette kan føre til en nedjustering av risiko relativt til skalaen over.

I tillegg tas det hensyn til usikkerheter i datagrunnlaget både i forhold til etablering av grenseverdi og modellering av eksponeringskonsentrasjoner der hvor dette er aktuelt. Dette kan føre til enten en oppjustering eller nedjustering relativt til risikoskalaen. Alle avvik fra risikovurderingsskalaen over vil være begrunnet i risikovurderingsdokumentet.

3.4 FREMTIDENS UTFORDRINGER

3.4.1 BRUK AV DYRESTUDIER

Bruk av dyr i toksisitetstudier er omdiskutert internasjonalt og det blir et stadig strengere regelverk når det gjelder gjennomføring av dyreforsøk. Det finnes alternative tilnærminger til dyrestudier, for eksempel QSAR ("Quantitative Structure Activity Relationship"), read across (basert på effekt av lignende stoffer), grouping (informasjon om, eller interpolering av egenskaper til andre stoffer i en gruppe av stoffer som sannsynligvis har liknende fysikalsk-kjemiske og toksikologiske egenskaper eller der disse egenskapene følger et mønster), cellelinjer, men ingen kjente alternativer kan gi de samme svarene som dyrestudier.

3.4.2 KOMBINASJONSEFFEKTER

I det virkelige liv eksponeres vi for lave konsentrasjoner av en blanding av mange ulike forurensningsstoffer. Dette vies stadig større oppmerksomhet både nasjonalt og internasjonalt. Det er mange uløste spørsmål på dette området. Så langt finnes ingen prosedyre for vurdering av eksponering av flere stoffer sammen (kombinerte effekter), men det er laget noen utredninger om dette, både nasjonalt og internasjonalt (VKM, 2008 og EFSA, 2008). Se link til VKM-rapport:

http://vkm.no/eway/default.aspx?pid=277&trg=Content_6524&Main_6177=6500:0:31,2296&Content_6500=6524:0:31,2588&Content_6524=6187:1656702::0:6295:7::0:0

Se link til EFSA-rapport: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/705.pdf>.

3.4.3 PROBABILISTISKE RISIKOVURDERINGER

Brukes i større grad i USA og Canada enn i Europa. Temaet har vært diskutert i mange år også i Europa, men fremdeles er det deterministisk risikovurdering som i praksis brukes for plantevernmidler i Europa.

3.4.4 BENCHMARK-DOSE (BMD)

Verdi som bygger på statistisk beregning som et alternativ til NOAEL. Kurven for dose-respons modelleres. EFSA definerer Benchmark på følgende måte: «Benchmark dosen (BMD) er en dose som forårsaker en forutbestemt forandring i responsen. Dette dosenivået er utledet fra en beregnet dose-respons kurve som er assosiert med en spesifikk forandring i responsen, «the Benchmark Response (BMR)». EFSA's anbefalinger i framtidens

risikovurderinger er å bruke BMD framfor NOAEL (EFSA, 2009- se link: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1150.pdf>).

I flere av EFSAs paneler er dette verktøyet nå tatt i bruk.

3.4.5 ENDOKRINE EFFEKTER

Dette er et viktig område i det nye EU-regelverket for plantevernmidler. I den nye plantevernmiddelforordningen betraktes effekter på hormoner og hormonelle prosesser som uønsket. EU kommisjonen kom i august i år med en 4. rapport om strategier i EU for denne type stoffer (SEC, 2011) og er også kommet med en egen tilstansrapport (state of the art”, Evans et al., 2011) for dette området i EU – se link:

http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/summary_state_science.pdf.

Referanser

Balant LP & Gex-Fabry M. Physiological pharmacokinetic modelling. *Xenobiotica* 20: 1241-1257. 1990.

Bolli RI, Haraldsen T, Haugen LE, Holten R, Eklo OM. National Scenarios - Norway. Introduction of national scenarios for approval of new pesticides in Norway. *Bioforsk Report Vol. 6 Nr.34* 2011.73 pp. 2011

Brock TCM, Gertie HP Arts, Maltby L, Van den Brink PJ. Aquatic Risks of Pesticides, Ecological Protection Goals and Common Aims in European Union Legislation. *Integrated Environmental assessment and Management-Volume 2, number 4-p e20-e46*. 2006 SETAC.

Burlinson B, Tice RR, Speit G, Agurell E, Brendler-Schwaab SY, Collins AR, Escobar P, Honma M, Kumaravel TS, Nakajima M, Sasaki YF, Thybaud V, Uno Y, Vasquez M, Hartmann A. In Vivo Comet Assay Workgroup, part of the Fourth International Workgroup on Genotoxicity Testing: results of the in vivo Comet Assay workgroup. *Mutat. Res.* 2007; 627: 31-5.

Candolfi MP, Barrett KL, Campbell PJ, Forster R, Grandy N, Huet M-C, Lewis G, Oomen PA, Schmuck R, Vogt H. Guidance Document on Regulatory Testing and Risk Assessment Procedures for Plant Protection Products with Non-Target Arthropods. From the ESCORT 2 Workshop (European Standard Characteristics of Non-Target Arthropod Regulatory Testing) held at Wageningen International Conference Centre, Wageningen, the Netherlands 21-23 March 2000.

Campbell PJ, Arnold DJS, Brock TCM, Grandy NJ, Heger W, Heimbach F, Maund SJ, Streloke M. Guidance document on higher-tier aquatic risk assessment for pesticides (HARAP). Brussels (BE): SETAC-Europe. 179 p. 1999

Council Directive 91/414/EEC. Concerning the placing of plant protection products on the market. Council Directive of 15. July 1991.

de Jong FMW, Brock TCM, Foekema EM, Leeuwangh P. Guidance for summarizing and evaluating aquatic micro- and mesocosm studies. RIVM Report 601506009/2008, The Netherlands. 2008.

deJong, FMW, Bakker, FM, Brown, K, Jilesen, CJTJ, Posthuma-Doodeman, CJAM, Smit, CE, van der Steen, JJM, van Eekelen, GMA. Guidance for summarising and evaluating field studies with non-target arthropods. A guidance document of the Dutch Platform for the Assessment og Higher Tier studies. RIVM report number 601712006/2010. ISBN/EAN: 978-90-6960-245-5. 2010.

EC No 1107/2009. Concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC. Official Journal of the European Union L309/1.

ECB/30/04. Expert discussion on the classification of substances toxic to reproduction. Ispra 4-5 March 2004.

ECHA, 2010. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose-response for human health. Version 2, Decemer 2010.

EFSA, 2005. Opinion of the Scientific Panel on Plant health, Plant protection products and their residues on a request from EFSA related to the assessment of the acute and chronic risk to aquatic organisms with regard to the possibility of lowering the uncertainty factor if additional species were tested. The EFSA Journal (2005) 301, 1-45.

EFSA, 2008. Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. Scientific Opinion of the Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). The EFSA Journal (2008) 704, 1-84.

EFSA, 2009. Scientific opinion: Use of the benchmark dose approach in risk assessment. Guidance of the Scientific Committee. EFSA Journal (2009) 1150, 1-72. European Food Safety Authority, 2008.

EFSA, 2009. Risk assessment for birds and Mammals. On request from EFSA, Question No EFSA-Q-2009-00223. First published on 17 December 2009. EFSA Journal 2009; 7(12):1438.

EFSA, 2010. Scientific opinion on Preparation of a Guidance Document on Pesticide Exposure Assessment for Workers, Operators, Bystanders and Residents. EFSA Journal 2010; 8(2):1501.

EFSA, 2011. Submission of scientific peer-reviewed open literature for the approval of pesticide active substances under Regulation (EC) No 1107/2009. EFSA Journal 2011; 9 (2):2092.

EFSA, 2011. Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment. EFSA Journal 2011; 9(9):2379.

EHC 57, 1986. Principles of Toxicokinetic studies. Environmental Health Criteria 57, 1986. WHO/FAO International programme on chemical safety, IPCS Harmonization project. ISBN 92 4 154257 8.

EHC 104,1990. Principles for the toxicological assessment of pesticides residues in food. Environmental Health Criteria 104, 1990. WHO/FAO International programme on chemical safety, IPCS Harmonization project. ISBN 92 4 157104 7.

EHC 210,1999. Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. Environmental Health Criteria 210, 1999. WHO/FAO International programme on chemical safety, IPCS Harmonization project. ISBN 92 4 157210 8.

Eklo O, Almvik M, Bolli R, Haraldsen T, Haugen L, Holten R, Lundekvam H, Riise G, Stenrød M & Tveit C. Norske scenarier II. Sluttrapport for prosjektperioden 2005-2006. Bioforsk Rapport Vol. 3 Nr. 11 2008

Eklo O, Almvik M, Bolli R, Børresen T, Haraldsen T, Haugen L, Holten R, Riise G, Norwegian Scenarios II. Final report from the period 2007-2006. Bioforsk Report Vol. 4 Nr. 187 2009

EPA, 2000. Benchmark dose technical Guidance document. Risk Assessment Forum, US. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

EPPO, PP3/10 (3), 2010. Environmental risk assessment scheme for plant protection products. Chapter 10: Honeybees. European and Mediterranean Plant Protection Organization (EPPO). Bulletin OEPP/EPPO Bulletin 40, 323-331.

EU draft 7199/VI/99 rev.6 23/02/2011. Guidance for the setting of an Acute Reference Dose (ARfD). European Commission 23.02.2011

EU 544/2011. Data requirements for active substances, as provided for in article 8 (1) (b) of regulation (EC) No 1107/2009.

EU 546/2011. Uniform principles for evaluation and authorisation of plant protection products. European Parliament and of the Council 10 June 2011.

Evans R, Kortenkamp A, Martin O, McKinlay R, Orton F, Rosivatz E, 2011. State of the art assessment of endocrine disruptors. 2nd Interim Report. Project Contract Number 070307/2009/550687/SER/D3. Draft 31.01.2011.

FOCUS, 2009. Assessing Potential for Movement of Active Substances and their Metabolites to Ground Water in the EU. Report of the FOCUS Ground Water Work Group, EC Document Reference Sanco/13144/2010 version 1, 604 pp.

FOCUS, 2000. FOCUS groundwater scenarios in The EU review of active substances. Report of the FOCUS Groundwater Scenarios Workgroup, EC Document Reference SANCO/321/2000 rev.2, 202pp

FOCUS, 2002. Generic guidance for FOCUS groundwater Scenarios. Report of the FOCUS Groundwater Scenarios Workgroup v 1.1, 2002, 61pp

FOCUS, 2001. FOCUS Surface Water Scenarios in the EU Evaluation Process under 91/414/EEC. Report of the FOCUS Working group on Surface Water scenarios, EC Document Reference SANCO/4802/2001 rev.2 final (May 2003)

FOCUS, 2007. Landscape and Mitigation factors in aquatic ecological risk assessment. volum 1. Extended summary and recommendations. The final report of the FOCUS working group on landscape and mitigation factors in ecological risk assessment. SANCO/10422/2005, version 2.0, September 2007.

FOCUS, 2009. Assessing Potential for Movement of Active Substances and their Metabolites to Ground Water in the EU. Report of the FOCUS Ground Water Work Group, EC Document Reference. Sanco/13144/2010, version 1, 13 June 2009.

FOCUS, 2005. Guidance Document on Estimating Persistence and Degradation Kinetics from Environmental Fate Studies on Pesticides in EU Registration. Report of the FOCUS Work Group on Degradation Kinetics, EC Document Reference SANCO/10058/2005 version 1.0, 431 pp.

Forskrift om plantevernmidler. FOR 2004-07-26. LMD nummer 1138, 2004.

Hage M, Bakken V & Isaksen K, 2011. Farmland birds in Southeast Norway. Risk assessment of agricultural pesticides-Recommendation for focal species in seven crops. Report to the Norwegian Food Safety Authority. ARC-DA, 2011.

Hartmann A, Agurell E, Beevers C, Brendler-Schwaab S, Burlinson B, Clay P, Collins A, Smith A, Speit G, Thybaud V, Tice RR; 4th International Comet Assay Workshop. Recommendations for conducting the *in vivo* alkaline Comet Assay. *Mutagenesis*. 2003; 18: 45-51.

Kirkland D, Speit G. Evaluation of the ability of a battery of three *in vitro* genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens III. Appropriate follow-up testing *in vivo*. *Mutation Research* 654: 114-132. 2008.

Landbruks- og matdepartementet, 2009. Handlingsplan for redusert risiko ved bruk av plantevernmidler (2010-2014). Vedtatt av Landbruks- og mat departementet 18. september 2009.

Muller A, Jacobsen H, Healy E, McMickan S, Istace F, Blaude M-N, Howden P, Fleig H, Schulte A (EU working group on Haemolytic Anaemia). Hazard classification of chemicals inducing haemolytic anaemia: An EU regulatory perspective. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 45 (2006) 229-241.

Nordisk/Baltisk GD, 2011: Guidance document on the process for work-sharing in the northern zone in the registration of plant protection products following inclusion of an active substance in Annex 1 of council directive 91/414/EEC. Veiledningsdokument utarbeidet av de nordisk/baltiske landene, 28. January 2011.

OECD, 2008. Detailed review paper on transgenic rodent mutation assays. Environment Directorate Organisation for Economic Co-operation and Development ENV/JM/MONO(2008), 2nd draft-May 2008 p. 23-38.

OECD 35/14, 2002. Guidance Notes for analysis and evaluation of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies. OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment and Series N. 35 and series on Pesticides No 14, 2002

OECD 28, 2004. Guidance document for the conduct of skin absorption studies. OECD series on testing and assessment. ENV/JM/MONO (2004)2, 05-Mar-2004.

OECD 124, 2010. Guidance for the derivation of an acute reference dose. OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 124.

OECD 116, 2010. OECD draft guidance document on the design and conduct of chronic toxicity and carcinogenicity studies, supporting TG 451, 452, 453. Full draft-17 December 2010.

OECD 401, 1987. Acute Oral Toxicity. OECD Guideline for testing of chemicals No 401, adopted 24 Feb 1987.

OECD 407, 2008. Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in rodents. OECD Guideline for testing of chemicals No 407, adopted 3 October 2008.

OECD 408, 1998. Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents. OECD Guideline for testing of chemicals No 408, adopted 21st September 1998.

OECD 409, 1998. Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Non-Rodents. OECD Guideline for testing of chemicals No 409, adopted 21st September 1998.

OECD 414, 2001. Prenatal Development Toxicity Study. OECD Guideline for testing of chemicals No 414, adopted 22nd January 2001.

OECD 416, 2001. Two-generation Reproduction Toxicity Study. OECD Guideline for testing of chemicals No 416, adopted 22nd January 2001.

Oecd 417, 2010. Toxicokinetics. OECD Guideline for testing of chemicals No 417, adopted 22 July 2010.

OECD 419, 1995. Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study. OECD Guideline for testing of chemicals No 419, adopted 27.07.95.

OECD 424, 1997. Neurotoxicity Study in Rodents. OECD Guideline for testing of chemicals No 424, adopted 21st July 1997.

OECD 426, 2007. Development Neurotoxicity Study. OECD Guideline for testing of chemicals No 426, adopted 16 October 2007.

OECD 427, 2004. Skin Absorption: *in vivo* Method. OECD Guideline for testing of chemicals No 427, adopted 13 April 2004.

OECD 428, 2004. Skin Absorption: *in vitro* Method. OECD Guideline for testing of chemicals No 428, adopted 13 April 2004.

OECD 452, 2009. Chronic Toxicity Studies. OECD Guideline for testing of chemicals No 452, adopted 7st September 2009.

OECD 453, 2009: Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies. OECD Guideline for testing of chemicals No 453, adopted 7 September 2009.

OECD 471, 1997. Bacterial reverse mutation test. OECD Guideline for testing of chemicals No 471, adopted 21st July 1997.

OECD 473, 1997. *In vitro* Mammalian chromosome aberration test. OECD Guideline for testing of chemicals No 473, adopted 21st July 1997.

OECD 474, 1997. Mammalian erythrocyte micronucleus test. OECD Guideline for testing of chemicals No 474, adopted 21st July 1997.

OECD 475, 1997. Mammalian bone marrow chromosome aberration test. OECD Guideline for the testing of chemicals No 475, adopted 21st July 1997.

OECD 476, 1997. *In vitro* Mammalian cell gene mutation test. OECD Guideline for testing of chemicals No 476, adopted 21st July 1997.

OECD 478, 1984. Genetic Toxicology: Rodent Dominant Lethal Test. OECD Guideline for testing of chemicals No 478, adopted 4 April 1984.

OECD 484, 1986. Genetic toxicology: Mouse spot test. OECD Guideline for testing of chemicals No 484, adopted 23st Oct 1986.

OECD 486, 1997. Unscheduled DNA synthesis (UDS) test with mammalian liver cells *In Vivo*. OECD Guideline for testing of chemicals No 486, adopted 21st July 1997.

OECD 487, 2010. *In vitro* mammalian cell micronucleus test. OECD Guideline for the testing of chemicals No 487, adopted 22st July 2010.

PPR, 2005: Opinion of the Scientific Panel on Plant health, Plant protection products and their Residues on a request from EFSA related to the assessment of the acute and chronic risk to aquatic organisms with regard to the possibility of lowering the uncertainty factor if additional species were tested. EFSA Journal 301, 1-45

Pommeresche R, Hansen S, Løes AK, Sveistrup T. Meitemark i jordforbedring. Økologisk småskrift nr. 1, 2007 (utgitt av Bioforsk).

Rautmann D, Streløke M. and Winkler R. New basic drift values in the authorization procedure for plant protection products. Mitt. Biol. Bundesanst. Land- Forstwirtschaft. 383:133-141. 2001.

SEC, 2011. Commission staff working paper, 4th Report on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disruptors. Brussels, 10.8.2011 SEC (2011) 1001 final.

SANCO/221/2000 rev 10-final. Guidance Document on the assessment of metabolites in groundwater of substances regulated under Council directive 91/414/EEC. European Commission, 25. February 2003.

SANCO/222/2000 rev. 7. Guidance Document on Dermal Absorption. European Commission, 19 March 2004.

SANCO/4802/2001-rev.2 final May 2003. Focus surface water scenarios in the EU evaluation process under 91/414/EEC. European Commission.

SANCO/10329/2002. Guidance document on terrestrial ecotoxicology. European Commission.

SANCO/7531/2006 rev.10-draft. Guidance for the setting and application of acceptable operator exposure levels (AOELs). European Commissions 7. July 2006.

SANCO/10553/2006 Rev 2. June 2008. Pesticides in air: Considerations for exposure assessment. Report prepared by the FOCUS Working Group on Pesticides in Air (FOCUS Air Group). European Commission 2. June 2008.

Tice RR, Agurell E, Anderson D, Burlinson B, Hartmann A, Kobayashi H, Miyamae Y, Rojas E, Ryu JC, Sasaki YF. Single cell gel/Comet Assay: guidelines for *in vitro* and *in vivo* genetic toxicology testing. Environmental Molecular Mutagen. 2000; 35: 206-21.

UK, 2010. Draft Assessment Report (DAR) of Isapyrazam. Report and proposed decision of the United Kingdom made to the European Commission under article 8 of Council Directive 91/414/EEC, April 2010. Chapter B8: Environmental Fate and behaviour and chapter b9: Ecotoxicology.

UK, 2012. Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State United Kingdom for the new active substance ISOPYRAZAM, February 2012- Final addendum to the Draft Assessment Report (DAR).

VKM, 2008. Combined toxic effects of multiple chemical exposures. Opinion of the scientific Steering Committee of the Norwegian Scientific Committee for food safety, 06/404-6 final. ISBN 978-82-8082-232-1 (printed edition), ISBN 978-82-8082-233-8 (electronic edition) Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM).

VKM mål- og strategiplan 2011-2014.

Vedlegg 1. Inputparametre for modellering

Nedbrytning/DT50

Jord

Alle FOCUS modellene krever DT50soil som er beregnet etter 1. ordens nedbrytingskinetikk (SFO) som input. Det korrigeres også for fuktighet i henhold til FOCUS retningslinjer (FOCUS, 2002) og for temperatur ved hjelp av følgende formel (Mensink et al., 1995):

$DT50(20\text{ }^{\circ}\text{C}) = DT50(T) \cdot e^{(0,08(T-20))}$, hvor T er lik temperaturen forsøket er utført ve.

I følge FOCUS veiledningsdokument på persistens og nedbrytingskinetikk (2006) anbefales det å bruke geometrisk snitt når man har resultater fra fire jordtyper for morstoff og tre jordtyper for metabolitter. Har man resultater fra færre jordtyper skal man bruke "worst case" og har man derimot mange jordtyper representert kan medianverdien være mest riktig å bruke.

Alle de DT50-verdiene som er brukt må klart fremgå av tilvirkers dokumentasjon. Det må også gjøres rede for om DT50-verdiene kommer fra et laboratorieforsøk eller et feltforsøk. For feltstudier må det være en nedbrytningsstudie med beregning av DegT50. For å bruke verdiene i modellering må DegT50 transformeres til verdier for 20 °C og pF 2. Dette krever invers modellering og innebærer mange usikkerheter, slik at EFSA anbefaler å bruke resultater fra nedbrytingsforsøk fra laboratorium da nedbryting i felt avhenger generelt av jordas fuktighet, temperatur og dyp. Omregningsfaktor fra felt til lab innebærer at en tar hensyn til temperaturen i felt når en modellerer nedbryting av plantevernmidlet. Denne faktoren blir ofte betegnet som Q10 og angir øking av mikrobiell nedbryting når temperaturen øker 10 grader. Denne har ofte en default-verdi i de ulike modellene som brukes. Denne verdien er av EFSA bestemt til å være 2.58 (EFSA, 2007)

Vann/sediment

Nedbrytningsforløpet er mer komplisert her enn i jord. For overflateavrenningsscenariene er det i FOCUS-kinetikkdokument (FOCUS, 2005) foreslått en trinnvis prosedyre for bestemmelsen av DT50. Tabellen under er hentet fra dette veiledningsdokumentet og gir viktig veiledning på hvilke verdier man kan bruke i ulike trinn i FOCUS_{sw}.

Tabell 1. Nedbrytningsforløp i vann/sediment relatert til FOCUS overflatevannscenarier.

	FOCUS STEP		
	1	2	3
Kinetisk nivå	Nivå P-I System DegT50/90 En-kompartiment, der nedbrytning estimeres for hele systemet under ett. Inkludert forsvinning fra både vann- og sedimentfase.	Nivå P-II Vann Deg50/90 + Sediment Deg50/90 To-kompartiment, der forsøket er utført slik at nedbrytning estimeres i både vann og sediment. eller Nivå P-I System DegT50/90 For begge kompartiment (som for STEP1)	Nivå P-II Vann Deg50/90 + Sediment Deg50/90 eller Nivå P-I System DegT50/90 + Default DegT50/90 for Vann og/eller Sediment eller I tilfelle av ingen transport mellom vann og sediment og raskere nedbrytning i sedimentet, Nivå P-I System DegT50/90 for sediment + Nivå P-II
Type kinetikk	SFO	SFO	SFO

P=parent

P=parent

For **FOCUS STEP 3** er det som det fremgår av tabellen tre alternativer:

1. Nivå P-II (som for Step 2)
2. System DegT50 + default-DT50-verdi(1000 dager). Default -verdien på 1000 dager brukes da for den ene fasen (for eksempel vannfasen) dersom en har indikasjoner på at det ikke er nedbrytning i denne/der overføringsraten mellom vann og sediment virker usannsynlig eller der resultatene ikke stemmer overens med andre skjebnestudier, mens en da bør bruke DegT50 for hele systemet på den andre fasen (eks sedimentet).
3. I tilfeller hvor det ikke er noen transport mellom vann og sediment og hvor nedbrytningen er hurtigere i sedimentet brukes system DegT50 for sedimentet + nivå P-II.

Sorpsjon

I de vanligste modellene brukes Freundlich adsorpsjonskoeffisient (K_f), eller organisk karbon-normalisert adsorpsjonskoeffisient (K_{OC}) basert på K_f . Som inputverdi i modellen brukes aritmetisk gjennomsnitt ("vanlig" snitt) (eventuelt median dersom man har mange verdier) av de

adsorpsjonskoeffisientene som er relevante. Siden innholdet av organisk materiale ofte har stor betydning for bindingen av plantevernmidler bør det ikke være mer enn 3 % organisk karbon i jorda (men opptil 5 % kan aksepteres). Leirinnholdet kan også ha stor betydning (avhengig av stoffets fysisk-kjemiske egenskaper), derfor bør ikke alle forsøkene være utført i leirjord.

Dose og sprøytetidspunkt

Høyeste dose og det verst tenkelige tidspunktet med hensyn til høy utlekking skal velges. Før dosen legges inn i modellen skal det tas hensyn til hvor mye bladverket til plantene fanger opp av stoffet (intersepsjon), slik at det stoffet som ikke når jordoverflaten trekkes fra. Hvor mye som tas opp i bladmassen bestemmes av hvilket vekststadium det sprøytes på. Harmoniserte retningslinjer for hvilke faktorer man skal bruke for plantedekket i ulike kulturer er i FOCUS sine retningslinjer angitt i egne tabeller (FOCUS, 2002).

Vedlegg 2- Trinnvis prosedyre for grunnvann

Trinn 1

De 9 FOCUS-scenariene utgjør trinn 1 for vurdering av utlekking til grunnvann. De skal representere realistisk "worst case" for store deler av Europa. Ved tolkning av resultatene hvor en får ut forventede konsentrasjoner av plantevernmidler (PEC-verdier) i vann tenker man seg i EU 3 mulige utfall:

Stoffet kommer ut i konsentrasjoner som overskrider 0,1 µg/l i alle 9 scenariene. Det blir da ikke inkludert på positivlisten i EU med mindre data fra "higher tier" studier (lysimeterstudier, nasjonale scenarier eller overvåkningsdata) kan vise at det kan være akseptabelt under noen forhold (FOCUS 2000 og 2002).

Stoffet kommer ut i lavere konsentrasjoner enn 0,1 µg/l i alle 9 scenariene. En kan da være trygg på at stoffet er trygt å bruke i forhold til grunnvannsforurensning under de fleste forhold i EU. Dette ekskluderer ikke at stoffet kan lekke til grunnvann under spesielt sårbare forhold i noen EU-land. Slike vurderinger overlates til det enkelte medlemsland.

Dersom resultatet viser konsentrasjoner under 0,1 µg/l i minst ett scenarie med en representativ kultur, er praksisen at det på EU-nivå blir inkludert på positivlisten. For nasjonal godkjenning skal det imidlertid tas hensyn til nasjonale forhold (jordtyper, klima kulturer o.l) og nasjonale scenarier (FOCUS, 2009).

De ni scenariene kan likeledes brukes samlet for å vurdere mobiliteten i ulike områder av Europa, F.eks. representerer ikke scenariet Jokionen primært Finland, men en større del av Nord-Europa (en nordlig sone). Det er for eksempel allment akseptert at noen av scenariene er mer representative og dekkende for deler av den nordlige sonen enn andre. Jokionen har f.eks. for lav årlig gjennomsnittlig nedbørsmengde, 638 mm, til å være representativ for store deler av Norge (Ås har f.eks. 785 mm, Værnes har 892 mm og Stavanger/Sola har 1180 mm). Samtidig har Jokionen under 5 °C som gjennomsnittlig lufttemperatur noe som er representativt for Ås (5,3) og Værnes (5,0) men ikke for Stavanger/Sola (7,4). Det motsatte ang. temperatur og nedbør gjelder for Hamburg hvor nedbørsmengden (786 mm) er representativ for Ås/Værnes, mens lufttemperaturen (9,0 °C) er litt for høy. Jordtypen og særlig innholdet av organisk materiale er også viktig for å vurdere hvor representativt et scenarie er. For Hamburg er innholdet av organisk materiale 2,6 % mens det for Jokionen er 7,0 %. Dette medfører ofte at jordtypen for Hamburg er langt mer utsatt for utlekking enn Jokionen.

Videre tenker man seg at nasjonale standardscenarier også kan være en del av trinn 1, imidlertid gjelder dette bare dersom alle in put parameterne og scenariene er standardiserte.

Trinn 2

Deles i 2a og 2b. 2a vil si at en bruker mer raffinerte input parameter enten på spesifikke prosesser (for eksempel nedbrytning i dypere jordlag eller ikke-likevekt sorpsjon) eller særlige forhold (for eksempel jordtypeavhengig nedbrytningshastigheter) som er mer relevante for bestemte kulturer eller medlemsland. I prosjektet norske scenarier ble det brukt input-verdier basert på nedbrytning og sorpsjon under norske forhold, noe som er et godt eksempel på en slik raffinering.

2b vil si at en simulerer med raffinerte scenarier (parametrisering av scenariet) tilpasset nasjonale eller regionale forhold. Dette er nødvendig når standardscenariene ikke er representative for kultur eller området. Denne raffineringen gjelder da særlig kultur (spiring, høsting, vekstrotasjon, vanning etc). I prosjektet norske scenarier ble data omkring de vanligste kulturen samlet inn og brukt i scenariene

Trinn 3

Kan deles inn i 3a, 3b, 3c og 3d.

3a: Kombinasjoner av modellering med raffinerte parametre og raffinerte scenarier. Dersom dette er relevant i forhold til foreslått bruk kan en kombinasjon av 2a og 2b være en ytterlig raffinering av eksponeringsvurderingen. Prosjektet norske scenarier kan være et eksempel på dette:

Norske scenarier

Det er de siste årene blitt utviklet norske grunnvannscenarier, Eklo et al, 2008 og Eklo et al, 2009. Simuleringsmodellen MACRO har vært sentral i dette arbeidet. Prosjektgruppen har utviklet de to norske scenariene "Rustad" og "Heia" under det samme FOCUS-skallet som de svenske og danske MACRO-scenariene. Scenariene er gjennom prosjektet validert. For Heia er det lagt inn en rekke kulturer, mens det for Rustad bare er lagt inn korn. Mattilsynet bruker nå dette verktøyet, og har gjort en evaluering av verktøyet. Her ble simuleringer utført med MACRO og både norske, svenske, danske og EU scenariet Châteaudun ble sammenlignet. Det ble brukt input-parametre basert på både norske data og standard EU-verdier for stoffene isoproturon, propikonazol og metalaksyl. Hovedkonklusjonen etter arbeidet er at hovedeffekten av det norske klimaet (for eksempel nedbør) var relativt lav, mens indirekte klimaeffekter på input parameterne nedbrytning og sorpsjon var store. Spesielt gjaldt dette for et mobilt stoff som metalaksyl (Bolli et al, 2011),

3b: GIS baserte modeller som ved hjelp av kart kan vise beregnede konsentrasjoner for bestemte områder. For eksempel har et land som Nederland tilstrekkelig med data på jordegenskaper etc for hele landet slik at de ved hjelp av modellen GEOPEARL kan vise sårbare områder etc. for hele landet.

3c: Siden de nåværende modellene har sine begrensninger kan bruk av data fra eksperimentelle studier som for eksempel lysimeterstudier være viktige. Imidlertid vil også disse dataene ha sine klare begrensninger ved at de vil være begrenset til et lokalt område. Ved hjelp av GIS og simuleringsmodellering kan det bestemmes en mer representativ lokalisering og derved gjøre dataene mer representative for hele landet. En annen mulighet til å få mer representative forhold er å samle jordkjerner fra diverse jordtyper i en lysimeterstasjon og justere nedbør etter representative nasjonale forhold ved f.eks tilsetning av ekstra vanning.

Trinn 4: Overvåkningsdata.

Norske erfaringsdata blir tillagt stor vekt. Dette er data fra "virkeligheten" og derfor er dette "highest tier". JOVA programmet har en egen hjemmeside hvor det er en nærmere beskrivelse av programmet.

Vedlegg 3-Trinnvis prosedyre for overflatevann

For overflatevann har EU utviklet en del ulike FOCUS-scenarier for erosjon/overflateavrenning og drenering. I dette arbeidet legges det opp til trinnvise beregninger av PEC-konsentrasjoner ved hjelp av FOCUS modellverktøyet. For å gjøre disse beregningene har FOCUS-gruppen utviklet et eget verktøy ”Stand-alone surface water Tool for Exposure Predictions (STEP). I STEP 1 og 2 tas det ikke hensyn til klima eller jordtyper. Beregningene kan gjøres både for virksomt stoff og metabolitter.

STEP 1

PEC-verdier som beregnes etter STEP 1 er ”worst case” fordi sprøyteavdrift, overflateavrenning, erosjon og drenering behandles som en total ”input”-verdi som skjer samtidig. Antall sprøytinger multipliseres med maksimal dose så sant ikke $3 \cdot DT_{50}$ i sediment/vann-system er lavere enn tiden mellom hver sprøyting.

Sprøyteavdrift: For ”lave” kulturer (opptil 50 cm) brukes 1 meter som sprøytefri sone og for bær og frukt 3 meter. Driftkalkulatoren er basert på tyske feltstudier (Rautmann, D., Streloke, M. and Winkler, R. (2001)

Overflateavrenning og drenering: Denne settes til 10 % av dosen basert på rapporter om maksimalt tap av plantevernmidler på 8-9 % ved drenering og 3-4 % ved overflateavrenning. Modellen er lagt opp slik at denne mengden distribueres øyeblikkelig mellom vann og sediment etter K_{oc} -verdien for de virksomme stoffene slik at stoff med høy K_{oc} går rett til sediment og stoff med lav K_{oc} går til vannfasen..

Nedbrytning i vann og sediment: Denne er avhengig av $DT_{50_{\text{sediment/vann}}}$ (nedbrytningen for hele systemet) og det er antatt at nedbrytningen følger første ordens kinetikk.

STEP 2

I STEP 2 skjer sprøyteavdrift, overflateavrenning og drenering som en serie av individuelle påføringer (antall, dose og intervall mellom sprøytingene). Sprøyteavdriften etterfølges av en samlet påføring av overflateavrenning, erosjon og/eller drenering 4 dager etter sprøyting. Nedbrytning er antatt å følge første ordens kinetikk i jord, overflatevann og sediment. Det er også mulig å bruke ulike nedbrytningshastigheter i overflatevann og sediment. I STEP 2 tas det også hensyn til intersepsjon, (tabell 2.4.2-1 STEP 2: crop interception i FOCUS, 2001)

Sprøyteavdrift: Samme sprøytefrie soner som i STEP 1, men det tas hensyn til antall sprøytinger etter samme metode som for STEP 3. Dette gjør at det blir mer realistiske PEC-verdier enn i STEP 1.

Overflateavrenning, erosjon og drenering: Fire dager etter endelig sprøyting beregner modellen at plantevernmiddelrester fra denne kilden kommer til vann. Dette beregnes ut ifra rester av plantevernmidler i jord etter sprøytingene (g/ha) og hvilken region og sesong sprøytingen skjer. Prosent overflateavrenning/drenering er beregnet ut ifra hvor i Europa og når det sprøytes. For Nord Europa er det for perioden oktober-februar beregnet 5 % og for perioden mars-mai 2 %. I sommerperioden beregnes det 0 % avrenning. Disse tallene er kalibrert ved FOCUS STEP 3 beregninger. Fordelingen mellom vann- og sedimentfase er som for STEP 1.

Nedbrytning: Beregnes ut ifra individuelle $DT_{50_{\text{vann}}}$ og $DT_{50_{\text{sediment}}}$ fra vann-/sediment-studiet. Dersom ikke dette foreligger kan DT_{50} for hele systemet også brukes. Nedbrytningsforløpet i modellen beregnes ut ifra 1. ordens kinetikk i begge kompartiment.

STEP 3

Målet med å lage STEP 3 scenarier var å lage mest mulig realistiske ”worst case” overflatevannscenarier som skal representere de viktigste produksjonsområdene i EU. I disse scenariene kombineres jordtyper, klima, kulturer og topografiske forhold. Modellverktøyet som brukes er SWASH (Surface Water Scenarios Help) med PRZM (erosjon/overflateavrenning), MACRO (drenering) og TOXSWA (akvatisk skjebne) inkludert. For overflatevann (erosjon) brukes fire scenarier i Mellom- og Sør-Europa og for drenering 6 scenarier i både Nord- og Sør-Europa.

Vurdering av hvor representative FOCUS scenariene er.

Det «svenske» FOCUS-scenariet Lanna er vurdert å være lite representativt for norske forhold (se vedlegg 4). FG 2 vurderer det videre til at det ikke er noen av overflateavrennings (R)-scenarier som dekker norske forhold. Denne vurderingen er bekreftet av Nick Jarvis (SLU) i et eget notat stilet til Mattilsynet. Jarvis har vært med og utviklet modellen MACRO for bruk til FOCUS-scenariene. Det har derfor vært nødvendig å utvikle egne norske scenarier for overflatevann. Dette arbeidet er nå slutført (se norske overflateavrenningsscenarier).

Prosedyre og usikkerhet ved modellene.

Prosedyren for godkjenning i EU er slik at industrien beregner PEC-verdier for alle scenariene og sender disse dataene til godkjenningsmyndighetene. Dersom risikoen ved TER-beregninger blir høy er det nødvendig med mer raffinering av eksponeringsberegningene og man kan gå videre til Step 4 PEC-beregninger. FOCUS har selv identifisert spesifikke usikkerheter i STEP 3-beregningene knyttet til modellverktøyet:

Modell	Hovedkilde til usikkerheten
SWASH	Seleksjon av jordtype, værdata, parametre om kulturene, mengde sprøyteavdrift, type vannforekomster.
MACRO	Fordampning, forandring i sorpsjonen over tid, jordas evne til å svulle/krympe, parameterisering av makroporer, type kulturer og hydrologi.
PRZM	Simuleringer bare for ett enkelt år, bruk av beregning av konsentrasjonen basert på en modellering med lav nøyaktighet og stor usikkerhet av plantevernmidlet i åkerkanten.
TOXSWA	Antagelser rundt nedbørsfelter, begrensninger i parameter estimering (for eksempel bestemmelse av DT50 for vannfasen og bruken av øyeblikkelig sorpsjon), hydrologiske beskrivelser.

STEP 4

Dette er ”higher tier”, men det er viktig å poengtere at det i EU-sammenheng ikke er enighet om hvordan disse STEP 4-beregningene skal gjøres. Spesielt gjelder dette for hvor stor betydning vegetasjonssoner og buffersoner har på avrenningen. I EU Draft Assessment Report (UK, 2010) og Addendumet til DAR (UK, 2012) er det brukt en antagelse om at konsentrasjonene av plantevernmidlet i avrenningsvannet blir redusert med 80 % etter sprøyting med 20 meter sikkerhetssone til vann. VKM vurderte i et møte mai 2012 denne antagelsen til ikke å være godt nok

begrunnet vitenskaplig til å være representativ for norske forhold, særlig i forhold til at norske jorder kan være ganske mye brattere enn mange andre steder i Europa. Effekten av ulike risikoreducerende tiltak og hvordan en skal ta hensyn til dette i modellsimuleringene vurderes i FOCUS, 2007. Det blir lagt stor vekt på at enhver forandring i STEP 3 scenariene regnes som STEP 4 og at dette skal komme klart fram. De foreslåtte modifikasjonene kan inndeles i tre typer:

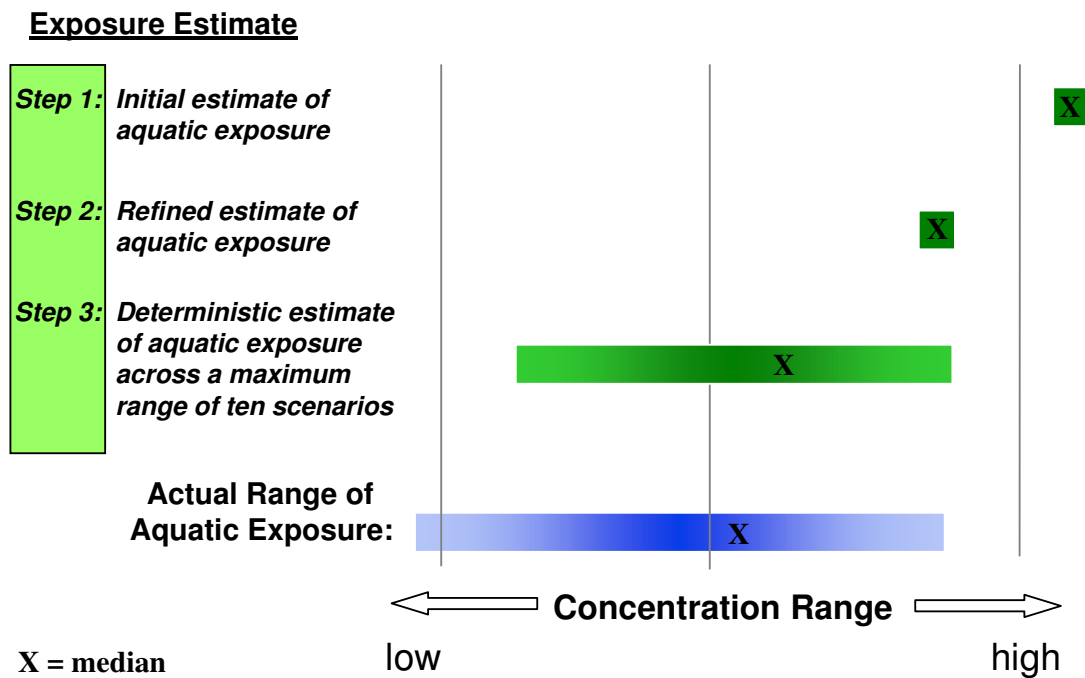
1. Forandringer i parametre for kjemiske egenskaper, spesielle forhold rundt sprøyting som påvirker avdrift/avrenning eller hydrologien i vannforekomsten.
 - ECPA har utviklet et enkelt modellverktøy som de kaller SWAN (Surface Water Assessment eNabler). Dette verktøyet gjør det originale FOCUS-verktøyet bedre i stand til å gjøre nye justerte beregninger med sprøyteavdrift og avrenning dersom vitenskaplige data tilsier justeringer.
 - Nye beregninger av DT50 i henhold til FOCUS kinetikk dokumentet (FOCUS, 2005).
 - Simuleringer som tar hensyn til studier som viser nedbrytning på bladverk, grad av utvasking fra blader, fordampning, fotolyse i vann, biotilgjengelighet i jord.
2. Forandringer i simuleringer på grunnlag av risikoreducerende tiltak.
3. Nye nasjonale scenarier, bruk av overvåkingsdata o.l.
 - Norske overflateavrenningsscenarier er utarbeidet og brukes av MT
 - Data fra overvåkingsprogrammet JOVA brukes av MT.

Norske overflateavrenningsscenarier

Målet med prosjektet har vært å forbedre risikovurderingsarbeidet i Norge ved å utvikle scenarier som kan være representative for norske forhold. For å kalibrere og validere modellene var det nødvendig å utføre feltforsøk og laboratoriestudier. Studier på avrenningsmålinger ble gjennomført fra forsøksarealer på Bjørnebekk og Syverud. Modellene MACRO og PRZM ble kalibrert og validert ved hjelp av resultater fra laboratoriestudiene og feltforsøkene. På feltene Bjørnebekk og Syverud ble vannmengde og konsentrasjon av plantevernmidler i drens- og overflatevann målt. Begge modellene viste god tilpasning av den totale vannbalansen fra alle feltene. PRZM hadde en tendens til å overpredikere vannavrenningen ved små nedbørsepisoder og underpredikere ved store nedbørsepisoder. Begge modellene hadde problemer med å predikere konsentrasjonen av propikonazol, som er et plantevernmiddel med stor grad av binding til jordpartikler, i drens- og overflatevann. Resultatene for det mer mobile plantevernmiddelet metalaksyl viste en bedre sammenheng mellom simulerte og observerte verdier. Simuleringene indikerte også at PRZM ikke er et egnet modellverktøy for beregning av mengde plantevernmiddel i drensvannet, noe som kan skyldes mangelen på en rutine for makropore transport i modellen.

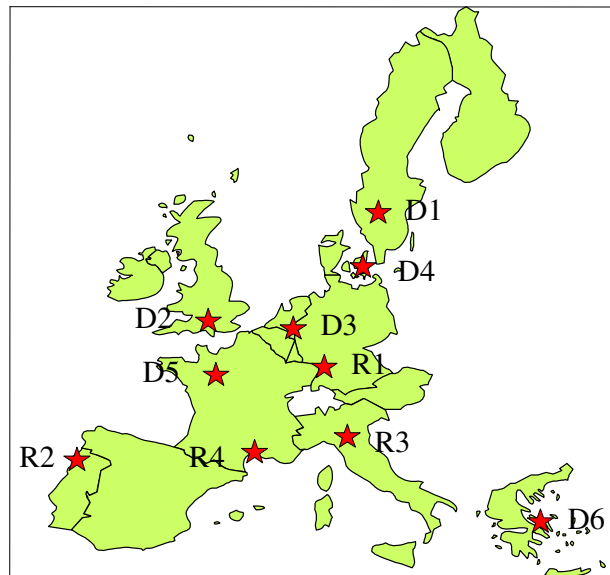
Det nyutviklede modellverktøyet PRAESS (Pesticide Risk Assessment Exposure Simulation Shell) ble testet i forhold til tidligere simuleringer med PRZM og FOCUS-MACRO. Simuleringene indikerte at PRAESS predikerte både vannbalansen og plantevernmiddelkonsentrasjonen for både grunnvann og overflatevann tilfredsstillende. Mengde plantevernmiddel i drensvannet som ble predikert ved hjelp av PRAESS lå på samme nivå som simuleringene med FOCUS-MACRO, spesielt for propikonazol og metalaksyl. Resultatene som ble oppnådd ved hjelp av PRAESS, viste at dette er et godt og brukervennlig verktøy for å beregne eksponering av plantevernmidler i overflate- og grunnvannsressurser.

Vedlegg 4-Overflateavrenning – FOCUS versus norske forhold



EU følger følgende prosedyre i sin vurdering av PEC i overflatevann som er avrenning fra overflate- og drensvann. Step 1 skal gi konservativ beregning av PEC det vil si at beregningene er gjort med god sikkerhetsmargin og med de mest ugunstige forhold (realistic worst case). I EU deles overflatevann inn i to ulike typer scenarier, overflateavrenning

(R (surface runoff)) og drensavrenning (D (drainage)). For drensavrenning er Lanna vurdert opp mot norske forhold og for overflateavrenning er Figur og tabell 1 nedenfor viser lokalisering og beskrivelse av de ulike overflatevann scenariene.

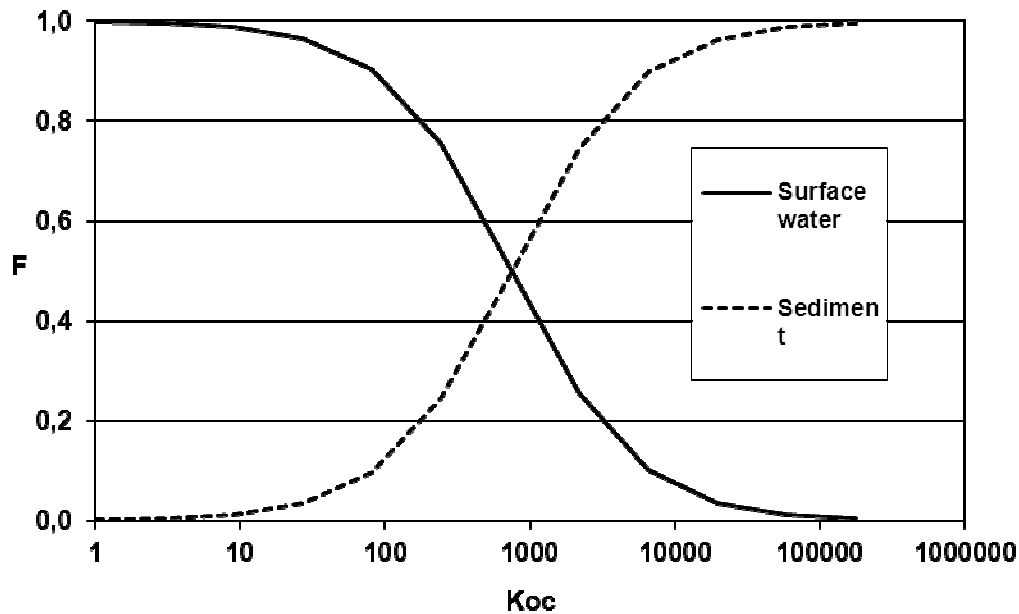


Figur 1. Kart over FOCUS overflatevannscenariene (D (drenering) og R (overflateavrenning))

Tabell 1. Beskrivelse av klima, jord og vannforekomst for FOCUS overflatevannscenariene

Navn	Gj.snittl. temp. (°C)	Årlig nedbør (mm)	Jordtype i øverste sjikt.	Org. karbon (%)	Helling (%)	Vannforekomst	Værstasjon
D1	6.1	556	Silty clay	2.0	0 – 0.5	Ditch, stream	Lanna
D2	9.7	642	Clay	3.3	0.5 – 2	Ditch, stream	Brimstone
D3	9.9	747	Sand	2.3	0 – 0.5	Ditch	Vreedepel
D4	8.2	659	Loam	1.4	0.5 – 2	Pond, Stream	Skousbo
D5	11.8	651	Loam	2.1	2 – 4	Pond, stream	La Jailliere
D6	16.7	683	Clay loam	1.2	0 – 0.5	Ditch	Thiva
R1	10.0	744	Silt loam	1.2	3	Pond, stream	Weierbach
R2	14.8	1402	Sandy loam	4	20*	Stream	Porto
R3	13.6	682	Clay loam	1	10*	Stream	Bologna
R4	14.0	756	Sandy clay loam	0.6	5	Stream	Roujan

For STEP 1 beregnes avrenning av drensvann ca 8-9 % av sprøytet mengde, mens overflateavrenning(runoff) utgjør ca 3-4 % av sprøytet mengde. Målinger fra feltforsøk i Norge har vist at slike mengder avrenning forekommer sjelden. Andel plantevernmiddel som kommer ut i vannkilden som løst i vann eller bundet til partikler kan bestemmes ved figur 1 som viser fraksjon løst og bundet avhengig av K_{OC} for plantevernmidlet.



Figur 2. Sammenhengen mellom K_{OC} og fraksjon løst og bundet av plantevernmiddel

For å beregne plantevernmidler i overflatevann har en i FOCUS-arbeidet særlig fokusert på faktorer som: klima, helning og jordtype for å fange opp hva som gir «realistisk worst case»-forhold.

Tabell 2. Gradering av temperaturer

Gjennomsnittlig høst- og vårtemperatur	
Temperaturer (°C)	Vurdering
<6.6	Extreme worst-case
6.6 – 10	Worst case
10 – 12.5	Intermediate case
>12.5	Best case

Tabell 3. Gradering av årlig nedbør relatert til drenering og overflateavrenning.

Årlig gjennomsnittlig overskuddsvann (drainage)		Gjennomsnittlig årlig nedbør (Run-off)	
Range mm	Assessment	Range mm	Assessment
>300	Extreme worst case	>1000	Extreme worst case
200 – 300	Worst case	800 – 1000	Worst case
100 – 200	Intermediate case	600 – 800	Intermediate case
<100	Best case	< 600	Best case

Tabell 4. Gradering av helning relatert til overflateavrenning

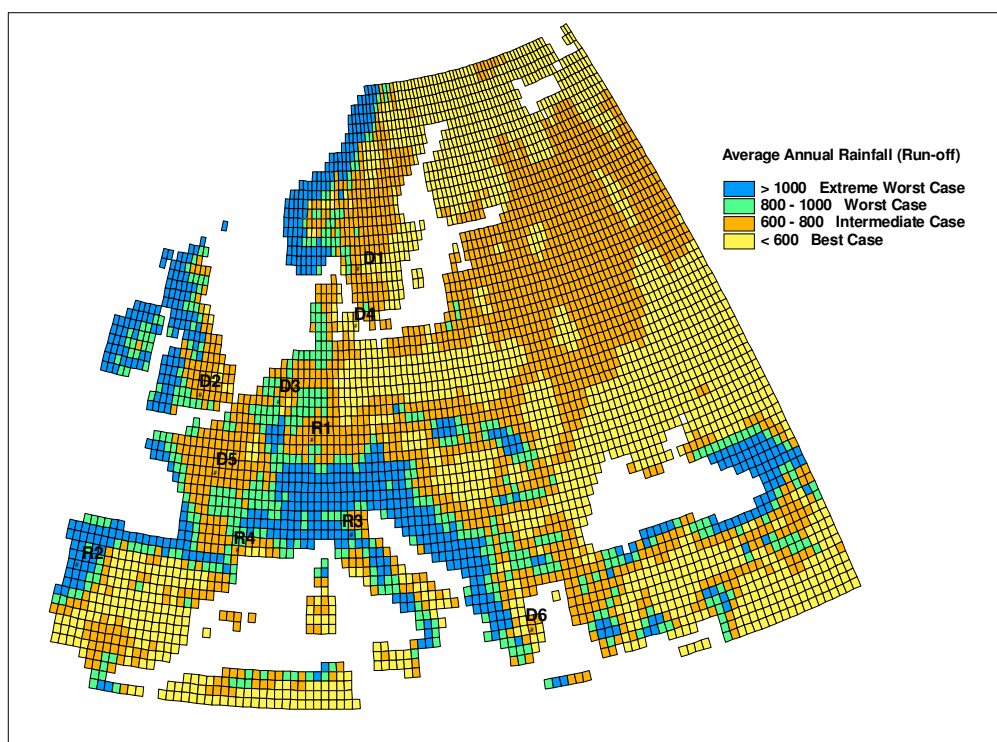
Hellning (Run-off)	
Range %	Assessment
>10	Extreme worst case
4 – 10	Worst case
2 – 4	Intermediate case
<2	Best case

Tabell 5. Gradering av relevante jordtyper relatert til drenering

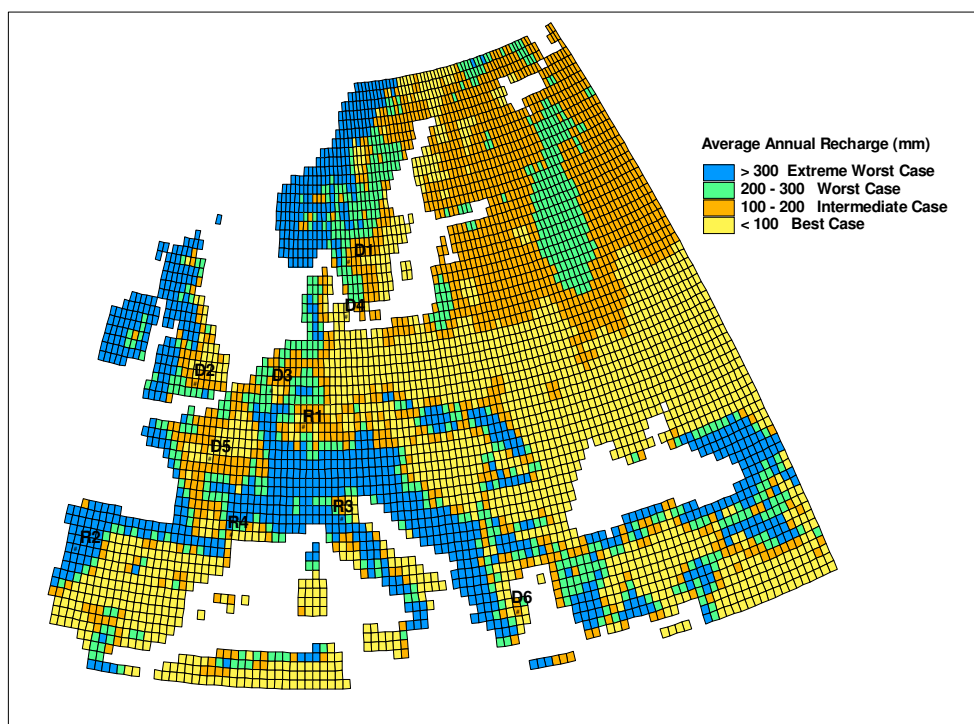
Soil Characteristics	Assessment
Coarsely structured 'cracking clay' soils with extreme by-pass flow on impermeable substrates	Extreme worst case
Clays and heavy loams with by-pass flow over shallow groundwater	Worst case
Sands with small organic matter content over shallow groundwater	Worst case
Light loams with small organic matter content and some by-pass flow on slowly permeable substrates	Intermediate case

Tabell 6. Gradering av relevante jordtyper relatert til overflateavrenning

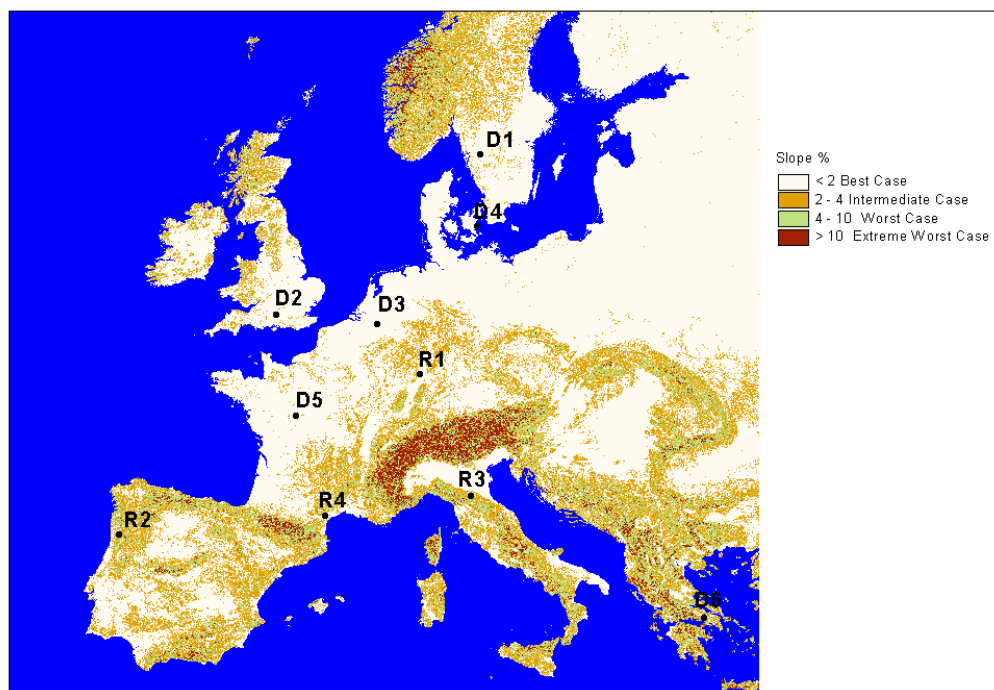
Soil Characteristics	Assessment
Soil hydrologic group D ¹ (heavy clay soils)	Extreme worst case
Soil hydrologic group C ⁴ (silty or medium loamy soils with low organic matter content).	Worst case
Soil hydrologic group B ⁴ (light loamy soils with small clay and moderate organic matter content)	Intermediate case



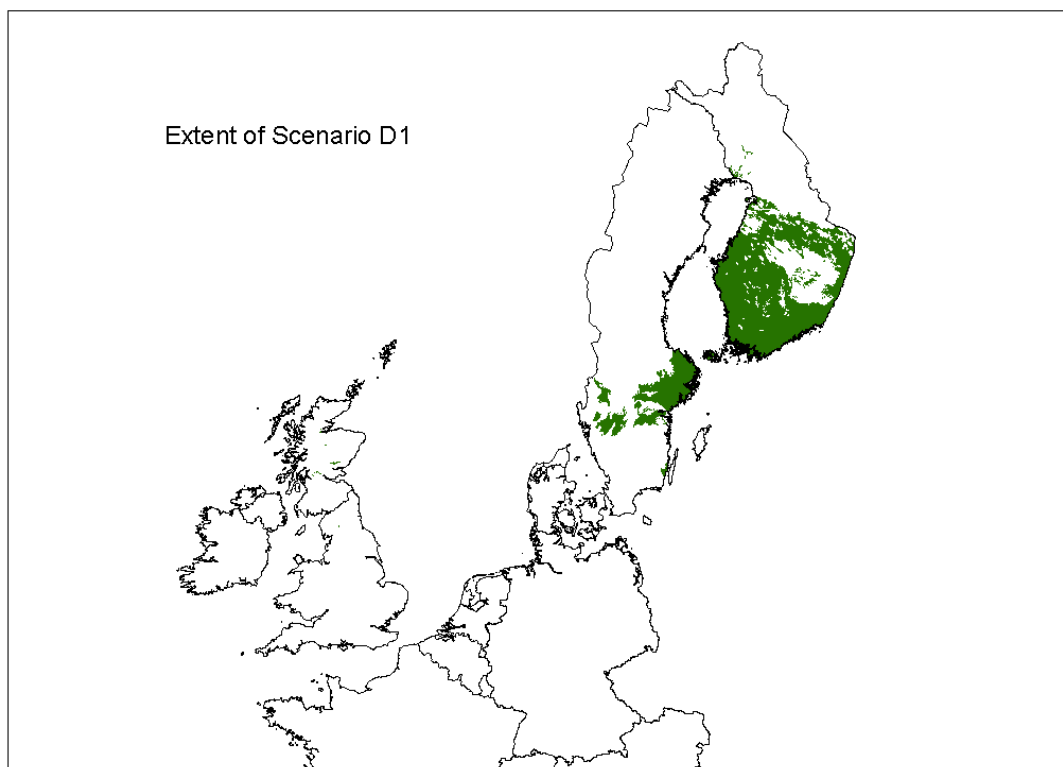
Figur 3. Oversikt over årlig gjennomsnittlig nedbør i forhold til overflateavrenning



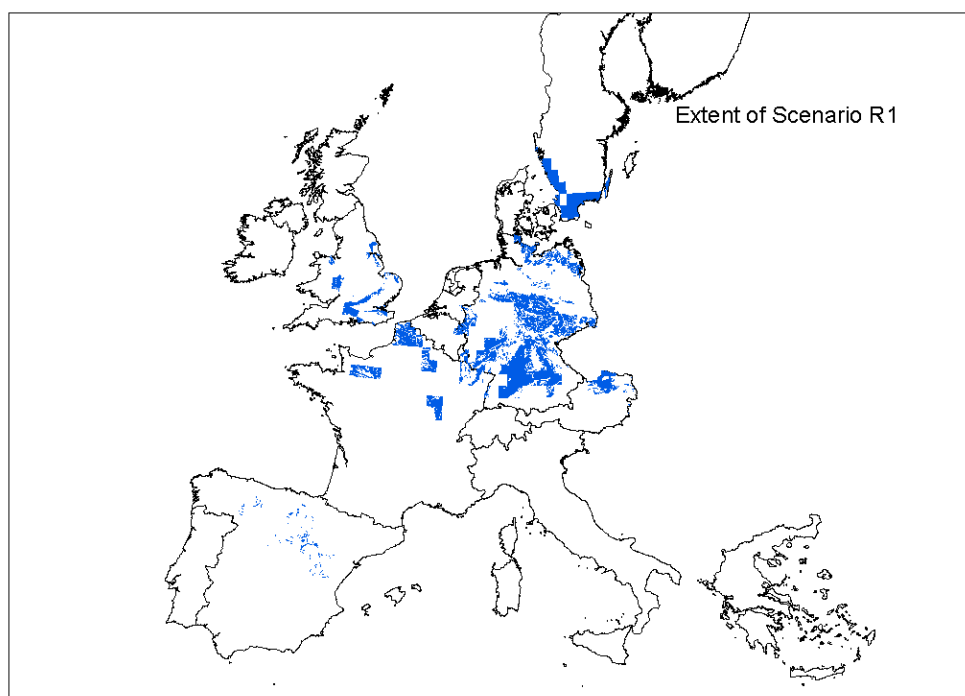
Figur 4. Drensavrenning i forhold til jord og nedbør



Figur 5. Overflateavrenning i forhold til helling og nedbør



Figur 6. Utbredelse av scenariet Lanna



Figur 7. Utbredelse av scenario Weiherbach.

Konklusjoner: Basert på tabeller og figurer er ikke verken Lanna eller Weiherbach særlig representative for Norge.