

Ser. 4
S73-2

1^o *ex.* Schadelijke effecten van Dieldrin
op voortplanting en nageslacht, anders dan
via de inwerking op het erfelijk materiaal

Een literatuurstudie

Uitgevoerd in opdracht van het Directoraat-Generaal van de Arbeid
door:

het Instituut CIVO-Toxicologie en Voeding TNO;
in samenwerking met:

het Coronel Laboratorium voor Arbeidshygiëne,
Faculteit der Geneeskunde, Universiteit van Amsterdam

Nederlands Instituut voor Arbeidsomstandigheden



NIA0053228

Directoraat-Generaal van de Arbeid



S 73-2

AWL 740
CAS 60-57-1

Schadelijke effecten van Dieldrin op voortplanting en nageslacht, anders dan via de inwerking op het erfelijk materiaal

Een literatuurstudie

Uitgevoerd in opdracht van het Directoraat-Generaal van de Arbeid

door:

het Instituut CIVO-Toxicologie en Voeding TNO;

in samenwerking met:

het Coronel Laboratorium voor Arbeidshygiëne,
Faculteit der Geneeskunde, Universiteit van Amsterdam

Auteurs:

Herman B. W. M. Koëter

Henriëtte C. Dreef-van der Meulen (TNO-CIVO)

Anne Stijkel

Reinier L. Zielhuis (Coronel Laboratorium)

Begeleiding namens opdrachtgever:

G. Idema

oktober 1989

ISBN 90 5307 006 0

Nederlands Instituut voor
Arbeidsomstandigheden NIA
bibliotheek-documentatie-informatie
De Boelelaan 32, Amsterdam-Buitenveildert

stamb.nr. 1028

plaats Ser. 4, S73-2 1^oloc.

datum 27 MAART 1990

INHOUDSOPGAVE	pagina
1. INLEIDING	4
1.1 Toxicokinetiek en body burden	4
1.2 Achtergrondblootstelling in Nederland	5
1.3 De 'Acceptable Daily Intake' (ADI)	7
2. DIERPROEFGEGEVENS	8
2.1 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren t.a.v. geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit	8
2.2 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren t.a.v. drachtigheid en prenatale ontwikkeling	12
2.3 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren t.a.v. nageslacht	16
2.4 Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren t.a.v. geslachtsorganen, endocriene systeem en fertiliteit	20
2.5 Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren t.a.v. drachtigheid van de partner en het nageslacht	21
2.6 Risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren (mating partners) t.a.v. de drachtigheid	21
2.7 Risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren (mating partners) t.a.v. het nageslacht	22
2.8 Conclusie dierproefgegevens	24
3. HUMANE GEGEVENS	25
3.1 Risico's bij blootstelling van vrouwen ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit	25
3.2 Risico's bij blootstelling van vrouwen ten aanzien van zwangerschap en ongeboren kind	26
3.3 Risico's bij blootstelling van vrouwen ten aanzien van de zuigeling via de borstvoeding	26

3.4	Risico's bij blootstelling van mannen ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit	28
3.5	Risico's bij blootstelling van mannen ten aanzien van zwangerschap van de partner en ten aanzien van het nageslacht	28
3.6	Risico's bij blootstelling van zowel mannen als vrouwen ten aanzien van het nageslacht	28
3.7	Discussie en conclusies humane gegevens	29
4.	DISCUSSIE	33
5.	LITERATUUR	35

SCHADELIJKE EFFECTEN VAN DIELDRIN OP VOORTPLANTING EN NAGESLACHT ANDERS DAN
VIA DE INWERKING OP HET ERFELIJK MATERIAAL
EEN LITERATUURSTUDIE

1. INLEIDING

1.1 Toxicokinetiek en body burden

Het technisch product dieldrin bevat voor minstens 95% HEOD (1,2,3,4,-
10,10,hexachloro-6,7-epoxy-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-1,4,5,8-
dimethanonaphthalene). Dieldrin is het epoxyde van Aldrin. In mens en dier
wordt Aldrin omgezet in Dieldrin; daarom wordt maar zelden Aldrin in
menselijk weefsel gevonden.

Dieldrin is sterk lipofiel; het hoopt zich daarom met name op in onderhuids
vet, hersenen en in (vet van) moedermelk.

In onderzoek bij vrijwilligers (14,24,64 en 225 $\mu\text{g}/\text{dag}$ gedurende 2 jaar,
inclusief achtergrond inneming via voedsel) is het verband tussen de
dagelijkse opname en de concentraties in bloed en onderhuids vet onderzocht
door Hunter et al. (1967, 1969):

dagelijkse opname oraal ($\mu\text{g}/\text{dag}$) =

$$= \frac{\text{conc. HEOD in bloed in } \mu\text{g/l}}{0,086}$$

0,086

$$= \frac{\text{conc. HEOD in onderhuids vet } (\mu\text{g/kg})}{0,0185}$$

0,0185

wanneer het evenwichtsniveau na 9-12 maanden bereikt is. Bij een dagelijkse
opname van 211 μg (oraal toegediend) + 14 μg (achtergrond opname) is
derhalve de concentratie in bloed 20 $\mu\text{g}/\text{l}$ op evenwichtsniveau. De
biologische halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in bloed bleek ongeveer één jaar op basis
van de eerste 8 maandén na de blootstelling, wat overeen zou komen met de $t_{1/2}$
in ratten en honden. Jager (1970) kwam tot een wat kortere halfwaardetijd:
0,73 jaar, d.i. 266 dagen (17 personen).

Op basis van onderzoek door De Vlieger et al. (1968) in Nederland en aangepast met gegevens uit het onderzoek van Hunter et al. (1969) werd de volgende ratio vastgesteld tussen de concentraties in enkele weefsels en die in het bloed:

totaal bloed = 1; lever = 22,7; onderhuids vet = 136; hersenen-witte massa = 4,2; hersenen-grijze massa = 2,8 (zoals gemodificeerd door Jager, 1970).

Fiserova-Bergerova et al. (1967) vonden in Florida in 71 autopsiën (ongevallen) dat de concentratie van organische gechloreerde insecticiden (OCI's) in vet ongeveer 10 maal die in de lever en 100 maal die in nier, hersenen, en gonaden was. Indien dit overgebracht wordt naar de gegevens van De Vlieger et al. (1968) (0,2 mg/kg in vet) dan zou dit voor de gonaden neerkomen voor Dieldrin op 2 µg HEOD/kg (zie ook 3.4).

Volgens Wolff (1983) is de ratio tussen de concentraties van Dieldrin in moedermelk en in bloed ongeveer 6 (zie 3.3).

Trapp et al. (1984) onderzochten het follikelpunctaat bij 15 niet-beroepshalve blootgestelde vrouwen die in vitro fertilisatie ondergingen. Het gehalte bleek voor de diverse OCI's overeen te komen met het gehalte in serum; dit was voor Dieldrin gemiddeld 0,13 µg/l (spreiding 0,1-0,4). Hoewel dit onderzoek geen inzicht geeft in het gezondheidsrisico, wordt hier een weg geopend voor verder onderzoek. Men mag verwachten dat bij blootstelling in het beroep de concentratie in het follikelvocht met het serumgehalte zal stijgen.

1.2 Achtergrondblootstelling in Nederland

In 1977/1978 bleek bij twee maal 100 personen het mediane Dieldrin gehalte in 24-uurs-voedsel 0,02-0,03 mg/kg te bedragen, wat neerkomt op ongeveer 2 µg per persoon per dag.

Het gehalte in onderhuids vet nam geleidelijk af van 0,26 mg/kg in 1968/69 (n = 32) tot ongeveer 0,10 mg/kg in 1983 (CCRX, 1985). Volgens de beschreven formule zou 0,10 mg/kg in vet overeenkomen met een dagelijkse opname van

ongeveer 6 μg , wat hoger is dan het resultaat van het onderzoek van de voeding in dezelfde periode (niet bij dezelfde personen).

In moedermelk werd in Nederland in 1969 en 1979 respectievelijk 2,3 en 3,4 $\mu\text{g}/\text{l}$ gevonden met als maximum 11 $\mu\text{g}/\text{l}$. In 1983 werd in 278 monsters als mediaan 0,03 mg/kg op vetbasis gemeten (Greve en Wegman, volgens WHO, 1985); uitgaande van een vetgehalte in moedermelk van 3%, komt dit neer op ongeveer 1 $\mu\text{g}/\text{l}$, wat wijst op een verlaging in de laatste jaren. Bij een dergelijk gehalte in de moedermelk zal de concentratie in moederlijk bloed lager zijn dan 1 $\mu\text{g}/\text{l}$, wat aansluit bij de waarneming in de VS (NHANES-onderzoek, Murphy et al., 1983) waarin slechts bij 9% van 4200 monsters Dieldrin in bloed aangetoond kon worden (detectielimiet 1-3 $\mu\text{g}/\text{l}$)(zie ook 3.3). In Nederland werd in 1978, 1980, 1981 en 1982 steeds < 0,5 $\mu\text{g}/\text{l}$ in bloed gevonden (Greve en Wegman, volgens WHO, 1985) (zie ook 3.3).

Het rapport van Stijkel et al. (1983) besprak reeds het onderzoek van Eckenhausen et al. (1981) in Stadskanaal. Zij onderzochten bij niet-beroepshalve blootgestelde zwangeren, pasgeborenen en zuigelingen in de peri- en postnatale periode de gehaltes van OCI's in bloed van zuigelingen, zowel indien gevoed met borstmelk als met flesvoeding (postnataal: 10 dg, 6 wk en 3 mnd); voorts ook in placenta en meconium. De voornaamste resultaten zijn samengevat in de volgende tabel.

Tabel 1. Gehaltes (geom. gem. en spreiding) aan Dieldrin in moeder, neonatus en zuigeling in bloed, moedermelk, placenta en meconium (Eckenhausen et al., 1981)

moederlijk bloed ($\mu\text{g}/\text{l}$)		navelstreng-	zuigeling*	moedermelk	placenta	meconium
prenataal	postnataal	bloed ($\mu\text{g}/\text{l}$)	bloed ($\mu\text{g}/\text{l}$)	($\mu\text{g}/\text{l}$)	($\mu\text{g}/\text{kg}$)	($\mu\text{g}/\text{kg}$)
				dag 1-11 pp		
0,8	0,4	0,5	0,3	2,3	1,9	3,1
(0,3-3,5)	(<0,1-4,1)	(<0,1-2,6)	(<0,1-4,6)	(1,4-3,3)		
n=47	n=73	n=40	n=87	n=59	n=30	n=18
			waarvan 54			
			positief			

* geom. gemiddelde van alle waarden 10 d - 3 mnd post partum.

Het gehalte in het bloed van de zuigelingen met borstvoeding verschilde niet van die op flesvoeding.

Een schatting werd gemaakt in hoeverre borstvoeding leidde tot een extra uitscheiding bij de moeders op basis van een geschatte opname met de voeding van 10 μg Dieldrin/dag. De extra eliminatie van Dieldrin zou neerkomen op 12% bij de geboorte tot 21% op 3 mnd post partum, relatief lager dan voor DDT (resp. 36 en 61%). De zuigeling nam aan Dieldrin gem. 0,35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht op (d.i. 3 maal de ADI), aan DDT 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht. Vrouwen die probeerden te vermageren, hadden gemiddeld hogere concentraties in bloed vergeleken met niet-vermagerende vrouwen (met borstvoeding, 2 mnd p.p.): resp. 0,8 (n = 3) en 0,4 (n = 11) $\mu\text{g}/\text{l}$; voor de zuigelingen resp. 1,4 (n = 2) en 0,4 (n = 17) $\mu\text{g}/\text{l}$; de zuigelingen van vermagerende moeders hadden dus gemiddeld een hogere concentratie in bloed.

In dit onderzoek was de ratio tussen de concentraties in moedermelk en bloed 5,7 overigens met een grote individuele variatie.

Enkele gegevens over concentraties in gonaden (vermoedelijk de testis) van niet-beroepshalve blootgestelde personen zijn (Fiserova-Bergerova et al. (1967), Cassarett et al. (1968); Kadis et al. (1979)) in de V.S. bij 36 personen gem. 0,009 mg/kg (1967) en bij 42 personen 0,035 mg/kg (1966); voorts in Canada bij 39 personen 0,06 mg/kg (uitgedrukt per kg extraheerbare lipiden). Overigens betrof dit voornamelijk gegevens uit de 60-er jaren: de analysemethoden zullen toen wellicht minder betrouwbaar geweest zijn dan in de 80-er jaren.

Bij gezonde aan Dieldrin blootgestelde werknemers zijn in bloed gehalten gevonden van gem. (\bar{x}_g) 27,1 μl , 29 $\mu\text{g}/\text{l}$ (maximum 430), 120 $\mu\text{g}/\text{l}$ (maximum 209 $\mu\text{g}/\text{l}$), 55 $\mu\text{g}/\text{l}$ en 20 (4,5-54) $\mu\text{g}/\text{l}$.

1.3 De 'Acceptable Daily Intake' (ADI)

Het Contaminanten boekje (1984) refereert aan een beoordeling door een Joint Meeting on Pesticide Residues (WHO en FAO) uit 1977, waarin de ADI gesteld werd op 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, uitgaande van een NEL van 1 ppm bij rhesusapen en honden, en van 0,5 ppm (overeenkomend met 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$) bij ratten.

2. DIERPROEFGEGEVENS

2.1 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren t.a.v. geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit

Ofschoon literatuur ouder dan 1970 in principe niet in het onderzoek zou worden betrokken, is gemeend om een studie beschreven door Kitselman (1953) op te nemen aangezien dit voor zover ons bekend de enige studie met honden is. In deze studie werden enkele honden (1 mannetje en 2 vrouwtjes of 2 mannetjes en 1 vrouwtje per groep) gedurende 1 jaar oraal blootgesteld aan 0,2 of 0,6 mg Dieldrin/kg lich.gew./dag. Gedurende de blootstellingsperiode werden de dieren in de gelegenheid gesteld om te paren. Ofschoon er sprake is van een klein aantal dieren in een enigszins gebrekkige proefopzet, lijken fertiliteit en drachtigheid van de vrouwelijke dieren in geen van de beide proefgroepen nadelig beïnvloed door Dieldrin.

In een eveneens enigszins gedateerde studie van Good en Ware (1969) werden groepen van 101 mannelijke en 101 vrouwelijke muizen en hun nakomelingen blootgesteld aan 0,625 mg Dieldrin/kg lich.gew./dag via het voer gedurende een periode van 30 dagen voorafgaande aan de paring en vervolgens gedurende een periode van 90 dagen continu. Gedurende deze periode bleven de 'mating partners' tesamen gehuisvest, waardoor paren onbeperkt mogelijk was. Sterfte van ouderdieren in de Dieldrin-groep was vergelijkbaar met die van de controlegroep (in beide 5 tot 6%). Er was geen effect op de oestruscyclus en fertiliteit van de ouderdieren. Het gemiddeld aantal nesten was in beide groepen ca. 2,3.

Groepen van 20 mannelijke en 20 vrouwelijke ratten werden vanaf speenleeftijd (28 dagen) continue blootgesteld aan 0,004; 0,008; 0,016; 0,032; 0,063; 0,123; 0,25; 0,50; 1,0 of 2,0 mg Dieldrin/kg lich.gew./dag via het voer (Harr et al., 1970). Na 17 weken werden 10 mannetjes en 10 vrouwtjes in iedere groep gepaard. Mortaliteit van de moederdieren werd waargenomen in de 1,0 en 2,0 mg/kg groepen. Relatief lage fertiliteitswaarden werden waargenomen in meerdere proefgroepen, echter zonder dat er een duidelijke dosis-effect-relatie kon worden aangetoond. Een duidelijk verlaagde

fertiliteit (40% t.o.v. 90% in de controles) werd waargenomen in de 0,50 mg/kg groep. In ratten blootgesteld aan 0,004-0,016 mg/kg bleek de totale hoeveelheid Dieldrin, teruggevonden in de hersenen, lever, vet en moedermelk gelijk aan 95% van de cumulatieve gedoseerde hoeveelheid Dieldrin. Bij hogere doseringen bleken de teruggevonden hoeveelheden aanzienlijk lager (tussen 17 en 30% bij doses van 0,125-0,5 mg/kg). De concentratie van Dieldrin in moedermelk bleek vrijwel gelijk aan die in de pup lever. Lactatie bleek eveneens de belangrijkste excretieroute: concentraties in moedermelk bleken soms 17 maal hoger dan de concentraties in het voer. Op een leeftijd van 48 weken werden in iedere groep de dan nog resterende vrouwelijke dieren (6 per groep) wederom gepaard met mannelijke dieren. Vanwege het kleine aantal drachtige dieren per groep (3 controledieren en 1 tot 4 dieren uit elk der testgroepen) alsmede vanwege het ontbreken van enige normaalwaarden met betrekking tot reproductie op deze ongewoon hoge leeftijd zijn de resultaten van dit gedeelte van de studie niet in beschouwing genomen.

Murphy en Korschgen (1970) beschreven een studie met ree-hindes welke gedurende 3 jaar via het voer werden blootgesteld aan 0,125 of 0,625 mg Dieldrin/kg lich.gew./dag (10 dieren per groep). Gedurende deze blootstellingsperiode werden de dieren jaarlijks gepaard met onbehandelde reebokken. Nakomelingen bleven in de respectieve groepen. Er werden geen verschillen gevonden met onbehandelde dieren met betrekking tot het paargedrag van de dieren.

In een door Keplinger et al (1970) beschreven multigeneratiestudie werden groepen van 4 mannelijke en 14 vrouwelijke muizen van 120 dagen oud via het voer blootgesteld aan 0,375; 1,25 of 3,125 mg Dieldrin/kg lich.gew./dag. Vanwege het sequentiële karakter van de studie werden 6 controlegroepen gehanteerd. De studie omvatte 6 generaties waarbij per generatie 2 nesten werden grootgebracht. Vanwege het lage drachtigheidspercentage (zie 2.6) en de hoge pup-mortaliteit (zie 2.7) werden de 2 hogere doseringsgroepen na de eerste generatie afgebroken. Geen effecten op de fertiliteit werden waargenomen in de 0,375 mg/kg groep in elk van de generaties.

Virgo en Bellward (1975) voerden een studie uit waarbij groepen van telkens 18 of 19 vrouwelijke muizen van bewezen fertiliteit vanaf 4 weken voor de paring (met niet behandelde, fertiele mannetjes) en vervolgens gedurende de dracht- en lactatieperiode werden blootgesteld aan 0,31; 0,62; 1,2; 1,8; 2,5 of 3,1 mg Dieldrin/kg lich.gew. per dag via het voer. In de 2,5 en 3,1 mg/kg.-groep trad respectievelijk 89 en 50% sterfte op gedurende de voorbehandelingsperiode, de paarperiode en de dracht. Effecten op de oestruscycclus werden in geen der groepen waargenomen. Infertiliteit werd alleen in de 1,2 en 1,8 mg/kg groep gezien (in deze groepen bleken respectievelijk 18 en 19% van de gepaarde dieren niet drachtig). In een vervolgstudie ter nadere vaststelling van de fertiliteitseffekten werden groepen van 30 vrouwelijke muizen (nullipara) wederom vanaf 4 weken voor de paring met niet blootgestelde, fertiele mannetjes en vervolgens tot de 4e dag na paring blootgesteld aan 0; 1,8 of 3,1 mg Dieldrin/kg lich.gew. per dag.

Het aantal gepaarde dieren was resp. 15, 21 en 12 in de verschillende groepen. Het aantal dieren waarbij implantaties werden waargenomen op dag 4 was alleen significant lager in de 1,8 mg/kg groep. Een verklaring voor het ontbreken van een effect op de implantaties in de 3,1 mg/kg groep kan zijn dat door de hoge sterfte in deze groep (14 van de 30 dieren stierven gedurende de 4 weken blootstelling voor de paring) infertiele dieren zich voornamelijk bevonden onder degene die stierven en daardoor onopgemerkt bleven. Op basis van deze waarnemingen kan de NAEL worden vastgesteld op 0,62 mg/kg.

Er is geen onderzoek bekend dat specifiek gericht is op risico's met betrekking tot de geslachtsorganen en endocrien systeem van vrouwelijke dieren.

Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren t.a.v. de fertiliteit kunnen als volgt worden samengevat:

Tabel 2. Samenvatting van de risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van de fertiliteit

diersoort	blootstelling	dosis (via het voer) mg/kg/dag	effecten	NAEL	referenties
hond	1 gen.;1 nest + blootgest.	0,2;0,6	geen	$\geq 0,6$	Kitseiman (1953)
muis	1 gen.; meerde- re nesten; + blootgest.	0,625	geen	$\geq 0,625$	Good en Ware (1969)
rat	1 gen.;1 nest + blootgest.	0,004;0,008 0,016;0,032 0,063;0,123 0,25;0,50 1,0;2,0	1,0 en 2,0: mortaliteit moederd. 0,50: verminderde fertiliteit	0,25	Harr et al. (1970)
ree	1 gen.;meerde- re nesten; blootgest.	0,125;0,625	geen	$\geq 0,625$	Murphy en Korschgen (1970)
muis	6 gen.;2 nes- ten/gen.; + blootgest.	0,375;1,25; 3,125	1,25 en 3,125: verminderde fertiliteit; maternale sterfte	0,375	Keplinger et al.(1970)
muis	1 gen.;1 nest; blootgest.	0,31;0,62 1,2;1,8;2,5 3,1	2,5 en 3,1: mortaliteit moederd. 1,2 en 1,8 verm. fert	0,62	Virgo en Bellward (1975)

2.2 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren t.a.v. drachtigheid en prenatale ontwikkeling

In de eerder genoemde studie van Murphy en Korschgen (1970) met ree-hindes (10 dieren per groep) welke gedurende een periode van 3 jaar via het voer werden blootgesteld aan 0,125 of 0,625 mg Dieldrin/kg en welke jaarlijks werden gepaard met niet-blootgestelde reebokken werden geen effecten op drachtigheid en in utero mortaliteit waargenomen.

Dix en Wilson (1971) stelden drachtige konijnen bloot aan 0 (N=24); 0,2 (N=16), of 6 mg/kg Dieldrin (N=16) van dag 6-18 van de dracht. Drachtigheid verliep normaal in alle groepen. Er werden ook geen aanwijzingen gevonden voor enig effect op de prenatale ontwikkeling.

In een experiment, beschreven door Uzoukwu et al. (1972) werd een tweetal zeugen in de laatste drachtigheidsmaand gedurende 5 dagen blootgesteld aan 15 mg Dieldrin/kg lich.gew. Twee andere drachtige zeugen werden in dezelfde periode gedurende 13 dagen blootgesteld aan 9 mg Dieldrin/kg lich.gew., terwijl 3 drachtige zeugen fungeerden als controlegroep. Dieldrin werd Belkens via capsules toegediend. Na de behandeling werden de dieren gedood. Drachtigheid tijdens de behandelingsperiode verliep normaal in alle behandelde dieren. Bij de macroscopische beoordeling van de foeten werden geen afwijkingen gevonden. Bij analyse van maternale en foetale lever bleek dat de gevonden concentraties aan Dieldrin in de moederdieren telkens aanzienlijk hoger waren dan in de foeten. In de moederdieren varieerden de gevonden hoeveelheden Dieldrin van 3,0 tot 4,7 mg/kg. Er was geen relatie met de hoogte van de dosering. In foeten werden concentraties waargenomen van 0,11 tot 1,23 ppm. Hier werden de hoogste waarden gevonden in de laagste dosisgroep (welke evenwel het langst werd gedoseerd). Ofschoon vanwege het geringe aantal dieren en de beperkte proefopzet de waarde van dit onderzoek als beperkt kan worden beschouwd, is gemeend om de resultaten toch in deze literatuurstudie op te moeten nemen omdat dit voor zover ons bekend een van de weinige en mogelijk zelfs de enige studie is met zeugen.

Effecten van hoge blootstelling werden onderzocht in teratogeniteitsstudies met hamsters en muizen (Ottolenghi et al., 1974). Aan drachtige hamsters werd

een enkelvoudige dosis Dieldrin in maisolie (30 mg/kg lich.gew./dag; dit is equivalent aan 50% van de LD 50) toegediend op dag 7,8 of 9 van de dracht aan resp. 8, 27 en 8 hamsters. Als controles werden 57 onbehandelde en 41 met maisolie behandelde hamsters gebruikt. Drachtige muizen (10) werden eenmalig op dag 9 van de dracht blootgesteld aan 15 mg Dieldrin/kg lich.gew. in maisolie (eveneens de helft van de LD50). 10 Onbehandelde en 9 met maisolie behandelde dieren fungeerden als controles. De waargenomen effecten bij hamsters bestonden uit een sterk verhoogde foetale sterfte welke het duidelijkst was na toediening op dag 7. Tevens werd een verhoogde incidentie ontwikkelingsstoornissen en een foetale groeiretardatie waargenomen. De ontwikkelingsstoornissen bestonden o.a uit gespleten verhemelte, prematuur geopende ogen en zg. zwempoten. De incidentie was het hoogst na toediening op dag 8. Bij muizen werden afgezien van foetale sterfte en foetale groeiretardatie overigens dezelfde ontwikkelingsstoornissen waargenomen.

Door Chernoff en medewerkers (1975) werden doses van 0; 1,5; 3,0; en 6,0 mg Dieldrin/kg lich.gew./dag per maagsonde toegediend aan drachtige muizen en ratten van dag 7-16 van de dracht. Het aantal dieren in de diverse groepen alsmede de maternale sterfte is weergegeven in volgend schema:

	DOSERINGSGROEP (mg/kg/dag)			
	CONTROLE	1,5	3,0	6,0
<u>RAT</u>				
Aantal dieren	28	14	28	32
Sterfte gedurende de dracht		0	0	1
Aantal drachtige dieren (a term)		25	9	23
<u>MUIS</u>				
Aantal dieren	37	35	34	37
Sterfte gedurende de dracht		0	0	0
Aantal drachtige dieren (a term)		22	24	22

Bij de hoogste doseringsgroep in de muizenstudie werden significant verhoogde levergewichten waargenomen in de drachtige dieren. Dezelfde dosis veroorzaakte bij ratten echter 41% mortaliteit! Ofschoon geen ernstige ontwikkelingsstoornissen werden waargenomen in ratten- en muizenfoetussen veroorzaakte 3,0 en 6,0 mg Dieldrin/kg lich.gew. in muizenfoetussen een statistisch significante verhoging ($p < 0,05$) van de incidentie van extra

thoracale ribben en een vertraagde verbening van het skelet ($p < 0,05$). Bij rattenfoetussen werden geen veranderingen ten opzichte van de controles waargenomen.

Door Dix en medewerkers (1977) werden doses van 0 (N=8); 1,5 (N=9) en 4,0 (N=5) mg Dieldrin/kg lich.gew./dag in maisolie en 0 (N=17); 0,25 (N=13); 0,5 (N=11) en 1,0 (N=11) mg/kg/dag in dimethylsulphoxide (DMSO) toegediend aan drachtige muizen van dag 6 tot dag 15 van de dracht. Maternale en foetale toxiciteit zoals verminderde groei van de moederdieren ($P < 0,01$), enige maternale sterfte (een dier in de DMSO controlegroep, 1 dier in de 0,25 mg/kg en 4 dieren in de 1,0 mg/kg Dieldrin in DMSO groep), verlaagde foetusgewichten ($P < 0,01$) en vertraagde verbening van foetale skeletten ($P < 0,01$) werd waargenomen in de Dieldrin in DMSO-groepen alsmede in de DMSO-controlegroep. Geen effecten werden waargenomen in de Dieldrin in maisolie-groepen.

Effecten van Dieldrin in combinatie met alcohol (ethanol) versus de effecten van elk van deze beide stoffen in ratten werden beschreven door Mankes en medewerkers (1982). Groepen van telkens 15 vrouwelijke dieren (controle; maisolie-controle; 4 mg/kg Dieldrin in maisolie; 0,4 ml/kg ethanol en 4,0 ml/kg ethanol), alsmede een groep van 10 vrouwtjes (0,4 ml/kg ethanol plus 4 mg/kg Dieldrin) werden in een teratogeniteitsstudie gepaard met onbehandelde mannelijke dieren. Blootstelling vond plaats van dag 6 tot dag 15 van de dracht. Uit de resultaten bleek dat Dieldrin alleen geen nadelige effecten had op de drachtigheid. Een dosis-gerelateerde verhoogde incidentie van embryonale sterfte werd echter waargenomen in de 4,0 ml/kg ethanol-groep en in de gecombineerde ethanol/Dieldrin groep (7% in controle- en 0,4 ml/kg ethanolgroep versus 14% in de 4,0 ml/kg ethanol- en 13% in de gecombineerde groep). Een statistisch significante toename ($P < 0,05$) van foetale orgaanafwijkingen werd vervolgens waargenomen in beide ethanol-groepen. Ook in de Dieldrin-groep was een toename van foetale orgaanafwijkingen waar te nemen (van 5% in de mais-olie controles naar 13%). Deze toename was echter niet statistisch significant. De waargenomen afwijkingen bestonden voornamelijk uit hydrocephalus, microphthalmia en hydronephrosis. Ofschoon de auteurs vanwege het ontbreken van statistisch significante verschillen van mening zijn dat 4 mg/kg Dieldrin geen nadelige invloed heeft op de

prenatale ontwikkeling lijkt het realistischer om 4,0 mg/kg Dieldrin niet als NAEL te beschouwen.

Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren t.a.v. drachtigheid en prenatale ontwikkeling kunnen als volgt worden samengevat:

Tabel 3. Samenvatting van de risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van drachtigheid en prenatale ontwikkeling

diersoort	blootstelling	dosis mg/kg/dag	effecten	NAEL	Referenties
ree	1 gen.;meerde- re nesten	0,125;0,625	geen	$\geq 0,625$	Murphy en Korschgen (1970)
konijn	dag 6-18 v.d. dracht	0,2;6,0	geen	$\geq 6,0$	Dix en Wilson (1971)
zeug	5 of 13 dagen ged. de dracht	9,0;15,0	geen	$\geq 15,0$	Uzoukwu (1972)
hamster	enkelv. dosis op dag 7,8 of 9 v.d. dracht	30,0	sterk verh. foet.sterf- te; ontw. stoorn.	-	Ottolenghi et al.(1974)
muis	enkelv.dosis op dag 9 v.d. dracht	15,0	ontw.stoorn. nissen	-	Ottolenghi et al.(1974)
muis	van dag 7-16 v.d. dracht	1,5;3,0;6,0	6,0:verh. levergew. moerd. 6,0 en 3,0: vertr.foet. ontw.;extra rib	1,5	Chernoff et al (1975)
rat	van dag 7-16 v.d. dracht	1,5;3,0;6,0	6,0:mort. moerd.	3,0	Chernoff et al (1975)

diersoort	blootstelling	dosis mg/kg/dag	effecten	NAEL	Referenties
muis	van dag 6-15 v.d. dracht	0,25; 0,5 en 1,0 in DMSO; 1,5 en 4,0 in maisolie	0,25; 0,5 en 1,0 in DMSO: mat. en foet. tox.	4,0 in maisolie	Dix et al (1977)
rat	van dag 6-15 v.d. dracht	4,0; 4,0+0,4 ml/kg ethanol 0,4 en 4,0 ml/kg et-OH	4,0:foet. orgaanafw. alle et-OH: embr.sterfte	<4,0	Mankes et al (1982)

2.3 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren t.a.v. nageslacht

Murphy en Korschgen (1970) beschreven een studie met ree-hindes welke gedurende 3 jaar via het voer werden blootgesteld aan 0,125 of 0,625 mg/kg/dag Dieldrin (N=10), (zie ook 2.1). Gedurende de blootstellingsperiode werden de dieren jaarlijks gepaard met niet-blootgestelde reebokken. De nakomelingen bleven in de diverse groepen. Een toename van de post-partum mortaliteit (welke overigens nooit statistisch significant verschilde van de controles) werd in beide Dieldrin groepen alleen waargenomen in het tweede jaar. Het geboortegewicht van de reekalven uit beide groepen was geringer dan dat van de controles. Ook hier werden de grootste verschillen waargenomen in het tweede jaar. Statistisch significante verschillen ($P < 0,05$) werden echter alleen in de 0,625 mg/kg groep waargenomen. Relatieve levergewichten zowel van ouderdieren als van nakomelingen waren toegenomen in de 0,625 mg/kg groep ($P < 0,05$). Bovendien waren in deze groep de hypofyse gewichten van de moederdieren lager en de schildklier gewichten hoger dan in de controledieren. In de melk van zogende reeën in de 0,625 mg/kg groep werden residuen van gemiddeld 17 mg/l gevonden. Residuen in hersenen, lever en skeletspier waren dosis-gerelateerd toegenomen. Zogende reehindes vertoonden bovendien hogere concentraties dan niet-zogende dieren.

De hoogste concentratie in de hersenen werd gevonden in reekalven uit de 0,625 mg/kg groep welke enkele dagen na de geboorte stierven (12,6 ppm). Ofschoon geen significante verschillen in vergelijking met de controles werden waargenomen in de 0,125 mg/kg groep is het gezien de duidelijke tendenzen verdedigbaar de no-toxic-effect level te beschouwen als lager dan 0,125 mg/kg.

In een studie van Greene e.a. (1974) werden ratten gedurende de laatste week van de dracht en gedurende de lactatie blootgesteld aan 50 mg Dieldrin/kg/dag via het dieet (groepsgrootte werd niet aangegeven). Microsomale P-450 activiteit in de levers van nakomelingen bleek significant verhoogd op postnatale dagen 1,5,14 en 21 maar niet op dag 42. Het verschil met controlepups was het grootst op dag 5 (0,21 nmol/mg in de controles versus 0,60 nmol/mg in de Dieldrin groep). Deze, tijdens de lactatie in stand gehouden inductie is waarschijnlijk het gevolg van de gecontinueerde blootstelling via de moedermelk en voer gedurende de lactatieperiode (tot dag 21). Op dag 42 bleek het P-450 afhankelijke systeem (bepaald a.d.h. van o.a aniline metabolisme; NADPH oxidase en NADPH cytochrome c reductase activiteit) in de Dieldrin groep gelijk aan dat van de controles. Een afname van het vermogen van de lever om Dieldrin te metaboliseren bleek echter na 42 dagen nog aanwezig. Uit het onderzoek blijkt dat perinatale blootstelling aan 50 mg/kg Dieldrin zowel reversibele als irreversibele veranderingen in microsomale leverpatronen veroorzaakt.

In de eerder in 2.1 genoemde studie van Virgo en Bellward (1975) werden groepen van 18 of 19 vrouwelijke muizen (unipara) via het voer blootgesteld aan 0,31; 0,62; 1,2; 1,8; 2,5 of 3,1 mg Dieldrin/kg/dag. Blootstelling vond plaats vanaf 4 weken voor de paring met niet blootgestelde, fertiele mannetjes en werd vervolgens gecontinueerd gedurende de dracht en de lactatieperiode. Een geringere nestgrootte bij de geboorte werd waargenomen in de 2,5- en 3,1 mg/kg groep (11,7 resp. 11,0 versus 13,2 in de controles) maar was alleen statistisch significant lager in de 3,1 mg/kg groep ($P < 0,05$). Vanwege de hoge maternale sterfte in de hogere doseringsgroepen (zie 2.1) en de geringe nestgrootte bij geboorte werd een vervolgonderzoek ingezet. Groepen van 30 vrouwelijke muizen (nullipara) werden in een overigens gelijke proefopzet blootgesteld aan 0; 1,8 of 3,1 mg/kg Dieldrin.

De 'overall' pupsterfte gedurende de lactatie bleek verhoogd in alle Dieldrin-groepen: 47% in de 0,31 mg/kg, 80% in de 0,62 mg/kg en 100% in de 1,2 mg/kg en alle hogere concentraties, terwijl de pupsterfte in de controles 31% bedroeg. Het blijkt dat pupsterfte in deze studies het gevoeligste criterium is. Hierdoor kan de no-toxic-effect level als lager worden beschouwd dan 0,31 mg/kg.

Vervolgens bleek uit een volgende studie van Virgo en Bellward (1977) dat de levensvatbaarheid van direct na de geboorte geïsoleerde muizepups, welke intra-uterien waren blootgesteld aan Dieldrin significant afnam. Na 48 uur was de sterfte in de controlegroep (N=159):65,4%. Deze nam toe tot 82,1% in de 0,62 mg/kg groep (N=56); 86,0% in de 1,2 mg/kg (N=64) en 95,8% in de 1,8 mg/kg groep (N=24). Bovendien werd waargenomen dat het zooggedrag van moederdieren die vanaf 4 weken voor de paring continu werden blootgesteld aan 0,62 mg/kg duidelijk vertraagd op gang kwam.

Uit onderzoek van Costella en Virgo (1980), naar de doodsoorzaak van niet-levensvatbare muizepups (moederdieren werden blootgesteld aan 2 mg/kg/dag van dag 6-18 van de dracht) bleek dat direct na de geboorte de niet-levensvatbare pups reeds hypoglycemie vertoonden (0,69 versus 0,95 mg/ml plasma in de controlepups). 24 uur na de geboorte waren de pups aglycemisch (controlepups: 0,32 mg/ml). Bovendien bleek het glycogeen gehalte in lever, hart en skeletspier na 19 en 24 uur significant verlaagd t.o.v. de controlewaarden ($P < 0,01$ voor de lever en $P < 0,05$ voor de overige organen). Het niet-levensvatbaar zijn van prenataal blootgestelde muizepups lijkt dus nadrukkelijk geassocieerd te zijn met congenitale hypoglycemie en versterkte glycogenolysis.

De meest opvallende studie is die van Olson en medewerkers (1980): vrouwelijke ratten werden vanaf de 5e dag van de dracht en hun nakomelingen vervolgens tenminste gedurende 13 weken (een exacte blootstellingsduur werd niet gegeven maar testen strekten zich uit tot dag 90 post partum) blootgesteld aan 0,00035 mg Dieldrin/kg.lich.gew.! Een deel van de blootgestelde dieren werd bovendien kunstmatig ondervoed gehouden. Tijdens de blootstellingsperiode werden de nakomelingen onderworpen aan meerdere gedragstesten. De groepsgrootte was 10 in de controlegroep en 11 in de Dieldringroepen (normaal eiwit: 20% of beperkt eiwit: 10%). Er werden geen

duidelijke Dieldrin-gerelateerde effecten waargenomen in de vroege gedragstesten. In beide Dieldrin groepen werd wel een betere respons waargenomen in een geheugentest (doolhof). Histologisch werden geringe leververanderingen waargenomen in de Dieldringroepen (diffuse vacuolisatie van hepatocyten), terwijl tevens de relatieve levergewichten ten opzichte van niet-behandelde dieren waren verhoogd ($P < 0,01$). Orgaangewichten werden echter niet gepresenteerd. De betekenis van met name de gedragsveranderingen dient om meerdere redenen als zeer betrekkelijk te worden beschouwd. Ten eerste is sprake van betere testresultaten van de Dieldrin-dieren t.o.v. controles in een zg. retentietest, terwijl dit fenomeen in andere leertesten niet kon worden bevestigd. Ook de andere toegepaste testen (motoriek, reflexen en motivatie status) vertoonden geen verschillen tussen controles en Dieldrin-dieren. Vervolgens zijn in iedere groep de dieren afkomstig uit slechts 3 nesten. De hierdoor optredende beperkte genetische variatie (veel nestgenoten) kan op zich zelf reeds tot aanzienlijke verschillen tussen de groepen leiden. Tenslotte werd binnen iedere groep gebruik gemaakt van de zg. crossfoster-methode om tot gelijke nestgrootte te komen (pups van blootgestelde moederdieren worden gezoogd door onbehandelde moederdieren en omgekeerd). De mate waarin dit werd toegepast werd niet aangegeven maar crossfostering als zodanig kan zeer zeker van invloed zijn op het gedrag. De waarde van de uit dit onderzoek te concluderen no-toxic-effect level ($< 0,00035$ mg/kg) dient dan ook als zeer betrekkelijk te worden beschouwd.

Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren t.a.v. nageslacht kunnen als volgt worden samengevat:

Tabel 4. Samenvatting van de risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van het nageslacht

diersoort	blootstelling	dosis mg/kg/dag	effecten	NAEL	referentie
ree	1 gen.;meerde- re nesten;	0,125;0,625	0,125 en 0,625:toe- name postp. mort.;lager geb.gew.	<0,125	Murphy en Korschgen (1970)
rat	laatste week dracht+lact.;	50	50:lever- met.effect	<50	Greene et al (1974)
muis	1 gen.;1 nest	0,31;0,62; 1,2;1,8; 2,5;3,1	alle groe- pen: verh. pupsterfte	<0,31	Virgo en Bell- ward (1975)
muis	dag 1-18 v.d dracht;	0,62;1,2;2,0	alle groe- pen: verh. pupsterfte	<0,62	Virgo en Bell- ward (1975)
muis	dag 6-18 v.d dracht	2,0	2,0:verh. pupsterfte	<2,0	Costella en Virgo (1980)
rat	vanaf dag 5 v.d dracht en nako- melingen 13 wk.	0,00035	gedragsver. verh.lever- gew., hist. veranderingen v.d lever	<0,00035 (van be- trekke- veranderingen lijke waarde)	Olson et al (1980)

2.4 Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren t.a.v. geslachtsorganen, endocriene systeem en fertiliteit van mannelijke dieren

Aan volwassen mannelijke muizen werd gedurende 10 dagen 2,5 of 5,0 mg Dieldrin/kg.lich.gew. in maisolie toegediend (N=8). Op de 11e dag werd gelabeld testosteron ip ingespoten en werden de dieren 5 min. daarna gedood. Een significante reductie ($P < 0,05$) in de accumulatie van androgenen in de prostaat werd waargenomen bij beide doseringen (Thomas et al. 1973). De

reduktie was niet alleen significant voor de totale accumulatie van steroïden maar ook voor de dihydrotestosteron concentratie ($P < 0,05$). Tevens werd een verhoging waargenomen van de androgeen-hydroxylase activiteit in de lever. Er werd geen statistisch significant effect gevonden m.b.t. de gewichten van prostaat en accessoire geslachtsorganen.

Voor het overige is er geen onderzoek bekend dat specifiek gericht is op risico's met betrekking tot de geslachtsorganen en endocrien systeem van mannelijke dieren.

2.5 Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren t.a.v. drachtigheid van de partner en het nageslacht

Met betrekking tot deze risico's werd geen specifieke literatuur gevonden.

2.6 Risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren (mating partners) t.a.v. de drachtigheid

Door Good en Ware (1969) werd een studie beschreven waarin groepen van 101 mannelijke en vrouwelijke muizen alsmede hun nakomelingen werden blootgesteld aan 0,625 mg/kg Dieldrin via het voer (zie ook 2.1). De blootstelling vond plaats vanaf 30 dagen voorafgaande aan de paring en vervolgens gedurende een periode van 90 dagen. Tijdens deze periode bleven de mannelijke en vrouwelijke dieren tesamen gehuisvest en was er continue gelegenheid tot paren. Er werden geen verschillen waargenomen in drachtigheidsduur tussen behandelde en niet-behandelde dieren. Ook het aantal nesten was gelijk in beide groepen.

In een uitgebreide reproductieproef (Keplinger et al. 1970) werden groepen van 4 mannelijke en 14 vrouwelijke muizen van 120 dagen oud via het voer blootgesteld aan 0,375; 1,25 of 3,125 mg/kg Dieldrin per dag. Aangezien de studie een sequentieel karakter had werden meerdere controlegroepen gehanteerd (6). De studie omvatte in principe 6 generaties waarbij per generatie 2 nesten werden grootgebracht. Reeds in de eerste generatie werden ernstige effecten waargenomen in de 3,125 mg/kg groep: slechts 2 drachtige dieren volbrachten de drachtigheid tot aan dag 18. Daarom werd deze groep

van verder onderzoek uitgesloten. Het aantal 1e generatie ouderdieren met een succesvolle tweede dracht was in de 1,25 mg/kg groep duidelijk kleiner dan in de controles (9/14 versus 14/14). Mede daarom werd de studie met deze groep niet gecontinueerd. Effekten op drachtigheid werden gedurende 6 generaties niet waargenomen in de 0,375 mg/kg groep.

2.7 Risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren (mating partners) t.a.v. het nageslacht

In de door Kitselman (1953) beschreven studie met honden (zie ook onder 2.1) groeiden alle nakomelingen van de (enige?) hond welke gedurende 1 jaar was blootgesteld aan 0,2 mg/kg Dieldrin normaal op tijdens de lactatieperiode. Ook werden geen uitwendige afwijkingen waargenomen. Alle nakomelingen van de 2 honden die gedurende 1 jaar waren blootgesteld aan 0,6 mg/kg Dieldrin stierven binnen enkele dagen na de geboorte.

In 2.1 en 2.6 werd reeds melding gemaakt van een studie van Good en Ware (1969) waarin groepen van 101 mannelijke en vrouwelijke muizen werden blootgesteld aan 0,625 mg/kg Dieldrin in het voer gedurende een periode van 30 dagen voorafgaande aan de eerste paring en vervolgens gedurende een periode van 90 dagen continu. Tijdens deze periode konden de dieren onbepakt paren. Het gemiddeld aantal nesten was in beide groepen ongeveer gelijk (2,3). De nestgrootte van de eerste worp was eveneens gelijk in beide groepen (8,5). De gemiddelde nestgrootte van het totaal aantal nesten was in de Dieldrin-groep echter significant kleiner dan in de controles ($P < 0,05$). Jammer genoeg werden de nakomelingen niet verder geobserveerd. Ook werden geen resultaten van pupsterfte gerapporteerd.

Door Harr en anderen (1970) werd een studie beschreven waarin groepen van 20 mannelijke en 20 vrouwelijke ratten vanaf speenleeftijd continu werden blootgesteld aan 0,004; 0,008; 0,016; 0,032; 0,063; 0,123; 0,25; 0,50; 1,0 of 2,0 mg/kg Dieldrin/dag (zie ook 2.1). Na 17 weken werden 10 dieren van beide sexen in iedere groep gepaard. Een geringere nestgrootte werd waargenomen in enkele Dieldrin-groepen echter zonder dat er een duidelijke dosis-relatie kon worden aangetoond. Het aantal pups/nest op speenleeftijd

was duidelijk verlaagd in de 0,123 mg/kg groep en hogere doseringen (er werd geen statistische evaluatie gegeven; echter de pupsterfte was in de controlegroep en lagere doseringen 0-3% en in de 0,123 mg/kg groep en hoger minimaal 10%). In de hoogste twee doseringsgroepen was de pupsterfte zelfs 100%. De pups stierven tijdens convulsies of verhongerden. Normale reproductiewaarden werden gevonden bij 0,063 mg/kg en lager. Op een leeftijd van 48 weken werden de dan nog resterende vrouwelijke dieren in iedere groep (6 per groep) wederom gepaard met mannelijke dieren. Vanwege het kleine aantal hieruit voortkomende nesten (3 controles en 1 tot 4 in de testgroepen) alsmede vanwege het ontbreken van referentiewaarden van voortplantingsresultaten op een dergelijk hoge leeftijd werden de resultaten van dit gedeelte van de studie niet in beschouwing genomen.

Reeds in 2.1 en 2.6 werd de uitvoerige multigeneratiestudie van Keplinger et al. (1970) beschreven: groepen van 4 mannelijke en 14 vrouwelijke muizen werden via het voer blootgesteld aan 0,375; 1,25 of 3,125 mg/kg Dieldrin. In principe omvatte de studie 6 generaties met 2 nesten per generatie. Aangezien in de hoogste doseringsgroep vrijwel geen succesvolle drachtigheid kon worden waargenomen (zie 2.6) en bovendien geen der pups langer dan 4 dagen leefde werd deze dosering na de eerste paring van de ouderdieren niet verder vervolgd. Ook in de 1,25 mg/kg groep werd een significante pupsterfte waargenomen in beide nesten van de oudergeneratie (de P-waarde werd niet gegeven). Na 4 maanden was het percentage overlevende nakomelingen in deze groep slechts 30 (afkomstig van de eerste nesten) en 20 (van de tweede nesten), terwijl dit in de diverse controlegroepen tenminste 80% bedroeg. Vanwege de hoge pupsterfte en het geringe aantal drachtige dieren in deze groep (zie ook 2.6) werd ook de 1,25 mg/kg groep niet verder vervolgd. Met de 0,375 mg/kg groep werd de multigeneratie studie gedurende 6 generaties vervolgd. De viability index (pupsterfte tot dag 4) was in alle generaties niet verschillend van controlewaarnemingen. De lactatie index (pupsterfte tussen dag 4 en speenleeftijd) was in het eerste nest van de 2e generatie en in het tweede nest van de 3e generatie significant lager dan in de bijbehorende controlegroep. Dit effect was echter niet consistent gedurende de overige generaties van de studie. Bovendien werden dergelijke verschillen ook waargenomen bij vergelijking van de diverse controlegroepen. De no-toxic-effect level in deze studie kan worden gesteld op 0,375 mg/kg.

Risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren t.a.v. het nageslacht kunnen als volgt worden samengevat:

Tabel 5. Samenvatting van de risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren ten aanzien van het nageslacht

diersoort	blootstelling	dosis mg/kg/dag	effecten	NAEL	referentie
hond	1 gen.;1 nest	0,2;0,6	0,6: post-nat.sterfte	0,2	Kitselman (1953)
muis	1 gen.;meerdere nesten	0,6250	0,625 geringere nestgrootte	<0,625	Good en Ware (1969)
rat	1 gen.;1 nest;	0,004;0,008; 0,016;0,032; 0,063;0,123; 0,25;0,50; 1,0;2,0	0,123 en hoger:verh. pupsterfte	0,063	Harr et al (1970)
muis	6 gen.;2 nesten per gen.	0,375;1,25; 3,125	3,125:100% pupsterfte 1,25: verh. pupsterfte	0,375	Keplinger et al (1970)

2.8 Conclusie dierproefgegevens

Met betrekking tot risico's bij blootstelling van vrouwelijke en mannelijke dieren ten aanzien van de fertiliteit, geslachtsorganen en endocriene systeem kan worden geconcludeerd dat op basis van de bestudeerde literatuur de NAEL voor fertiliteits-effecten in proefdieren is vast te stellen op 0,25 mg/kg/dag (Harr et al,1970). Over risico's voor geslachtsorganen en endocrien systeem kan bij gebrek aan specifieke literatuur geen uitspraak worden gedaan.

Met betrekking tot risico's bij blootstelling van vrouwelijke en gecombineerd vrouwelijke en mannelijke dieren ten aanzien van de drachtigheid en prenatale ontwikkeling kan worden geconcludeerd dat teratogene effecten slechts bij relatief hoge doseringen worden geïnduceerd (>15 mg/kg). Bij lagere doseringen worden minder ernstige orgaanafwijkingen of foetale groeiretardatie waargenomen. De NAEL voor proefdieren kan worden vastgesteld op 1,5 mg/kg (Chernoff et al, 1975). Over effecten op drachtigheid en prenatale ontwikkeling, geïnduceerd door blootstelling van alleen mannelijke dieren werd geen literatuur gevonden.

Met betrekking tot risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van nageslacht werd vastgesteld dat verhoogde pupsterfte gedurende de lactatie het meest frequent optredende effect was. Op basis van de geraadpleegde literatuur blijkt de NAEL voor knaagdieren lager te zijn dan 0,31 mg/kg (Virgo en Bellward, 1975). In de reeën-studie bleek de NAEL zelfs lager dan 0,125 mg/kg (Murphy en Korschgen, 1970).

Met betrekking tot risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren ten aanzien van het nageslacht kan worden geconcludeerd dat op basis van de geraadpleegde literatuur de NAEL: 0,063 mg/kg bedraagt (Harr et al., 1970).

Samenvattend wordt geconcludeerd dat met betrekking tot alle genoemde risico's de NAEL voor proefdieren kan worden vastgesteld op 0,063 mg Dieldrin/kg.lich.gew./dag (op basis van een experiment met mannelijke en vrouwelijke muizen welke geruime tijd voorafgaande aan paring alswel gedurende de dracht en lactatie werden blootgesteld aan Dieldrin). Er blijkt overigens geen wezenlijk verschil in de gevoeligheid van de verschillende species. Ook de aard van de beschreven effecten is niet sterk species-afhankelijk.

3. HUMANE GEGEVENS

3.1 Risico's bij blootstelling van vrouwen ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit

Er zijn geen gegevens gevonden over risico's voor de vrouwelijke geslachtsorganen. Over de vraag of en in hoeverre bij blootstelling in het

beroep via door Dieldrin geïnduceerde verhoogde enzymactiviteit een invloed op het endocrien systeem uitgeoefend wordt, zijn evenmin gegevens gevonden.

3.2 Risico's bij blootstelling van vrouwen ten aanzien van zwangerschap en ongeboren kind

Er zijn geen gegevens gevonden over reproductie effecten in onderzoek bij beroepshalve blootgestelde vrouwen (zie voorts 3.6).

3.3 Risico's bij blootstelling van vrouwen ten aanzien van de zuigeling via de borstvoeding

Voor wat betreft de analyse problematiek wordt verwezen naar de literatuurstudie betreffende de schadelijke effecten van PCB's.

Tabel 6 verschaft informatie over de Dieldringehaltes in moedermelk uit verschillende Europese landen. Deze blijken in dezelfde orde van grootte te liggen als die in Nederland.

Tabel 6. Dieldrin gehaltes in moedermelk in Europa, exclusief Nederland; alleen gegevens van het laatste jaar overgenomen (WHO, 1985)

land/regio	jaar	aantal (% positief)	% vet	totaal melk $\mu\text{g/l}$ (spreiding)	melkvet mg/kg (spreiding)	opmerkingen
<u>Buiten EEG</u>						
Oostenrijk	1977/78	182 (20)	2,8	-	0,011/0,009	-
Noorwegen	1975	50 (2)	-	21,8	-	aldrin
Portugal	1972	168 (7)	3,0	11 (5-21)	-	-
Spanje-Madrid	1981	20 (46)	-	3 + 2	-	-
Zweden	1980	36	2,9	-	0,018 (0,009-0,023)	gepoolde melk
Zwitserland	1983	30 (20)	-	0,5(0,1-1,0)	-	

land/regio	jaar	aantal (% positief)	% vet	totaal melk $\mu\text{g/l}$ (spreiding)	melkvet mg/kg (spreiding)	opmerkingen
Binnen EEG						
België						
Binnen EEG- Brussel	1982	47 (87)	2,7	-	0,05 mediaan ($<0,02-0,16$)	landelijk
Denemarken	1982	57 (100)	3,5	1,33 (0,15-11,8)	0,04 (0,01-0,47)	
W-Duitsland Berlijn	1980	319	-	-	0,031 (0,001-0,37)	
Frankrijk- Straatsburg	1974/75	85 (20)	-	-	0,035	
Luxemburg	1973	12	-	-	0,31 (mediaan)	
Italië	1976/77	30 (10)	-	14(11-18)	-	
Groot- Britannië	1963/64	102	2,7	2	0,08/0,07	

Mes et al. (1984) verschaften vanuit Canada gegevens over Dieldrin concentraties in bloed en moedermelk gedurende een 98-dagen lactatieperiode (16 vrouwen); de gemiddelde ratio van de concentraties in melk en bloed was 5. In tegenstelling tot verschillende andere bestrijdingsmiddelen daalde de Dieldrin concentratie niet tijdens de lactatieperiode; het gehalte lag tussen 1,1 en 1,8 $\mu\text{g/l}$ totaal moedermelk. De auteurs schatten dat tijdens deze periode de hoeveelheid geaccumuleerd Dieldrin in het vet van de zuigeling gemiddeld toenam van 0,03 tot 0,06 mg/kg ; de body burden per kg vet zou in 3 maanden borstvoeding ongeveer het zelfde niveau als dat van volwassenen bereiken.

3.4 Risico's bij blootstelling van mannen ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit

Jager (1970) concludeerde op basis van onderzoek in Nederland bij beroepshalve blootgestelde mannen dat de concentratie in bloed, waar beneden nooit klachten of verschijnselen van intoxicatie waren waargenomen, 200 µg/l bedroeg; dit zou overeenkomen met 333 maal de concentratie die in dezelfde periode bij de algemene bevolking gevonden werd. Tot 105 µg/l bloed werden geen verschijnselen van enzyminductie gevonden; dit gehalte zou dan ook als no-effect level (NEL) kunnen dienen. Effecten op de reproductie werden hierbij echter niet in de beschouwing betrokken.

Er zijn geen gegevens gevonden over effecten op fertiliteit, endocrien systeem of op de geslachtsorganen bij beroepshalve blootgestelde mannen.

3.5 Risico's bij blootstelling van mannen ten aanzien van zwangerschap van de partner en ten aanzien van het nageslacht

Hierover zijn geen gegevens gevonden.

3.6 Risico's bij blootstelling van zowel mannen als vrouwen ten aanzien van het nageslacht

Slechts gegevens over reproductierisico's betreffende de algemene bevolking konden worden geëvalueerd; in dat geval is er echter vrijwel steeds sprake van blootstelling aan mengsels van OCI's en van bijv. PCB's. In principe kunnen zulke effecten zowel worden toegeschreven aan een invloed via de vaak (altijd?) niet-beroepshalve blootgestelde man als via de niet-beroepshalve blootgestelde vrouw. Voorzover de aanwezigheid van PCB's wellicht een rol zouden kunnen spelen, zijn de gegevens bij de bespreking van de reproductierisico's van PCB's vermeld.

Het rapport van Stijkel et al. (1983) besprak het onderzoek van Siddiqui et al. (1981) en van Saxena et al. (dezelfde onderzoeksgroep, 1981) in India.

In het laatste onderzoek werden verhoogde concentraties van gechloreerde cyclische bestrijdingsmiddelen gevonden bij onvoldragen zwangerschap (prematuuriteit) (n = 15) en bij spontane abortus (n = 10) in het moederlijk bloed en in de placenta, indien vergeleken met die bij voldragen zwangerschap (n = 25); de concentratie van Dieldrin was in het moederlijk bloed resp.: gem. 30,1, 33,1 en 11,1 $\mu\text{g}/\text{l}$; in de placenta resp. 17,9, 15,9 en 4,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Dezelfde onderzoeksgroep (Saxena et al., 1983) onderzocht in India later de concentratie van o.a. Aldrin (Dieldrin) in moederlijk bloed, placenta en navelstrengbloed bij 9 gevallen van dodgeboorte en bij 27 normale geboortes; de mediane waarden waren resp. 17,9 en 3,9 $\mu\text{g}/\text{l}$ in moederlijk bloed, 9,4 en 3,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in de placenta en 10,9 en 4,4 $\mu\text{g}/\text{l}$ in navelstrengbloed; er waren echter ook grote verschillen in het gehalte aan DDT. De vraag blijft wel of de doodgeboorte een eventueel gevolg of een oorzaak was van de verhoogde concentraties. Overigens vonden Fiserova-Bergerova et al. (1967) in vet van doodgeborenen, gehalten van gelijke orde van grootte als bij levendgeboren kinderen; het gehalte in de lever lag lager.

3.7 Discussie en conclusies humane gegevens

Met betrekking tot de beschikbare literatuur

Er zijn geen gegevens gevonden over onderzoek naar reproductierisico's bij blootstelling van mannen of vrouwen in het beroep. Daarom moest volledig gevaren worden op onderzoek bij niet-beroepshalve blootgestelde personen (2 studies). De meeste literatuur had betrekking op de uitscheiding van Dieldrin met de moedermelk.

Met betrekking tot de blootstelling

Er bestaan gegevens uit experimenteel onderzoek bij mannelijke vrijwilligers over de relatie tussen de dagelijks oraal opgenomen hoeveelheid en de concentratie in het bloed en vet tot in de fase van het evenwicht. Hiermee

kan een extrapolatie gemaakt worden van de te verwachten orde van grootte van de totale opname, er evenwel van uitgaande dat er tussen mannen en vrouwen geen verschil bestaat in kinetiek (tabel 7).

Tabel 7. Verband tussen totale opname per dag en concentraties in bloed; de geëxtrapolerde waarden zijn onderstreept

	opname in $\mu\text{g}/\text{dag}$	conc. in $\mu\text{g}/\text{l}$ bloed
basisformule in bloed (Hunter et al., 1967, 1969)	$0,086 \times \text{dagdosis} = \text{conc. in bloed}$	
	225	20
Eckenhausen et al. (1981)	<u>3,7</u>	0,4 (praenataal)
Saxena et al. (1981)		
- controles	<u>130</u>	11,1
- onvoldragen zwangerschap	<u>350</u>	30,1
- abortus	<u>390</u>	33,1
Saxena et al. (1983)		
- controles	<u>45</u>	3,9
- doodgeboren vrucht	<u>208</u>	17,9
MAC = 0,25 mg/m ³ ;	<u>975</u>	<u>84</u>
aannames: blootstelling voor en tijdens zwangerschap, ademvolume 6 m ³ /8u, depositie 65%, resorptie 100%		
orale opname: 10 μg per dag (250 x 6 x 0,65 + 10)		

Hieruit blijkt dat de verwachte concentratie in bloed van mannelijke en vrouwelijke werknemers ongeveer ligt bij de NAEL die door Jager (1970) is aangegeven voor het voorkomen van enzyminductie, althans voorzover in onderzoek bij mannelijke werknemers is nagegaan.

Overigens waren de concentraties van andere OCI's in het bloed van de niet-beroepshalve geëxponeerde vrouwen ook verhoogd.

Het is niet geoorloofd de formule van Hunter et al. toe te passen op zuigelingen, daar deze niet in een evenwichtssituatie verkeren.

Indien de moeder vóór en tijdens de zwangerschap beroepshalve is blootgesteld, dan zal het ongeboren kind reeds Dieldrin opgenomen hebben. Indien op basis van het onderzoek van Eckenhausen et al. (1983) en van Saxena et al. (1983) ervan wordt uitgegaan dat de concentraties in moederlijk bloed en navelstrengbloed ongeveer gelijk zijn, dan zou de zuigeling ter wereld komen met een concentratie in navelstrengbloed van ook ongeveer 100 $\mu\text{g/l}$ en zou reeds een zekere body burden opgebouwd hebben.

Met betrekking tot effecten ten aanzien van de geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit

Hierover werden geen gegevens gevonden.

Met betrekking tot effecten ten aanzien van zwangerschap en nageslacht

Een eventueel effect kan in principe zowel berusten op blootstelling van de man als van de vrouw, hoewel gezien de potentiële blootstelling tijdens de zwangerschap de kans op een hogere dosis via de vrouw zelf groter is dan die via de man. De thans beschikbare gegevens, uitsluitend afkomstig van onderzoek bij niet-beroepshalve blootgestelde bevolkingsgroepen kunnen hoogstens dienen als een signaal voor verder onderzoek, en niet als een aanwijzing dat verhoogde blootstelling aan Dieldrin de oorzaak zou zijn van vroeggeboorte, abortus en/of doodgeboorte. Wel moet gewezen worden op het feit dat de geëxtrapoleerde waarden voor de orale dagelijkse opname aanzienlijk hoger waren dan de werkelijke dosis in het humaan experiment van Hunter et al.

Overigens is het de vraag in hoeverre de analysemethode in het onderzoek in Groot Britannië, Nederland en India (Saxena et al.) vergelijkbare analyse-resultaten opleverden; in dit verband is het ook niet duidelijk waarom de controlewaarden in bloed tussen het eerste en het tweede onderzoek van Saxena et al. met een factor van ongeveer 3 verschilden.

Met betrekking tot effecten via de lactatie

Er is veel onderzoek verricht naar de concentratie van Dieldrin in moedermelk; voorzover die opgegeven waren op vet-basis, zijn deze omgerekend naar de concentratie in moedermelk uitgaande van een vetgehalte van 3%. Het blijkt dat de ratio tussen de concentraties in moedermelk varieert van ongeveer 5 tot 6 (Wolff, 1983; Mes en Davies; 1984; Eckenhausen et al., 1981), althans op basis van groepsgemiddelde waarden. Individueel kan het percentage vet en daarmee ook de concentratie Dieldrin per liter melk aanzienlijk verschillen.

Uit het onderzoek van Greve en Wegman (1984) in Nederland is afgeleid dat de gemiddelde concentratie in moedermelk van Nederlandse vrouwen ongeveer 1 $\mu\text{g/l}$ bedraagt. Dit zou voor een zuigeling van 5 kg, die 0,7 l melk per dag drinkt, neerkomen op een opname van 0,7 $\mu\text{g/dag}$, d.i. 0,14 $\mu\text{g/kg}$ lichaamsgewicht, wat juist boven de ADI van 0.1 $\mu\text{g/kg}$ ligt. Uit het onderzoek van Eckenhausen et al. (1981) komt men tot 0,35 $\mu\text{g/kg}$ lichaamsgewicht. Het gaat ook hier weer om gemiddelde schattingen met een grote individuele spreiding. Overigens bleek bij de zuigelings tijdens de borstvoeding het gehalte in bloed niet te stijgen, en niet te verschillen van dat bij zuigelings op flesvoeding; of bij zuigelings met borstvoeding de concentratie in vet of andere biologische media wel hoger was dan bij zuigelings met flesvoeding is overigens niet onderzocht.

Indien de moeder tijdens blootstelling in het beroep onder condities van de huidige MAC-waarde een concentratie in bloed van 84 $\mu\text{g/l}$ bereikt, zal de concentratie in moedermelk gemiddeld ongeveer 500 $\mu\text{g/l}$ worden, wat tot een dagelijkse opname door de zuigeling leidt van ongeveer 400 $\mu\text{g/dag}$.

De volgende conclusies kunnen worden getrokken:

Uit de gegevens van onderzoek bij de mens is het niet mogelijk ten aanzien van de reproductierisico's, no-adverse effect levels aan te geven. Evenmin zijn dosis-niveaus bekend waarbij aanwijzingen bestaan voor reproductie-effecten.

Er is geen onderzoek gevonden naar de reproductierisico's bij beroepshalve

blootgestelde mannen en/of vrouwen. Daarbij zullen echter concentraties in bloed en in moedermelk verwacht mogen worden die de concentraties bij de niet-beroepshalve blootgestelde bevolking enkele honderden malen kunnen overschrijden. Afwezigheid van relevante onderzoekgegevens zegt dan ook niets over het al dan niet aanwezig zijn van risico's.

De huidige in Nederland gemeten gemiddelde concentraties in moedermelk leiden er toe dat de ADI voor zuigelingen al wordt overschreden. Dit zal nog veel sterker het geval zijn indien de moeder voor en tijdens de zwangerschap en eventueel tijdens de lactatieperiode beroepshalve wordt blootgesteld, bij blootstelling overeenkomend met de huidige MAC (0,25 mg/m³).

Uit enkele onderzoeken naar reproductierisico's bij niet-beroepshalve blootgestelde vrouwen komen signalen over een verhoogde kans op vroeggeboorte, abortus en doodgeboorte. Deze kunnen echter hoogstens als aanwijzing dienen voor verder onderzoek. Op basis van deze summiere gegevens met betrekking tot de mens, is voorsnog geen uitspraak te doen over mogelijke risico's voor de reproductieorganen en/of het nageslacht bij blootstelling aan Dieldrin bij de huidige MAC.

4. DISCUSSIE

Er werden geen gegevens gevonden over risico's bij blootstelling van mannelijke dieren ten aanzien van drachtigheid van de partner en ten aanzien van het nageslacht. De meeste literatuur had betrekking op blootstelling van vrouwelijke dieren en de gevolgen daarvan voor de fertiliteit, drachtigheid, en pre- en postnatale ontwikkeling. In dit literatuuronderzoek werden studies met ratten, muizen, hamsters, konijnen en honden, alsmede een enkele studie met reeën en zeugen betrokken. Opvallend was dat de aard van de beschreven effecten niet species-afhankelijk bleek te zijn. Ook bleek geen van de in het onderzoek betrokken species duidelijk gevoeliger dan de andere. Verminderde fertiliteit, retardatie van de foetale ontwikkeling en pupsterfte waren de meest voorkomende effecten. Aard en ernst van de waargenomen effecten waren sterk afhankelijk van de duur van de blootstelling en de hoogte van de gekozen doseringen. De in het onderzoek betrokken teratogeniteitsstudies, waarbij blootstelling in het algemeen

plaats vindt gedurende een zeer beperkte periode van de dracht maar dan wel aan relatief hoge concentraties, droegen niet wezenlijk bij aan de vaststelling van blootstellingsniveaus welke voor de mens als relatief onschadelijk worden beschouwd. Wel verschaften deze studies een beter inzicht in de toxicologische potentie van de stof.

De op basis van dierproeven vastgestelde NAEL van $63 \mu\text{g}/\text{kg}$ lich. gew./dag voor wat betreft reproductie-effecten, kan worden beschouwd als goedgedocumenteerd.

Gegevens van onderzoek bij de mens zijn schaars en bovendien uitsluitend afkomstig van onderzoek bij niet-beroepshalve blootgestelde bevolkingsgroepen. Deze kunnen derhalve nauwelijks bijdragen aan het vaststellen van een NAEL voor wat betreft effecten op voortplanting en nageslacht. Wel kan, uitgaande van vastgestelde concentraties in bloed, een extrapolatie worden gemaakt van de orde van grootte van de totale opname.

Bij blootstelling aan de huidige MAC-waarde van $0,25 \text{ mg}/\text{m}^3$ zal derhalve de geëxtrapolerde concentratie in moedermelk en dientengevolge de dagelijkse opname door de zuigeling de huidige ADI van $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$ met een factor van meerdere honderden overschrijden.

De huidige ADI van $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$ is enige honderden malen lager dan de NAEL vastgesteld op basis van dierproeven, terwijl de totale opname bij blootstelling aan de MAC-waarde (geëxtrapolerde waarde) een faktor 5 lager is dan deze NAEL, vastgesteld op basis van dierproeven. Mede doordat ook op basis van humane gegevens met betrekking tot blootstelling van volwassenen geen aanwijzingen voor reproductierisico's werden gevonden, is het aannemelijk dat er ten aanzien van blootstelling van volwassenen aan de huidige grenswaarde geen verhoogde risico's te verwachten zijn voor wat betreft voortplanting en nageslacht.

Vanwege de opbouw van een sterk verhoogde body burden, die tijdens de lactatie voor een deel wordt uitgescheiden, zal de blootstelling van zuigelingen van beroepshalve blootgestelde moeders de vastgestelde grenswaarden (ADI) nadrukkelijk overschrijden.

5. LITERATUUR

Cassarett, L.J., G.C. Fryer, W.L. Yanger, H. Wiklemmer. Organochlorine pesticide residues in human tissues. *Hawaii. Arch. Environ. Health* 17 (1968) 306-311.

Chernoff, N., R.J. Kavlock, J.R. Kathrein, J.M. Dunn and J.K. Haseman. Prenatal effects of dieldrin and photodieldrin in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31 (1975) 302-308.

Contaminantenboekje. Een overzicht van stoffen die drink- en eetwater verontreinigen. 's-Gravenhage, Staatsuitgeverij, 1984.

Coördinatie-commissie voor de metingen van radioactiviteit en xenobiotische stoffen in het biologisch milieu. CCRX, Min. VROM, 1985.

Costella, J.C. and B.B. Virgo. Is dieldrin-induced congenital inviability mediated by central nervous system hyperstimulation or by altered carbohydrate metabolism. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 58 (1980) 633-637.

Dix, K.M. and A.B. Wilson. Shell Research Limited, London. Toxicity studies with dieldrin (HEOD). Teratogenic studies in rabbits given HEOD and thalidomide orally. Group Research report TLGR.0051.71 (1971).

Dix, K.M., C.L. van der Pauw and W.V. McCarthy. Toxicity studies with dieldrin: Teratological studies in mice dosed orally with HEOD. *Teratology* 16 (1977) 57-62.

Eckenhausen, F.W., D. Bennett, K.I. Beynon et al. Organochlorine pesticide concentrations in perinatal samples from mothers and babies. *Arch. Environ. Health* 36 (1981) 81-92.

Fiserova-Bergerova, V., J.L. Radomski, J.E. Davies et al. Levels of chlorinated hydrocarbon pesticides in human tissues. *Ind. Med. Surg.* 36 (1967) 65-70.

Good, E.E. and G.W. Ware Communication. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 14, (1969) 201-203.

Green, F.E., J.T. Stevens, M.R.I. Soliman and K.A. Oberholser. Effects of perinatal dieldrin exposure on hepatic microsomal enzymes of immature and adults rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 29 (1974) 128.

Harr, J.R., R.R. Claeys, J.F. Bone and T.W. McCorcle. Dieldrin toxicosis: Rat reproduction. *Am. J. Vet. Res.* 31 (1970) 181-191.

Hunter, C.G. and J. Robinson. Pharmacodynamics of dieldrin (HEOD). *Arch. Environ. Health.* 15 (1967) 614-626.

Hunter, C.G., J. Robinson and M. Roberts. Pharmacodynamics of dieldrin (HEOD) Part II: Ingestion by human subjects for months 18-24 and post-exposure for 8 months. *Arch. Environ. Health.* 18 (1969) 12-21.

Jager, K.W. Aldrin, dieldrin, endrin and telodrin, an epidemiological and toxicological study of long-term occupational exposure. Amsterdam, Elsevier, 1970. Proefschrift UvA.

Kadis, V.W., W.E. Breitkreitz, O.J. Jonasson. Insecticide levels in human tissues in Alberta residents. *Canad. J. Publ. Health* 61 (1970) 413-416.

Keplinger, M.L., W.D. Deichmann and F. Sala. Effects of combinations of pesticides on reproduction in mice. Aug 26-29 Pesticide Symposia ed. W.D. Deichmann Industrial Medicine Publishing C.O. Miami. (1970) 125-138.

Kitselman, C.H. Long term studies on dogs fed aldrin and dieldrin in sublethal dosages, with reference to the histopathological findings and reproduction. *Journ. A.V.M.A.* July (1953) 28-30.

Mankes, R.F., I. Rosenblum, K.F. Benitz, R. LeFevre and R. Abraham. Teratogenic and reproductive effects of ethanol in long-evans rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 10 (1982) 267-276.

Mes, J., J.A. Doyle, B.R. Adams et al. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in milk and blood of Canadian women during lactation. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 13 (1984) 217-223.

Murphy, D.A. and L.J. Korschgen. Reproduction, growth and tissue residues of deer fed dieldrin. J. Wildlife Managem. 34 (1970) 887-903.

Murphy, R.S., F.W. Kurtz and S.C. Strassman. Selected pesticide residues or metabolites in blood and urine specimens from a general population survey. Environ. Health Perspect. 48 (1983) 81-86.

Olson, K.L., G.M. Boush, and F. Matsumura. Pre- and postnatal exposure to dieldrin: persistent stimulatory and behavioral effects. Pestic. Biochem. Physiol. 13 (1980) 20-33.

Ottolenghi, A.D., J.K. Haseman and F. Suggs. Teratogenic effects of aldrin, dieldrin and endrin in hamsters and mice. Teratology 9 (1974) 11-16.

Saxena, M.C., M.K.J. Siddiqui, A.K. Bhargava et al. Placental transfer of pesticides in humans. Arch. Toxicol. 48 (1981) 24-32.

Saxena, M.C., M.K.J. Siddiqui, V. Agarwal and D., Kuntly. A comparison of organochlorine insecticide contents in specimens of maternal blood, placenta and umbilical cord blood from still born and live-born cases. J. Toxicol. Environ. Health 11 (1983) 71-79.

Siddiqui, M.K.J., M.C. Saxena, A.K. Bhargava et al. Agrochemicals in the maternal blood, milk and cord blood: a source of toxicants for prenatals and neonates. Environ. Res. 24 (1981) 24-32.

Stijkel, A., R.L. Zielhuis, M.M. Verberk en M. van de Poel-Bot. Risico's van chemische stoffen voor vrouwen in het beroep. Literatuurstudie. Den Haag, Min. Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Stafafd. Externe Betrekkingen, 1983.

Thomas, J.A., J.W. Lloyd, M.T. Smith, M.G. Mawhinney and C.G. Smith. Effect of dieldrin on the accumulation and biotransformation of radioactive

testosterone by the mouse prostate gland. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 26 (1973) 523-531.

Trapp, M., V. Baukloh, H.G. Bohnet et al. Pollutants in human follicular fluid. *Fertility and sterility* 42 (1984) 146-148.

Uzoukwu, M. and S.D. Sleight. Effects of dieldrin in pregnant sows. *Journ. A.V.M.A.* 160 (1972) 1641-1643.

Verslagen, Adviezen, Rapporten (VAR). Min. Volksgezondheid en Milieuhygiëne (1980) nr. 8. Bewakingsprogramma "Mens en Voeding". 's-Gravenhage, Staatsuitgeverij, 1980.

Verslagen en rapporten Volksgezondheid. (1970) nr. 11. Interim-advies van de Commissie aldrin, dieldrin, chloordaan, heptachloor, enz. 's-Gravenhage, Staatsuitgeverij, 1970.

Virgo, B.B. and G.D. Bellward. Effects of dietary dieldrin on reproduction in the Swiss-Vancouver (SWV) mouse. *Environ. Physiol. Biochem.* 5 (1975) 440-450.

Virgo, B.B. and G.D. Bellward. Effects of dietary dieldrin on offspring viability, maternal behavior, and milk production in the mouse. *Res. Comm. Chem. Patol. Pharmacol.* 17 (3) (1977) 399-409.

Vlieger, M. de, J. Robinson and M.K. Baldwin et al. The organochlorine insecticide content of human tissues. *Arch. Environ. Health.* 17 (1968) 759-767.

Wolff, M.S. Occupationally derived chemicals in breast milk. *Am. J. Ind. Med.* 4 (1983) 259-281.

World Health Organisation. Organohalogen compounds in human milk. WHO-Eur ICP/CEH/nr.05/76191, 1985.