

Ser. 4

S 73-4

2^o *lex*. Schadelijke effecten van Lindaan
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

Directoraat-Generaal van de Arbeid



S 73-4

d-

Schadelijke effecten van Lindaan 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 008 7

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

stamb.nr. 1000
plaats Ser. 4, S73-4
datum 27 MAART 1990 2^o ex.

INHOUDSOPGAVE

pagina

1.	INLEIDING	4
1.1	Toxicokinetiek en body burden	4
1.2	Achtergrondblootstelling en blootstelling in het beroep	7
1.3	De Acceptable Daily Intake	8
2.	DIERPROEFGEGEVENS	8
2.1	Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van geslachtsorganen, endocriene systeem en fertiliteit	8
2.2	Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van drachtigheid en prenatale ontwikkeling	11
2.3	Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van het nageslacht	13
2.4	Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren ten aanzien van geslachtsorganen, endocriene systeem en fertiliteit van mannelijke dieren	16
2.5	Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren ten aanzien van drachtigheid van de partner	16
2.6	Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren ten aanzien van het nageslacht	16
2.7	Risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren (mating partners) ten aanzien van de drachtigheid	16
2.8	Risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren (mating partners) ten aanzien van het nageslacht	17
2.9	Discussie dierproefgegevens	17
2.10	Conclusie dierexperimenten	18

INHOUDSOPGAVE (vervolg)

pagina

3.	HUMANE GEGEVENS	19
3.1	Risico's bij blootstelling van vrouwen ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit	19
3.2	Risico's van blootstelling van vrouwen ten aanzien van zwangerschap en nageslacht	20
3.3	Risico's van blootstelling van vrouwen ten aanzien van de zuigeling via borstvoeding	20
3.4	Risico's van blootstelling van mannen ten aanzien geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit	20
3.5	Risico's van blootstelling van mannen ten aanzien van zwangerschap van partner en nageslacht	21
3.6	Risico's van blootstelling van zowel mannen als vrouwen ten aanzien van zwangerschap en nageslacht, moeders niet beroepsmatig blootgesteld	21
3.7	Discussie humane gegevens	22
3.8	Conclusie humane gegevens	24
4.	SAMENVATTING EN EVALUATIE	25
5.	LITERATUUR	25

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

1. INLEIDING

1.1 Toxicokinetiek en body burden

In 1982 publiceerde de WHO een voorstel voor een zogenaamd Recommended Health-Based Occupational Exposure Limit voor lindaan. Aan deze publicatie worden enkele fysisch-chemische en toxicologische kenmerken ontleend.

Lindaan is de naam voor het gamma-isomeer van 1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexaan (γ -HCH); technisch lindaan bevat hiervan minstens 99 % (onzuiverheden: met name isomeren van HCH). Soms wordt abusievelijk de naam γ -benzeen hexachloride gebruikt (γ -BHC). Het is een der organische ge-chloreerde insecticiden (OCI). Naast het γ -isomeer komen ook α - en β -isomeren voor.

Opname vindt plaats via inhalatie. De orale resorptie hangt sterk van het vehiculum af, bijvoorbeeld bij muizen 20 % resorptie in 15-25 minuten, 85 % in 27 uur, indien opgelost in aardnotenolie; 90 % in 6 uur indien in alcohol. De orale resorptie kan derhalve als hoog ingeschat worden. Evenals dieldrin is het vetoplosbaar; derhalve ophoping in het vet en uitscheiding met de moedermelk. In vergelijking met dieldrin is de halfwaardetijd kort (12-20 uur in bloed); er treedt een matige cumulatie in het vet op. Van lindaan met aceton als vehiculum bleek 10 % geresorbeerd te worden via de intacte huid, maar de resorptie kan tot 90 % stijgen al naar het vehiculum en de plaats van applicatie. Het wordt sterker door een geleadeerde huid geresorbeerd. Bij kinderen (5-78 maanden oud), die voor scabies werden behandeld, steeg de lindaanconcentratie in bloed van 7 $\mu\text{g/l}$ 2 uur na de applicatie op de huid tot bijna 30 $\mu\text{g/l}$ 6 uur na de applicatie; de concentratie vóór de applicatie werd overigens niet vermeld. Binnen 48 uur was de concentratie weer gedaald tot 5 à 6 $\mu\text{g/l}$. Bij kinderen zonder scabies die dezelfde behandeling kregen was overigens de lindaanconcentratie in bloed maar weinig lager dan bij de kinderen met scabies.

Voor synoniemen, zie WHO (1982).

Biotransformatie vindt plaats, wellicht tot 2,4,6 trichlorophenol, 2,4,5-trichlorophenol en 2,3,4,6-tetrachlorophenol.

Wolff (1983) gaf als ratio tussen het gehalte in moedermelk (totaal) en moederlijk bloed op voor BHC (isomeer niet vermeld) 4-5; er wordt in dit overzicht van uitgegaan dat de ratio voor lindaan van dezelfde orde van grootte is (gegevens over de relatie bij duidelijk verhoogde blootstelling aan lindaan zijn niet gevonden).

Indien in Nederland het gehalte in bloed $< 5 \mu\text{g/l}$ is, dan zal men in de moedermelk nauwelijks $25 \mu\text{g/l}$ verwachten. De voorlopige resultaten van een in 1983 uitgevoerd onderzoek door Greve en Wegman (1984) in 278 monsters moedermelk bleken als volgt te zijn: γ -HCH (lindaan) en α -HCH $0,01 \text{ mg/kg}$, maar voor β -HCH ook hier weer een aanzienlijk hogere gemiddelde concentratie van gemiddeld $0,10 \text{ mg/kg}$, alle op vetbasis; dit komt bij 3 % vetgehalte neer op $0,3 \mu\text{g/l}$ voor γ -HCH en α -HCH en op $3 \mu\text{g/l}$ voor β -HCH. Dit stemt overeen met de bevindingen van Eckenhausen et al. (1981) in Stadskanaal; in de meeste gevallen was het linaangehalte beneden de detectiegrens ($< 0,2$ - $0,4 \mu\text{g/l}$); in bloed van de moeders werd postnataal gevonden gemiddeld (geom.) $0,5 \mu\text{g/l}$ ($0,2$ - 19 , $n=66$, 24 positief), prenataal $0,9$ ($<0,4$ - $3,8$, $n = 48$, 8 positief); in navelstrengbloed $0,6$ - $3,4$ ($n=43$, 13 positief). De concentratie in moedermelk werd niet gemeten.

De WHO (1985) verschaftte de volgende gegevens over de linaangehaltes in vet van de moedermelk in verschillende EG-landen in mg/kg (alleen de gegevens van het laatste jaar zijn overgenomen) (zie bladzijde 6). Takei et al. (1983, Hawaii) konden in de melk op vetbasis geen γ -HCH (wel α -HCH) aantonen, maar op het Amerikaanse continent zou 3,9 % der monsters positief geweest zijn met gemiddeld $0,023 \text{ mg/kg}$. In Zweden vond Noren (1983) bij één moeder in drie achtereenvolgende lactatieperiodes voor γ -HCH (afgeleid van metingen op vetbasis, aangenomen 3 % vet) $0,4 \mu\text{g/l}$ (1973), $0,2 \mu\text{g/l}$ (1975-1976) en $0,17 \mu\text{g/l}$ (1977-1978), duidelijk lager dan vóór α - en β -HCH in 1977-1978, respectievelijk een factor 2 en 20. In Groot Britannië maten Collins et al. (1982) in 102 monsters gemiddeld $1 \mu\text{g/l}$ melk.

Lindaangehalte in moedermelk in EG-landen, exclusief Nederland (alleen de laatste metingen vermeld)

Land	Jaar	Aantal monsters	Gem. percen- tage vet	γ -HCH mg/kg op vetbasis	geschat berekend per l/ melk in mg/kg
West-Duitsland	1979	374	-	0,05	0,15
Frankrijk	1971-1972	(pool)	-	0,06 (0,001-1,38)	0,18
Italië	1975	30	2,6	0,18 (0,08-0,88)	0,05
Luxemburg	1973	-	-	0,02 (mediaan)	
Groot Britannië	1971-1980	102	2,7	0,03/0,01 (<0,01-4,4) en (<0,01-0,27)	

Recent werd voor Duitsland een overzicht gegeven van de concentraties in borstvoeding van 1979-1982 (DFG, 1984). Alle onderzochte OCI's, waaronder γ -HCH, werden in alle monsters (2795 van 243 moeders tot de 90ste dag na de partus) aangetroffen, zij het in lage concentraties; β -HCH kwam weer in hogere concentraties voor dan γ -HCH, met name bij moeders afkomstig uit Zuid- en Oost-Europese landen. Er bestond een grote spreiding, in 10 % der monsters zelfs met een factor groter dan 10. In de eerste drie maanden van de lactatie bleven de gehalten vrijwel constant. Uit bovenstaand overzicht blijkt dat er aanzienlijke verschillen bestaan in de gehalten van OCI's, waaronder lindaan, tussen verschillende onderzoeken en tussen verschillende landen. Deze zullen deels berusten op verschil in opname, deels in de kwaliteit van de analyses (zie over de analyse problematiek WHO, 1985).

In Polen is onderzoek verricht naar de aanwezigheid van OCI's in semen en testis. Szymczyński en Waliszewski (1981) vonden in semen (n=50) gemiddeld 0,003 $\mu\text{g/l}$ γ -HCH, en voor de α - en β -isomeren respectievelijk 0,002 $\mu\text{g/g}$ en 0,003 $\mu\text{g/g}$; in de testis lag het gehalte van de β -isomeer beneden de detectiegrens, die van de γ - en α -isomeren was respectieve-

lijk 0,009 $\mu\text{g/g}$ en 0,54 $\mu\text{g/g}$, terwijl in vetweefsels de α -isomeer niet detecteerbaar was; de getallen bedroegen 0,096 $\mu\text{g/g}$ voor de γ -isomeren en 0,018 $\mu\text{g/g}$ voor de β -isomeren. In 1982 publiceerden dezelfde auteurs de analysemethode, terwijl Waliszewski en Szymczyński in 1983 nogmaals een onderzoek van 50 mengmonsters van semen van 44 donoren publiceerden. Men vond gemiddeld 0,004 $\mu\text{g/g}$ γ -HCH, 0,002 $\mu\text{g/g}$ α -HCH en 0,004 $\mu\text{g/g}$ β -HCH, wat goed overeenkwam met het onderzoek uit 1981.

Polishuk et al. (1970) maten in Israël het lindaangehalte in diverse weefsels van niet-zwangere vrouwen en zwangeren. De gehalten waren in vet 0,14 mg/kg (33 niet-zwangeren) en 0,07 mg/kg (16 zwangeren); placenta 3,9 $\mu\text{g/kg}$ (n=35), uterus 2,9 $\mu\text{g/kg}$ (n=5); bloed van zwangeren 0,4 $\mu\text{g/l}$ (n=24); navelstrengbloed 0,3 $\mu\text{g/l}$ (n=23). De gehalten van α -HCH waren meestal lager, die van β -HCH hoger dan van γ -HCH. Eckenhausen et al. (1981) vonden in Nederland 0,8 $\mu\text{g/kg}$ in de placenta (n=30). Dit wees er op dat de placenta doorlaatbaar was voor lindaan naast andere OCI's.

1.2 Achtergrondblootstelling en blootstelling in het beroep

Volgens de WHO (1982) zou rondom 1970 het lindaangehalte in vet bij de niet-beroepshalve geëxponeerde bevolking 0,1-1,5 mg/kg bedragen. In Nederland werden in 1978 (n=70), respectievelijk 1980 (n=48) de volgende gemiddelde gehalten in bloed gevonden: <0,1 (<0,1-0,6) en 0,1 (<0,1-1,5) $\mu\text{g/l}$. Het gehalte aan de α -isomeer was van gelijke orde van grootte, maar de β -isomeer kwam in aanzienlijk hogere concentraties voor: respectievelijk 0,4 (<0,4-0,25) $\mu\text{g/l}$ en 0,6 (<0,1-3,9) (VAR 1983). Dit hangt waarschijnlijk mede samen met de langere halfwaarde tijd van het β -isomeer. In 1976-1978 werd in tweemaal honderd 24-uurs voedingen gemiddeld ongeveer 2 (max ~ 14) $\mu\text{g-}\gamma\text{HCH}$ en 0-2 (max. 70) μg β -HCH gevonden (VAR-1980).

De WHO (1982) verschaftte gegevens over blootstelling in het beroep. Bij mannen en vrouwen betrokken bij de produktie van lindaan in de Verenigde Staten steeg de concentratie in het bloed tot gemiddeld 12 $\mu\text{g/l}$ (1 $\mu\text{g/l}$ bij controles), in een ander produktiebedrijf (Oost-Europa) zelfs tot 240 $\mu\text{g/l}$ (algemene bevolking 3-17 $\mu\text{g/l}$). In West-Duitsland was de concentratie in bloed bij mannen uit een zuiver- γ -HCH-afdeling 64 ± 54 $\mu\text{g/l}$ (n=60) bij een gehalte in de lucht $\leq 0,153$ mg/m³; bij de controles

<7 µg/l. De werknemers hadden ook een tot 100 maal verhoogd gehalte van α- en β-HCH in hun bloed.

1.3 De Acceptable Daily Intake

De Gezondheidsraad stelde in 1972 de ADI voor lidaan op 5 µg/kg lichaamsgewicht per dag. Volgens het Contaminantenboekje (1982) zouden er echter onvoldoende gegevens bestaan om een ADI vast te stellen. De door de Gezondheidsraad geadviseerde waarde wordt momenteel dan ook niet meer aangehouden.

2. DIERPROEFGEGEVENS

2.1 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van geslachtsorganen, endocriene systeem en fertiliteit

Trifonova et al. (1970, Russisch, geciteerd in Ulmann, 1972, oorspronkelijk artikel niet beschikbaar) gaven lidaan aan ratten in concentraties van 5 mg/kg dag gedurende 90 dagen en 10 mg/kg dag gedurende 138 dagen. In de hoge doseringsgroep werd verminderde fertiliteit waargenomen, in de lage doseringsgroep niet. Helaas ontbreken in het citaat verdere gegevens, zoals het aantal dieren in de proef, de wijze van toedienen van de stof en de mate van verminderde fertiliteit. Door de verschillen in duur van de blootstelling zijn de twee doseringsgroepen moeilijk vergelijkbaar.

Duee et al. (1977, Frankrijk) hebben een proef beschreven met drachtige zeugen, welke gedurende een reproductiecyclus via het voer werden blootgesteld aan 0,50 of 500 ppm lidaan (500 ppm = equivalent met maximaal 7 mg/kg lichaamsgewicht gedurende de dracht en 14 mg/kg lichaamsgewicht gedurende de lactatieperiode).

Tijdens de dracht waren er 3 groepen van elk 10 zeugen; na de geboorte van de jongen werd elke groep in tweeën gesplitst waarbij de helft van het aantal dieren (5 stuks) geen lidaan meer kreeg en de andere helft de dosis die tijdens de dracht werd gegeven. De helft van de controle-

groep kreeg nu 50 ppm lindaan. De gehele reproductiecyclus omvatte 150 dagen; 125 dagen dracht en 35 dagen lactatieperiode. Vanaf 14 dagen na de geboorte ontvingen de dieren geen lindaan meer in het voer. De groei van de jongen werd vervolgd tot 2 maanden na de geboorte.

Gedurende de dracht werden geen verschillen gezien in de gewichten of in het voerverbruik van proef- en controledieren. Na het spenen van de jongen herstelde de oestruscyclus zich bij de moederdieren in gemiddeld 6 dagen, zowel in de controle- als in de proefgroepen. Uit stofwisselingsonderzoek van enkele zeugen bleek dat lindaan als zodanig slechts in zeer geringe mate werd uitgescheiden in faeces en urine.

De lindaangehaltes in bloed, onderhuids vetweefsel en in de melk op vetbasis aan het einde van de dracht en in de loop van de lactatieperiode zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Lindaangehalte (in ppm)

dracht	0		50		500	
lactatieperiode	0	50	0	50	0	500
in bloed (µg/l)						
tijdens dracht		3		10		44
in bloed (µg/l)						
op 10 dag lactatie	2	6	4	12	9	106
in bloed (µg/l)						
op 30 dg lactatie	3	4	1	8	3	88
in vet (mg/kg)						
tijdens dracht		0,1		5		44
in vet (mg/kg)						
op 10 dg lactatie	0,1	4	6	9	31	66
in vet (mg/kg)						
op 30 dg lactatie	0,1	4,5	1,5	8	7	71
in biest op vetbasis (mg/l)	1,5	8	17,5	24,6	87,5	120
in melk op vetbasis (mg/l)						
op 10 dg lactatie	1	13	2	21,8	11,5	227
in melk op vetbasis (mg/l)						
op 20 dag lactatie	0,5	14	1	21,5	11,5	170
in melk op vetbasis (mg/l)						
op 30 dag lactatie	1,5	12	1	19	3	161,5

De accumulatie van linaan in het bloed, onderhuids vet en in de melk blijkt proportioneel te zijn met het linaangehalte in het gevoerde dieet. Het linaangehalte in melk is weergegeven op basis van het vetgehalte. Uitgaande van 5,6 % vet in de melk liggen de gehalten linaan in totale melk na respectievelijk 50 of 500 ppm in het dieet op circa 1 en

10 mg/l. Ten opzichte van het lindaan gehalte in bloed derhalve een factor 100 hoger.

2.2 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van drachtigheid en prenatale ontwikkeling

Earl et al. (1973, geciteerd in EPA, 1977, oorspronkelijk artikel niet beschikbaar) gaven lindaan in het voer aan drachtige beagle honden in concentraties van 7,5 of 15 mg/kg per dag, te beginnen op dag 1 of dag 5 van de dracht. Lindaan vertoonde geen effect op de nestgrootte, aantal resorpties en teratogeniteit. Echter, procentueel werden meer doodgeboren pups in de proefgroepen waargenomen dan in de controles: 2 % in de controles en 18 %, 23 % en 30 % in honden die lindaan kregen in concentraties van respectievelijk 7,5 mg/kg/dag te beginnen op dag 1 of 5 van de dracht, of 15 mg/kg per dag te beginnen op dag 5 van de dracht. Helaas is niet bekend om welke aantallen dieren het in deze proef ging.

Adam Dzierzawski (1977) rapporteerde teratogeniteitsproeven met hamsters, ratten en konijnen. Groepen van 9 drachtige hamsters kregen 20 of 40 mg lindaan/kg lichaamsgewicht per maagsonde op dag 8 van de dracht toegediend. De incidentie van de foetale resorptie was 13,4 % en 13,7 % tegen 6,1 % in de controles. In de beide proefgroepen werd een dode foetus gevonden, in de controlegroep geen. Foetale groei vertraging werd ook gemeld, maar vertoonde geen relatie met de toegediende dosis.

De ontwikkeling van de occipitale en parietale beenderen van de schedel was minder ver in de proefgroep op 40 mg/kg dan in de controles.

Ratten (10 dieren per groep) kregen 50 of 100 mg/kg lichaamsgewicht op dag 9 van de dracht of 40 mg/kg op dag 6, 8 en 10. De incidentie van foetale resorpties was ook bij deze dieren verhoogd (10,5 %, 12,8 % en 20,9 % in de respectievelijke proefgroepen tegen 0,9 % in de controles) en de foeten in de proefgroepen waren lichter in gewicht dan de controles.

9 Konijnen per groep kregen lindaan oraal toegediend op dag 9 van de dracht in concentraties van 40 of 60 mg/kg lichaamsgewicht. De incidentie van foetale resorptie was 11,1 % en 11,5 % tegen 1,3 % in de controlegroep. In de lage dosering werden 5 dode foeten geteld, in de hoge

dosering 3. In de controles werden geen dode foeten gezien. De auteur signaleert 20,8 % foeten met prematuur geopende ogen in de groep die werd blootgesteld aan 60 mg/kg lichaamsgewicht (normaal openen de ogen zich pas aan het eind van de tweede levensweek).

Hij geeft echter geen controlewaarde. De conclusie van de auteur is dat lindaan embryotoxisch is voor foeten van de hamster, rat en konijn, maar dat de stof niet teratogeen is. Hierbij dient echter opgemerkt te worden dat door de sterk verhoogde incidentie van foetale resorpties in beide doseringsgroepen een dergelijke conclusie eigenlijk niet mogelijk is. Het is zeker niet uit te sluiten dat teratogene effecten bij lagere doseringen zouden kunnen optreden. Een aanwijzing in die richting is reeds het feit dat prematuur geopende ogen in de 60 mg/kg groep werd waargenomen.

Palmer et al. (1978) gaven lindaan per maagsonde aan ratten of konijnen gedurende de dracht in concentraties van 5, 10 of 20 mg/kg. Groepen van 13 konijnen werden blootgesteld aan lindaan van dag 6-16 van de dracht. De groei van de moederdieren was enigszins lager in alle groepen die lindaan kregen. Er werden geen schadelijke effecten gezien met betrekking tot de orgaangewichten van de moederdieren, aantal implantaties, nestgrootte, foetale gewichten en misvormingen van de foeten.

Echter, in de hoogste doseringsgroep werden meer foeten met 13 ribben (een normaal voorkomende bevinding) gezien dan in de controlegroep. Deze bevinding was niet gerelateerd aan de dosis, want op 5 mg/kg kwamen juist minder dieren met 13 paar ribben voor dan in de controles (percentage met 13 paar ribben: 63 % in controles, 42 % in de lage proefgroep, 53 % in de middengroep en 85 % in de hoge proefgroep).

Groepen van 20 drachtige ratten werden blootgesteld aan lindaan van dag 6-15. In de groepen die 10 of 20 mg/kg ontvingen groeiden de moederdieren minder dan de controles. Wat betreft effecten op de nakomelingen was de enige verandering die met de dosis verband zou kunnen houden een verhoogde incidentie van het aantal jongen met een paar extra (14e) ribben, significant op 20 mg/kg (percentage 14 paar ribben: controles 17 %, lage dosering 29 %, midden dosering 49 % en hoge dosering 54 %).

Echter, deze waarde op de hoge dosering was bij de rat net binnen en bij het konijn net buiten de spreiding die voor controlegroepen werd aangegeven. In de discussie merken Palmer et al. op dat het een secundair

effect zou kunnen zijn, verband houdende met de groeivertraging van de moederdieren. Opmerkelijk is toch wel dat bij de rat en het konijn hetzelfde fenomeen gezien wordt. Het is mogelijk dat door de groeivertraging van de moederdieren de natuurlijke instabiliteit van bepaalde ontwikkelingsfenomenen sneller tot uitdrukking komt.

Khera et al. (1979) voerden een teratogeniteitstest uit met de teststof Benesan, welke 50 % lindaan bevat (de samenstelling van de overige 50 % werd niet vermeld). 20 Drachtige ratten per groep kregen Benesan in doseringen van 6,25, 12,5 of 25 mg/kg lichaamsgewicht per maagsonde toegediend van dag 6-16 van de dracht. Er werden geen schadelijke effecten waargenomen wat betreft embryotoxiciteit of teratogeniteit.

2.3 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van het nageslacht

Naishtein en Leibovitch (1971, geciteerd in de EPA 1977) voerden 0,05 of 0,5 mg/kg lindaan of een mengsel van 0,02 mg/kg lindaan en 0,05 mg/kg DDT aan vrouwelijke ratten gedurende 4 maanden voorafgaande aan de paring en dracht. De groepsgrootte werd niet vermeld. De vrouwelijke nakomelingen van behandelde dieren blijken een verlate menarche te hebben en langere anoestrusperiodes. De nakomelingen van de met lindaan gevoerde dieren hadden een gemiddelde oestrus van 4,0 cycli per maand tegen 6,1 cycli in die van de controles. Behandeling met het mengsel van lindaan en DDT gaf vrijwel dezelfde resultaten, de lage dosis lindaan alleen veroorzaakte geen effect. De auteurs komen tot een zeer lage NAEL. Helaas is de kwaliteit van hun werk moeilijk te beoordelen, aangezien er slechts een korte samenvatting beschikbaar is.

In de door Duée et al. (1977) beschreven studie met zeugen (zie ook onder 2.1) waarbij lindaan in het voer werd gegeven in concentraties van 50 of 500 ppm bleek dat de postnatale groei van de biggen vertraagd was in de hoogste doseringsgroep (12 kg in de hoge doseringsgroep tegen 16 kg in de controles). Dit effect werd alleen twee maanden post-partum waargenomen, toen de toediening van lindaan al geruime tijd was gestaakt. Lindaanbepalingen in verschillende verse weefsels van de

nakomelingen werden direct na de geboorte en na 3 weken uitgevoerd. De resultaten zijn samengevat in onderstaande tabel.

Lindaan in voer tij-

dens de dracht (ppm)

0

50

500

biggen bij de geboorte

bloed (µg/l)

<1

16

112

hersenen (mg/kg)

0,001

0,10

0,66

spier (mg/kg)

0,003

0,14

0,77

lever (mg/kg)

0,002

0,39

0,95

vet (mg/kg)

0,01

1,04

4,85

lindaan in het voer

tijdens lactatie

(ppm)

0

50

0

50

0

500

biggen na 3 weken

bloed (µg/l)

<1

13

<1

8

5

28

hersenen (mg/kg)

0,002

0,06

0,004

0,12

0,02

0.24

spier (mg/kg)

0,005

0,02

0,02

0,03

0,05

0.21

lever (mg/kg)

0,004

0,02

0,004

0,02

0,01

0.06

vet (mg/kg)

0,11

2,06

1,20

5,84

1,05

18.52

Direct na de geboorte bleek het linaangehalte in de weefsels van de biggen dosis-afhankelijk verhoogd te zijn. Na drie weken was deze dosis-afhankelijke linaanstapeling nog steeds te zien, maar de gehalten aan linaan waren ten opzichte van de waarden direct na de geboorte afgenomen. Een uitzondering hierop was het linaangehalte in het vetweefsel, dat verder was toegenomen.

SAMENVATTING VAN DE RISICO'S BIJ BLOOTSTELLING VAN VROUWELIJKE DIEREN
(2.1, 2.2 en 2.3)

DIER- SOORT	BLOOTSTELLINGS- DUUR	DOSIS mg/kg/dag	EFFECTEN	NAEL	REFERENTIE
rat	90 dagen, 130 dagen	5 10	verminderde fer- tiliteit	5	Trifonova et al., 1970
rat	4 maanden voor paring	0,05, 0,5	verlate menarche en verlengde anoestrus nako- melingen	0,05	Nashtein et al., 1971
hond	dag 1 of 5 van de dracht	7,5, 15	prenatale sterfte	<7,5	Earl et al., 1973
ham- ster	dag 8 van de dracht	20, 40	foetale resorp- ties, vertraging ontw. schedel- beenderen	<20	Dzierzawski 1977
rat	dag 9 van de dracht	50, 100	foetale resorp- ties, foetgewicht verlaagd	<50	Dzierzawski 1977
rat	dag 6, 8 en 10 van de dracht	40	foetale resorp- ties, foetgewicht verlaagd	<40	Dzierzawski 1977
ko- nijn	dag 9 van de dracht	40, 60	foetale resorp- ties, foetale sterfte, prematuur open ogen	<40	Dzierzawski 1977
zeug	dracht (150 dagen) en/of lactatie	0,7, 7 (ged. dracht) 1,4, 14 (ged. lactatie)	groeivertraging biggen	7/14	Duée et al., 1977
rat	dag 6-15 van de dracht	5, 10, 20	maternale groei- vertraging	5	Palmer et al., 1978

DIER- SOORT	BLOOTSTELLINGS- DUUR	DOSIS mg/kg/dag	EFFECTEN	NAEL	REFERENTIE
ko- nijn	dag 6-16 van de dracht	5, 10, 20	maternale groei- vertraging	<5	Palmer et al., 1978
rat	dag 6-16 van de dracht	6,25 12,25	geen effect	6,25	Khera et al., 1978

2.4 Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren ten aanzien van geslachtsorganen, endocriene systeem en fertiliteit van mannelijke dieren

Geen gegevens bekend.

2.5 Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren ten aanzien van drachtigheid van de partner

Geen gegevens bekend.

2.6 Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren ten aanzien van het nageslacht

Geen gegevens bekend.

2.7 Risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren (mating partners) ten aanzien van de drachtigheid

Door Palmer et al. (1976) werd een 3-generatiestudie beschreven waarin groepen van 10 mannelijke en 20 vrouwelijke ratten werden blootgesteld aan linaan in concentraties van 1, 2 en 4 mg/kg lichaamsgewicht. De blootstellingsduur bedroeg 60 dagen, waarna de dieren gelegenheid kregen om te paren. Deze behandeling werd zowel in de F0, de F1 als de F2 toegepast. Er werden geen schadelijke effecten waargenomen die door linaan

veroorzaakt zouden kunnen zijn. De reproductiefuncties waren normaal, er werden in het nageslacht geen ernstige misvormingen gezien en het aantal kleine afwijkingen in het skelet kwamen in ongeveer dezelfde mate voor bij proef- en controledieren. Bij de beoordeling van 10 mannelijke en vrouwelijke F3b (= het tweede nest van de F3-generatie) ratten van 21 dagen oud bleek dat de levergewichten verhoogd waren in de mannelijke dieren op 4 mg/kg en in de vrouwelijke dieren op alle doseringsgroepen. Bovendien waren er vaker vergrote hepatocyten te zien in de midden- en hoge doseringen dan in de lage doseringsgroep en de controlegroep. De relevantie van deze bevindingen werden echter door de auteurs van twijfelachtige betekenis geacht omdat er in de voorgaande generaties geen effecten op de groei en de reproductie gezien werden.

2.8 Risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren (mating partners) ten aanzien van het nageslacht

Geen gegevens bekend.

2.9 Discussie dierproefgegevens

Speciesverschillen

De meeste studies zijn uitgevoerd met ratten, enkele met konijnen, hamsters, honden of zeugen. De dosering geschiedde steeds oraal. Er zijn te weinig gegevens om een duidelijke soortspecifiteit ten aanzien van effecten als gevolg van de toediening van linaan te kunnen herkennen.

Kwaliteit van de experimenten

Van enige studies, vooral Oosteuropese, ontbreken essentiële gegevens. Een van deze studies (Nashtein en Leibovitch, 1971) geeft een zeer lage NAEL aan; factor 100 lager dan in de min of meer vergelijkbare studies van Palmer et al. 1978 werd vastgesteld. De resultaten van dit experiment zijn moeilijk te evalueren en zullen dan ook buiten beschouwing gelaten worden bij het vaststellen van de NAEL.

Lindaangehalte in bloed, melk en weefsels bij zeugen

In een reproductiestudie met zeugen zijn lindaangehaltes bepaald in bloed, melk en enige weefsels zoals onderhuids vet. Uit deze studie bleek dat bij een inname van 3,5 of 7 mg/kg lindaan tijdens de dracht het lindaangehalte in het moederlijk bloed respectievelijk 10 of 44 $\mu\text{g/l}$ bedroeg (controlewaarde 3 $\mu\text{g/l}$) en bij de nakomelingen respectievelijk 16 of 112 $\mu\text{g/l}$ (controlewaarde <1 $\mu\text{g/l}$). Tijdens een lactatieperiode van 10 dagen bedroeg het lindaangehalte in moederlijk bloed bij een inname van 1,4 of 14 mg/kg respectievelijk 12 of 106 $\mu\text{g/l}$ en in de melk respectievelijk 22 of 227 mg/l op vetbasis.

Bij een vetgehalte van 5,6 % komt dit neer op respectievelijk 1,2 of 12,7 mg/l in totale melk. De ratio bloed/moedermelk is dus bij zeugen circa 1/100. Bij de mens wordt een factor 5 aangegeven.

Lindaan hoopt zich vooral op in onderhuids vet, zo is bij zeugen gebleken. De halfwaardetijd in vet is langer dan in andere weefsels, zoals hersenen, spier en lever.

Effecten

In de moederdieren zijn effecten gezien zoals sterfte, verminderde fertiliteit, groei vertraging en resorpties. In de nakomelingen werd foetale sterfte, verlaagd foetgewicht, prematuur geopende ogen, vertraging in de ontwikkeling van de schedelbeenderen, verlate menarche en verlengde anoestrus waargenomen.

2.10 Conclusie dierexperimenten

Wat betreft de risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit kan geconcludeerd worden dat op basis van de literatuur de NAEL voor fertiliteitseffecten is vast te stellen op 5 mg/kg per dag (rat, 90 dagen oraal, Trifonova et al., 1970).

Wat betreft risico's voor geslachtsorganen en endocrien systeem kan geen uitspraak gedaan worden wegens gebrek aan gegevens.

Met betrekking tot risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van de drachtigheid en prenatale ontwikkeling kan worden geconcludeerd dat bij doseringen van 7,5 mg/kg/dag en hoger, effecten optre-

den variërend van foetale sterfte tot verlaagd foetgewicht en vertraging in de ontwikkeling van de foeten. De NAEL kan vastgesteld worden op 5 mg/kg/dag (rat, dag 6-16 van de dracht, oraal, Palmer et al., 1978). Met betrekking tot risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van het nageslacht blijkt dat effecten kunnen optreden zoals verlate menarche, langere anoestrus en groei vertraging van de nakomelingen.

Echter, aangezien de gegevens afkomstig zijn uit een summier citaat in de EPA kan op basis hiervan geen betrouwbare NAEL ten aanzien van risico's voor het nageslacht vastgesteld worden.

Met betrekking tot risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren ten aanzien van drachtigheid blijkt dat de NAEL hoger is dan 4 mg/kg lichaamsgewicht (drie generatieproef, rat, 3 keer 60 dagen oraal, Palmer et al., 1979).

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat op basis van de thans beschikbare literatuur een NAEL van linaan in ratten op 5 mg/kg lichaamsgewicht geplaatst kan worden. Hierbij dient dan echter wel aangetekend te worden dat er wat betreft de evaluatie van de risico's na blootstelling van vrouwelijke dieren te weinig gegevens beschikbaar zijn ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem en nageslacht; voor wat betreft de risico's bij blootstelling van alleen mannelijke dieren kan geen uitspraak worden gedaan, aangezien hier geen gegevens over gevonden zijn.

3. HUMANE GEGEVENS

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

Het rapport van Stijkel et al. (1983) besprak reeds het onderzoek van Il'ina (1978): 306 vrouwen (meestal 18-40 jaar, blootstellingsduur 5-15 jaar) waren in het beroep blootgesteld aan verschillende pesticiden, namelijk 79 aan linaan, 97 aan tetramethylthiuramdisulfide (TMTD), 130 aan "complexe OCI- OP-verbindingen, 105 aan polychloorpineen; 115 vrouwen dienden als controle. Van de aan linaan blootgestelde personen zouden 41,7 % onregelmatige menstruatie gekregen hebben terwijl zij vóór de aanvang van het werk een normale cyclus hadden. De klachten traden het

sterkste op bij de aan lidaan geëxponeerde vrouwen. De auteur weet dit aan een effect op het endocrien systeem: de uitscheiding van oestrogenen tijdens de ovulatie zou verlaagd zijn. De blootstelling was kennelijk intensief: zij ging vaak gepaard met aandoeningen van lever-galwegen en zenuwstelsel. De gegevens over onderzoekopzet, intensiteit van expositie zijn echter te onvolledig om verantwoorde conclusies te kunnen trekken. Volgens onderzoek in Zweden (WHO, 1982) zou enzyminductie optreden bij gemiddeld 15 µg/l in totaal bloed (30 µg/l in plasma), zelfs al bij 1 µg/l in bloed. Daarom moet rekening gehouden worden met een mogelijk effect hiervan op het endocrien systeem.

Trapp et al. (1984, Duitsland) onderzochten bij 15 vrouwen van 25-44 jaar bij wie wegens tubulaire afwijkingen in vitro fertilisatie werd toegepast de follikelvloeistof op verschillende OCI's, onder andere BCH. Hierin werden ongeveer gelijke concentraties voor lidaan gevonden als in het moederlijk serum (gemiddeld 1,22 µg/l). Hoewel dit gegeven nog geen inzicht geeft ten aanzien van het risico op infertiliteit of voor de conceptie, blijkt hier een weg geopend voor verder onderzoek.

3.2 Risico van blootstelling van vrouwen ten aanzien van zwangerschap en nageslacht

Er werd geen onderzoek naar deze effecten bij beroepshalve blootgestelde vrouwen gevonden.

3.3 Risico van blootstelling van vrouwen ten aanzien van de zuigeling via borstvoeding

Er zijn geen onderzoeksgegevens gevonden naar risico's voor de zuigeling als gevolg van beroepshalve blootstelling aan lidaan met de moedermelk.

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

Er zijn geen gegevens gevonden over onderzoek naar deze risico's bij beroepshalve blootgestelde mannen.

3.5 Risico van blootstelling van mannen ten aanzien van zwangerschap van partner en nageslacht

Hierover zijn geen gegevens gevonden.

3.6 Risico van blootstelling ten aanzien van zwangerschap en nageslacht, moeders en vaders niet beroepshalve blootgesteld

In het rapport van Stijkel et al. (1983) werden reeds enkele gegevens besproken. In doodgeboren kinderen, waarin naast andere gechloroerde bestrijdingsmiddelen ook γ -HCH werd bepaald bleek het niveau van verschillende OCI's niet duidelijk verhoogd; dit wees niet op een oorzakelijke relatie. De WHO (1982) citeerde een onderzoek uitgevoerd in Argentinië rond 1970 bij 13 moeders en hun pasgeborenen; de lindaanconcentratie in moederlijk bloed en navelstrengbloed was respectievelijk gemiddeld 0,22 $\mu\text{g/l}$ en 0,16 $\mu\text{g/l}$.

De ratio navelstreng bloed/moederlijk bloed was 0,73; dit was aanzienlijk hoger dan voor de meeste andere OCI's, wat wees op een relatief gemakkelijke passage door de placenta.

In het onderzoek van Siddiqui et al. (1981) van moederlijk bloed en navelstrengbloed in India was het lindaangehalte respectievelijk 7,5 en 5,6 $\mu\text{g/l}$. In het onderzoek van Saxena et al. (1981, India), werden bij 25 vrouwen met voldragen zwangerschap, 15 met onvoldragen zwangerschap en 10 met miskraam de volgende gehalten gevonden in moederlijk bloed: respectievelijk 18,9, 39,7 en 73,3 $\mu\text{g/l}$; in de placenta: 8,9, 20,4 en 30,6 $\mu\text{g/kg}$. Evenals voor de meeste andere OCI's was ook het lindaangehalte bij de twee laatste groepen derhalve verhoogd. Overigens is het opmerkelijk dat het lindaangehalte bij de controles in het onderzoek van Saxena et al. (1981) meer dan twee maal zo hoog was als in de controles van Siddiqui et al. (1981) (zelfde onderzoeksgroep). Het ook reeds onder dieldrin besproken onderzoek van Saxena et al. (1983, India) bij 9 gevallen van doodgeboorte en 27 normale geboortes vond respectievelijk gemiddeld 17,3 en 18,3 $\mu\text{g/l}$ voor het lindaangehalte van het moederlijk bloed; het gehalte verschilde derhalve niet tussen beide groepen, wat wel het geval was voor aldrin/dieldrin en DDT-totaal. Ook in de placenta was het lindaangehalte niet verhoogd in tegenstelling tot de andere

OCI's; dit was ook het geval voor het navelstrengbloed. In dit onderzoek was tevens het gehalte aan totaal HCH niet afwijkend. Er bestond bij de doodgeborenen voor linaan, totaal HCH, p,p'DDE en p,p'DDT wel een significante relatie tussen het gehalte in moederlijk bloed en in de placenta, maar voor totaal HCH, linaan, p,p'DDE en p,p'DDD niet tussen dat in moederlijk bloed en navelstrengbloed.

Uit deze en de bij dieldrin en bij PCB besproken onderzoeken mag de voorzichtige conclusie getrokken worden, dat zo er al een oorzakelijk verband zou bestaan tussen de aanwezigheid van OCI's en PCB's in moederlijk bloed met een gestoord zwangerschapsbeloop en -afloop, linaan hierbij geen of hoogstens een bijrol speelt.

3.7 Discussie en conclusie Humane gegevens

Met betrekking tot de analyse kwaliteit

Met name de bij de niet-beroepshalve blootgestelde personen gaat het vaak om lage concentraties. Er bleken soms onverklaarbare verschillen in de zogenaamde controlewaarden te bestaan bij onderzoeken door dezelfde groep in hetzelfde land. Door het ontbreken van gegevens over de juistheid en de precisie van de analysemethoden moeten de gegeven waarden met reserve beschouwd worden. Wellicht geven vooral de relatieve resultaten per onderzoek enig inzicht in de eventuele gezondheidsrisico's. Er bestaat zeker behoefte aan vergelijkend analyse-onderzoek (zie ook PCB).

Met betrekking tot de blootstelling

In vergelijking met dieldrin en PCB's is de halfwaardetijd van linaan in bloed en weefsels aanzienlijk korter. Dit leidt tot geringe cumulatie en tot lagere concentraties in weefsels, bloed en moedermelk bij gelijke dagelijkse opname als voor dieldrin en PCB.

Er bestaan enkele gegevens over concentraties in weefsels, bloed en moedermelk, en dan slechts bij beroepshalve blootgestelde mannen (bij expositie aan $0,15 \text{ mg/m}^3$, $64 \pm 54 \text{ } \mu\text{g/l}$ bloed) en/of niet-beroepshalve blootgesteld vrouwen. De ratio tussen de concentratie in moedermelk en

bloed is voor lidaan niet bekend, vermoedelijk zal deze 4 à 5 zijn. De huidige MAC in Nederland is 0,5 mg/m³. Er is geen onderzoek gevonden zoals bij dieldrin naar het verband tussen de dagelijkse inneming en het gehalte in bloed. Tijdens de arbeid bij een blootstelling beneden de MAC werden bij werknemers gehalten gemeten van gemiddeld 64 µg/l, met een spreiding tot boven de 100 µg/l. Uitgaande van een gelijke waarde bij vrouwen als bij mannen en van een ratio tussen de concentratie in moedermelk en bloed van 5 zal bij een gemiddeld gehalte in bloed van 50 µg/l (blootstelling beneden de MAC-waarde) het gehalte in moedermelk gemiddeld 250 µg/l bedragen. Dit komt voor een zuigeling van 5 kg, die 700 ml melk per dag drinkt, neer op 175 µg per dag, dat is 35 µg/kg lichaamsgewicht. Een ADI bestaat er momenteel niet; de dosis van 35 µg/kg is overigens 7 maal hoger dan de ADI in 1972 door de Gezondheidsraad voorgesteld, welke overigens niet meer wordt aangehouden.

Met betrekking tot het onderzoek naar effecten

Onderzoek naar reproductierisico's bij beroepshalve blootgestelde mannen of vrouwen is niet gevonden, behalve één onderzoek naar de invloed op het reproductiesysteem bij vrouwen (menstruatiestoornis) waaruit geen verantwoorde conclusies getrokken konden worden. Uit onderzoek bij niet-beroepshalve blootgestelde vrouwen werd geconcludeerd dat, indien er al een nadelige invloed op zwangerschapsverloop en nageslacht bij blootstelling aan OCI's zou bestaan, lidaan hier waarschijnlijk hoogstens een bijrol zou spelen.

Volgens onderzoek in Zweden zou bij werknemers met gemiddeld 15 µg/l bloed reeds enzyminductie opgetreden zijn. In hoeverre zo'n enzyminductie de hormonale balans bij mannen en vrouwen verstoort, is niet bekend.

4. SAMENVATTING EN EVALUATIE

Er is duidelijk aangetoond dat zowel bij dier als mens lindaan in de moedermelk terecht kan komen. De bloed-melk ratio zou tussen mens en dier aanmerkelijk kunnen verschillen. Er zijn zwakke aanwijzingen dat lindaan effect zou kunnen hebben op het endocriene systeem, zoals is gebleken uit verschillende Oosteuropese dierexperimentele studies. Uit de zeer beperkte gegevens betreffende humane studies zijn geen verantwoordende conclusies te trekken.

Lindaan kan relatief gemakkelijk de placenta passeren, zoals is gebleken uit zowel dierproeven als uit humane studies.

Lindaan kan bij proefdieren embryotoxisch zijn, hetgeen tot uiting komt in een laag geboortegewicht, verhoogde peri- en postnatale sterfte, en verminderde postnatale groei. Van een teratogene werking is in dierexperimenten niet gebleken. Er zijn te weinig gegevens om een NAEL vast te stellen voor alle risico's, ten aanzien van dracht en nageslacht; er zijn echter een aantal, deels langdurende studies op grond waarvan uitgegaan mag worden van een (voorlopige) NAEL van 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Ten aanzien van de ADI (5 µg/kg lichaamsgewicht per dag) zoals in 1972 werd voorgesteld door de Gezondheidsraad is er geen aanleiding tot wijziging. Uitgaande van een NAEL van 5 mg/kg, zou de MAC uitkomen op 0.4 mg/m³ (Zielhuis en Van der Kreek, 1979) wat redelijk overeenkomt met de huidige MAC waarde van 0.5 mg/m³.

5. LITERATUUR

1. Collins, G.B., D.C. Holmes and R.A. Hoodless
Organochlorine pesticide residues in human milk in Great Britain,
1979-1980
Hum. Toxicol. 1 (1982) 425-431
2. Contaminantenboekje
's-Gravenhage, Staatsuitgeverij 1982
3. Deutsche Forschungs-Gemeinschaft (DFG)
Rückstände und Verunreinigungen in Frauenmilch
Milch-Wissenschaft 39 (1984) 541-544

4. Duee, P.H., G. Bories, J. Froc et al.
Influens d'une teneur elevee en lindane (isomere γ de 1'HCH) dans un regime equilibre chez la truie reproductrice
Phytiatrie-Phytopharmacie 26 (1977) 107-118
5. Dzierzawski, A.
Embryotoxicity studies of lindane in the golden hamster, rat and rabbit
Bull. Vet. Inst. Pulawy 21 (1977) no. 3-4, 85-93
6. Earl, F.L., E. Miller, E.J. van Loon
Reproductive teratogenic and neonatal effects of some pesticides and related compounds in beagle dogs and miniature swine, in Deucham WB editor: Pesticides and the environment: a continuing controversy
New York, 1973, Intercontinental Med. Books Corp., pp. 253-266
7. Eckenhausen, F.W., D. Bennet, K.I. Beyon et al.
Organochlorine pesticide concentrations in perinatal samples from mothers and babies
Arch. Environ. Health 36 (1981) 81-92
8. Greve, P.A., R.C.C. Wegman
Organochloorverbindingen in moedermelk
Persbericht Landelijke Moedermelk Onderzoek
Staatstoezicht op de Volksgezondheid, 1984
9. Il'ina, V.I.
Menstrual function in women working with pesticides
Pediatr. Akush. Ginekol. (1978) no. 5, 55-56
10. Khera, K.S., C. Whalen, G. Trivett et al.
Teratogenicity studies on pesticidal formulations of a dimethoate, diuron and lindane in rats
Bull Environm. Contam. Toxicol. 22 (1979) 522-529

11. Naishtein S.Y., D.L. Leibovich
Effect of small doses of DDT and lindane and their mixture on sexual function and embryogenesis in rats
Hyg. Sanit. 36 (1971) 190-195
12. Noren, K.
Organochlorine contaminants in Swedish human milk from the Stockholm region
Acta Paediatr. Scand. 72 (1983) 259-264
13. Palmer, A.K., D.D. Cozens, E.J.F. Spicer et al.
Effects of lindane upon reproductive function in a 3-generation study in rats
Toxicol. 10 (1978) 45-54
14. Palmer, A.K., A.M. Bottomley, A.N. Worden et al.
Effect of lindane on pregnancy of the rabbit and rat
Toxicol. 9 (1978) 239-247
15. Polishuk, Z.W., M. Wassermann, Y. Groner et al.
Effects of pregnancy on storage of organochlorine insecticides
Arch. environm. Health 20 (1970) 215-217
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
17. Saxena, M.C., M.K.J. Siddiqui, V. Agarwal and D. Kuntz
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. Environm. Health 11 (1983) 71-79
18. 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
Environm. Res. 24 (1981) 24-32

19. Stijkel, A., R.L. Zielhuis, M.M. Verberk, M. van de Poel-Bot
Risico's van chemische stoffen voor vrouwen in het beroep
Literatuurstudie, 's-Gravenhage, Min. Soc. Zaken en Werkgelegenheid,
Afd. Externe Betrekkingen, 1983
20. Szymczynski, G.A., S.M. Waliszewski
Comparison of the content of chlorinated pesticide residues in human
semen, testicles and fat tissues
Andrologia 13 (1981) 250-252
21. Szymczynski, G.A., S.M. Waliszewski
A method for the determination of chlorinated pesticides in human
semen
Andrologia 3 (1982) 149-150
22. Takei, G.H., S.M. Kanahikawa and G.H. Leong
Analyses of human milk samples collected in Hawaii for residues of
organochlorine pesticides and polychlorobiphenyls
Bull. Environ. Contam. Toxicol. 30 (1983) 606-613
23. Trapp, M., V. Bauklok, H.G. Böhner et al.
Pollutants in human follicular fluid
Fertility and sterility 42 (1984) 146-148
24. Trivonova, T.K.
Role of pesticides in animal sterility
Veterinariya (Moscow) 4(8) 1978 73-75
25. Verslagen, Adviezen, Rapporten
Bewakingsprogramma "Mens en Voeding"
Staatstoezicht op de Volksgezondheid, Min. VGZ en MH, VAR-reeks 8,
1980
26. Verslagen, Adviezen, Rapporten
Bewakingsprogramma "Mens en Voeding"
Staatstoezicht op de Volksgezondheid, Min. WVC, VAR-reeks 10, 1983

27. Waliszewski, S.M., G.A. Szymczynski
Determination of selected chlorinated pesticides, bound and free, in human semen
Arch. Environm. Contam. Toxicol. 12 (1983) 577-580
28. Wolff, M.S.
Occupationally derived chemicals in breast milk
Am. J. Ind. Med. 4 (1983) 259-281
29. World Health Organization
Recommended health-based occupational exposure limits
Techn. Rep. Series 677, Geneva, WHO, 1982
30. World Health Organization
Organohalogen compound in human milk and related hazards
Report on a WHO confrontation
WHO-Eur ICP/CEH 501/m05, 7691, august 1985
31. Zielhuis, R.L. and F.W. van der Kreek
The use of a safety factor in setting health based permissible levels for occupational exposure
Int. Arch. Occup. Environ. Health, 42 (1979) 191-201