

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25365>

Please be advised that this information was generated on 2020-11-28 and may be subject to change.

# Bestrijdingsmiddelen en reproductie; bestrijdt de mens zichzelf?

**J.H.J. Copius Peereboom-Stegeman**

*In de afgelopen maanden werd in de internationale en nationale pers de aandacht gevestigd op het teruglopen van de manlijke fertiliteit en een toename van een aantal afwijkingen aan de manlijke voortplantingsorganen (hypospadie, zaadbalkanker, niet indalen van de zaadballen). Stoffen vanuit het algemene milieu en of werkplek worden wel gezien als de grote boosdoener. Bestrijdingsmiddelen, in het bijzonder de sinds de vijftiger jaren in gebruik zijnde zeer persistente middelen zoals DDT en de drins, zouden vanwege hun mogelijk hormoonontregelende werking hiervoor verantwoordelijk kunnen worden gesteld. Bij uitvoerige beschouwing van de literatuur kan geconcludeerd worden dat in ieder geval in Nederland, directe gebruikers (producenten en landbouwers) een potentiële risicogroep vormen.*

In januari 1997 verscheen in de Engelse zondagskrant, the Sunday Telegraph, een artikel waarin stond dat bepaalde toevoegingen aan scheerzeep en shampoos de kwaliteit van het manlijk zaad nadelig zouden beïnvloeden. Dit was de zoveelste geruchtmakende publicatie gedurende de laatste vijf jaar waarin verontrusting bleek over de teruglopende fertiliteit van de man. Toenemende chemisatie van ons milieu zou een oorzaak kunnen zijn.

Toch is de interesse in het onderwerp niet nieuw. In een publicatie uit 1981 vergeleek de Amerikaanse onderzoeker Dougherty de aantallen zaadcellen per ml ejaculaat gepubliceerd door drie onderzoeksgroepen, respectievelijk in 1929, 1974 en 1979 (Dougherty 1981). Uit dit vergelijkend onderzoek zou een daling van het aantal zaadcellen per ejaculaat af te leiden zijn. Hij toonde aan dat in de zaadvloeistof van Amerikaanse mannen diverse stoffen konden worden aangetoond die daar niet thuis horen: polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs), polychloorbifenylen (PCBs) en bestrijdingsmiddelen. Het betreft hier echter drie studies die bij verschillende groepen Amerikaanse studenten zijn verricht en waarvan niet duidelijk is of het onderzoek in alle gevallen op dezelfde wijze is uitgevoerd. De trend komt echter overeen met publicaties van Deense, Engelse, Belgische en Franse on-

derzoeksgroepen in de periode 1992-1996 (Ministry of Environment and Energy DEPA 1995, Toppari e.a. 1996, Facemire e.a. 1995), waarbij vooral het Belgische onderzoek (Van Waeleghem e.a. 1996) interessante gegevens oplevert, aangezien het hier om een cohort studie gaat, waarbij hetzelfde cohort mannen met tussenpoos van enkele jaren telkens op hun spermakwaliteit werden gecontroleerd.

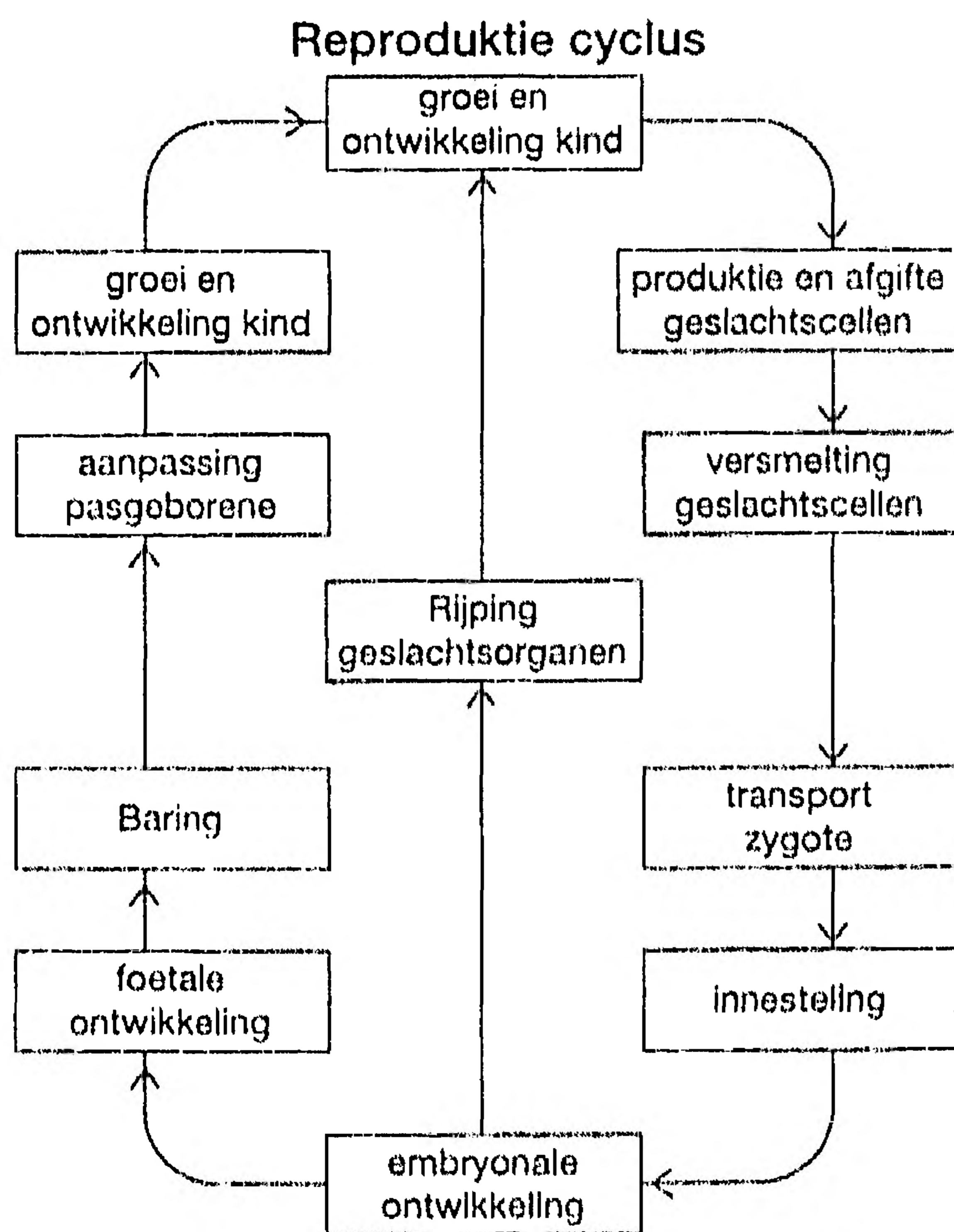
In dit artikel wordt een aantal algemene aspecten van de reproductietoxicologie behandeld. Vervolgens wordt een aantal voorbeelden genoemd vanuit de dierenwereld waarbij sprake is van afwijkingen door blootstelling vanuit het milieu. Tevens worden voorbeelden genoemd waarbij de voortplantingsfunctie bij mensen werd geschaad en wordt een afweging gemaakt van de huidige risico's van blootstelling aan in het bijzonder bestrijdingsmiddelen.

Mw.dr. J.H.J. Copius Peereboom-Stegeman is verbonden aan de vakgroep Toxicologie van de Katholieke Universiteit Nijmegen. Correspondentie-adres: vakgroep Toxicologie 235, KUN, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

## 1. Algemene aspecten van de reproductietoxicologie

Behalve bij de man kunnen ook fertiliteitsproblemen bij de vrouw de voortplanting negatief beïnvloeden. Bij de vrouw worden vooral bij blootstelling op de werkplek met name menstruatiestoornissen en spontane abortus beschreven. Teratogene effecten (afwijkingen bij het kind) als gevolg van blootstelling aan chemicaliën blijken bij de mens veel zeldzamer dan bij proefdieren.

In figuur 1 wordt de complexiteit van het voortplantingsproces duidelijk. Dit schema wordt wel reproductiecyclus genoemd. Theoretisch kunnen chemicaliën het proces op elk punt van de cyclus verstoren. Ook hier is de ontregeling van het proces bij proefdieren gemakkelijker aan te tonen dan bij de mens, waar we het vooral moeten hebben van de beschrijving van incidenten of blootstelling in het beroep.



*Figuur 1:* De reproductiecyclus. Deze geeft een globale indruk van een aantal belangrijke momenten in het voortplantingsproces, waarop chemicaliën ontregelend kunnen werken (Copius Peereboom-Stegeman 1994)

## 2. Bestrijdingsmiddelen en ongewenste effecten in het milieu

Sinds de ontwikkeling van de landbouw heeft de mens altijd gezocht naar middelen om de opbrengst te verbeteren, ofwel de schade door vraat en plagen te bestrijden. Voor een historisch overzicht van het gebruik van chemische gewasbestrijdingsmiddelen wordt verwezen naar het artikel van Van der Gen (1997) in dit themanummer. Voor de uitvinding van de synthetische bestrijdingsmiddelen als DDT, HCH, (lindaan) dieldrin en aldrin gedurende de Tweede Wereldoorlog maakte men reeds in de Middeleeuwen gebruik van relatief onschuldige middelen als urine, kalk, zeepsop, azijn, tabaksap (nicotine). Later aangevuld met minder onschuldige mengsels die o.a. koper, kwikverbindingen, elementaire zwavel, arsenicum en cyanide bevatten. Toch betrof het hier nog steeds relatief eenvoudige componenten die van nature in het milieu voorkwamen. Aan deze situatie kwam een abrupt einde in de veertiger jaren met de uitvinding van een aantal 'man-made chemicals', de reeds eerder genoemde organochloorverbindingen: DDT, lindaan (HCH) en de zogenaamde 'drins': aldrin, dieldrin en telodrin. In eerste instantie leken deze middelen het ei van Columbus. Vlooiën en luizen, een groot probleem bij de soldaten te velde, legden acuut het loodje. Ook na de oorlog werd DDT wel gezien als het wondermiddel bij de bestrijding van ongedierte in de huishouding. Talrijke bedden werden bestrooid met DDT-houdende poeders teneinde de hoofdluizen, vlooiën en schurft te bestrijden.

Aan deze euforie kwam abrupt een einde in de zestiger jaren. Toen trad in ons land grote vogelsterfte onder de Buizerds op. In de levers van de dood gevonden Buizerds werden hoge concentraties aan dieldrin aangetroffen (Koeman e.a. 1968). Deze stapeling was het gevolg van het feit dat de Buizerd aan de top van de voedselketen staat. Tijdens de voorjaars- en najaarsinzaai met pesticiden bevattend zaaigras wordt dit gras in grote hoeveelheden door kleine vogels geconsumeerd. Op hun beurt worden zij een prooi van de Buizerd, die de pesticiden in het lichaamsvet opslaat. In slechtere tijden (winter) spreekt het dier zijn vetreserves aan, met als gevolg een mobilisatie van de pesticiden in het bloed, waarbij de toxische drempelwaarde ge-



makkelijk kan worden overschreden, hetgeen een verklaring vormt voor de massale sterfte.

In dezelfde periode trad in het waddengebied een grote sterfte op onder de kolonies Grote Sterns. De sterfte bleek ditmaal te wijten aan relatief hoge concentraties aan dieldrin, endrin en telodrin in het voedsel van de Grote Stern: kleine vis. Het aantal broedparen werd gedecimeerd. De chloorkoolwaterstoffen waren afkomstig van afvalwater afkomstig van een fabriek van deze middelen van de Shell in Pernis. De stoffen bleken in een smalle strook kustwater van Rotterdam naar de Waddenzee te worden getransporteerd (Koeman 1971).

Reeds in de zestiger jaren werden stoffen als DDT verdacht van oestrogene werking (Copius Peereboom 1976). Men veronderstelde een competitieve werking van DDT met de oestrogeen receptoren van de cel. Bij vogels veroorzaakt dit een verminderde reproductiviteit. De dikte van de eischaal van de Torenavalk bleek in Engeland na 1945 significant te zijn verlaagd (Ratcliffe 1967).

'Man made chemicals' zoals DDT en de drins vormen een ernstig milieurisico wegens hun hoge persistentie. Gemiddeld is de halfwaardetijd van DDT ongeveer 15 jaar. Randers (1973) berekende dat wanneer het mondiale gebruik van DDT in 1970 zou zijn stopgezet het gehalte in vis nog 14 jaar zou stijgen om pas 20 jaar later onder dit uitgangsniveau te dalen. Het gebruik van DDT is weliswaar in Nederland en andere West-Europese landen verboden, mede dankzij de onderzoeken van Koeman (1968, 1971), maar de productie ging echter onverminderd voort en DDT en 'drins' werden vervolgens kwistig gebruikt in de Derde Wereld landen, die zich geen duurdere bestrijdingsmiddelen konden en kunnen veroorloven.

Facemire e.a. (1995) deden onderzoek aan een groep wilde panters in een beperkt onderzoeksareaal in Florida. Zij vonden duidelijke aanwijzingen van vervrouwelijking bij deze manlijke panters. Serum estradiol gehalten in het bloed van manlijke en vrouwelijke panters waren even hoog, hetgeen wijst op een ongewenste situatie bij de manlijke panter. Ook kwam een hoog percentage manlijke panters met maar één ingedaalde zaadbal voor. Het aantal zaadcellen was gedaald, het aantal afwijkende was gestegen. Alhoewel het een groep dieren met een vrij hoog percentage inteelt betrof, zochten de on-

derzoekers de verklaring toch in een tamelijk hoge besmetting met p,p-DDE, veroorzaakt door de behoorlijk hoge consumptie van wasberen.

### 3. Reproductie en chemicaliën bij de mens

In het algemeen is een directe correlatie tussen blootstelling aan chemicaliën en effecten op de reproductie bij de mens moeilijk aantoonbaar. Van een aantal stoffen is echter zoveel bekend dat de correlatie als bewezen mag worden beschouwd (Copius Peereboom-Stegeman 1994). Het betreft de volgende vijf stoffen: chloordecon, chloropreen, dibromochloropropaan (DBCP), polychloorbifenyyl (PCB) en lood (Pb). Ook de organische kwikverbindingen veroorzaken overeenkomstige reproductietoxische (teratogene) effecten bij mens en dier. Blootstelling aan organische kwikverbindingen vanuit het milieu (Minamataziekte in Japan, Matsu-moto e.a. 1965) veroorzaakte naast ernstige neurologische aandoening bij volwassenen een ernstig syndroom van mentale retardatie (cerebral palsy) bij kinderen die intra-uterien waren blootgesteld aan deze verbindingen die via de kringloop in de als voedsel gegeten vis was geaccumuleerd. De hoeveelheid hersenweefsel was achtergebleven in ontwikkeling. Later werd in dierproeven (vooral ratten) bevestigd dat de schade aan het centraal zenuwstelsel (CZS) - en speciaal aan de Purkinje cellen - veroorzaakt werd door organische kwikverbindingen, speciaal het  $\text{CH}_3\text{HgCl}$  (Nonaka 1969). In dezelfde periode traden soortgelijke symptomen op als gevolg van het gebruik van vooral fenylkwikbevattende bestrijdingsmiddelen. In de periode 1960-1975 werden deze intoxicaties ook in West-Europa beschreven: Zweden (Engleson 1952), de Verenigde Staten (Snijder 1971) en Nieuw Mexico (Pierce e.a. 1972). Dikwijls betrof het hier incidenten als gevolg van ongewilde blootstelling.

In Irak werden in 1973 enkele duizenden mensen ziek na het eten van  $\pm 9.000$  ton Spaans zaaigraan dat behandeld was met een organische fenylkwikverbinding: Granosan (Damluji 1962, Bakir 1973). Het graan was weliswaar gekleurd met een rode kleurstof om aan te geven dat het niet voor de consumptie was bestemd. Er stond een waarschuwing in het Spaans op de zak, die de Irakezen niet konden lezen. Men bakte brood van het graan en vele dui-

zenden werden ziek. Circa 15 zwangere vrouwen en later hun kinderen werden meer in detail bestudeerd (Amin Zaki 1974, Marsh e.a. 1980).

In het geval van de organische kwikverbindingen - hetzij vanuit het milieu (Minamata), hetzij door ongevallen als gevolg van consumptie van zaai-graan - is de link tussen expositie en effect, overeenkomst tussen effect bij mens en dier, zeer eenduidig. Dit is slechts zelden het geval, één van de grootste problemen bij het doen van voorspellingen op grond van experimenten bij proefdieren.

In tabel 1 worden nog enkele voorbeelden gegeven van bij mens en dier overeenkomstige reproductietoxische effecten.

De stof dibromochloropropaan (DBCP) verdient bijzondere aandacht. Deze stof - een nematocide - is een van de meest toxische stoffen voor de manlijke reproductie ooit bij de mens beschreven. Ze werd toegepast vanaf het midden der vijftiger jaren totdat ze op het eind van de jaren '70 werd verboden (Whorton en Foliart 1983). Torkelson e.a. beschreven in 1961 dat DBCP atrofie van de testis veroorzaakte in ratten, hamsters en konijnen. Soortgelijke bevindingen verschenen in Russische artikelen,

maar werden genegeerd tot 1977 toen Whorton e.a. (1977) azospermie en oligospermie beschreven in werknemers die betrokken waren bij de productie van DBCP. Werkingsmechanismen van o.a. DBCP, chlordacon, ethyleen dibromide, carbaryl, DDT, DDE en methoxychlor zijn uitvoerig beschreven door Mattison e.a. (1988).

Recentelijk zijn meerdere reproductie-effecten van bestrijdingsmiddelen bij dieren beschreven: veranderingen in uitwendige geslachtsorganen bij alligators in Lake Apopka in Florida, waarbij de manlijke dieren sterk onderontwikkelde uitwendige geslachtsorganen vertoonden, terwijl bij de vrouwtjes afwijkingen in de eicellen en ovaria konden worden aangetoond. Een mogelijke oorzaak zou een chemische verontreiniging van het gebied met dicofol - een sterk op DDT lijkende verbinding - kunnen zijn (Colborn e.a. 1996, Fry 1981, 1987).

Colborn e.a. (1996) onderzochten een groot aantal species in het district van de 'Great Lakes' op de grens van Noord-Amerika en Canada. Zij ontdekten dat bij een zestiental soorten - alle toppredatoren - de voortplanting in een of andere vorm was verstoord. Aangezien het hier alle soorten betrof die

Tabel 1: Enkele voorbeelden van bij de mens en dier overeenkomstige reproductietoxische effecten door chemische stoffen (bestrijdingsmiddelen) (Copius Peereboom-Stegeman 1994, aangepast)

<i>Stof</i>	<i>Effecten in zoogdieren</i>	<i>Effecten bij de mens</i>
benzeen PCB	onregelmatige oestrusecyclus (rat) verlengde oestrusecyclus (rat) verlengde menstratiecyclus (aap) verlaagd geboortegewicht, hoge peri- en postnatale sterfte, slechte groei na de geboorte, huidverkleuringen (overpigmentatie) (muis, rat, konijn, varken, hond, aap)	menstruatiestoornissen (?) menstruatiestoornissen (?) verlaagd geboortegewicht, hoge sterftekans na de geboorte, huid- verkleuringen (cola coloured babies)
styreen chloordecon	onregelmatige oestrusecyclus atrofie van de testis, verminderde vruchtbaarheid (muis, rat, konijn)	menstruatiestoornissen (?) daling aantal spermatozoa, vermin- derde mobiliteit
chloropreen	beschadiging van de testis, verminderd aantal spermatozoa, dominant lethale mutaties (muis, rat, kat)	afname libido, impotentie, daling aantal spermatozoa, afwijkende morfologie, verhoogde incidentie, spontane abortus (?)
DBCP	atrofie van de testis, verminderde vruchtbaarheid, dominant lethale mutaties (rat, konijn)	atrofie van de testis, daling aantal spermatozoa, daling fertiliteit



foerageerden op vis afkomstig uit de sterk met pesticiden verontreinigde meren, legde zij een verband met de vervuiling door een aantal pesticiden met mogelijke hormoonachtige werking en de reproductieproblemen. Tabel 2 geeft een niet-limitatieve opsomming van de waargenomen effecten.

Fry e.a. (1981) toonden aan dat injectie met DDT-derivaten in eieren van zeemeeuwen en sterns feminisatie van de embryo's veroorzaakte. Zij schreven het slechtere broedsucces van deze soort en van de sterns langs de kust van de Pacific toe aan verontreiniging van het milieu met DDT en DDE en hun metabolieten (Fry e.a. 1987).

Een uitputtend overzicht van effecten van xeno-oestrogeen op de manlijke reproductie van diverse species wordt beschreven door Toppari e.a. (1996). Enkele grote studies op het gebied van humane fertiliteit werden verricht in opdracht van de overheid o.a. in Engeland en Denemarken (MRCIEH 1995 en DEPA 1995).

#### 4. Reproductieschade door bestrijdingsmiddelen bij de mens

Bij de mens zijn tot nu toe slechts incidentele gevallen beschreven waarbij de relatie tussen expositie aan bestrijdingsmiddelen en reproductieschade of afwijkingen aan het nageslacht aannemelijk kon worden gemaakt. De meeste gegevens zijn afkomstig van onderzoek waarbij vooral agrarisch en huishoudelijk gebruik (pesticiden in de tuin) onder de loep zijn genomen.

In een Australisch onderzoek bleek een signifi-

cante correlatie te bestaan tussen intensief gebruik van bestrijdingsmiddelen in het eerste trimester van de zwangerschap en aangeboren afwijkingen, in het bijzonder afwijkingen aan de extremiteiten (Krickler e.a. 1986). De auteurs trokken de vergelijking door naar een ander neurotoxine, het Thalidomide (Softenon). Zij postuleren dat Thalidomide schade aan de ontwikkelende neurale buis aanricht met als resultaat het niet tot ontwikkeling komen van de extremiteiten die voor hun goede ontwikkeling afhankelijk zijn van een goed functionerend neurale systeem. Krickler e.a. (1986) wijzen op de overeenkomst tussen Softenon en een aantal pesticiden met eveneens neurotoxische werking.

In Nederland is recentelijk een onderzoek uitgevoerd waarbij met behulp van epidemiologische technieken getracht is het effect van blootstelling aan pesticiden bij een groep fruitteilers te onderzoeken (De Cock 1995). Uit deze studie kwam naar voren dat er een correlatie lijkt te bestaan tussen expositie aan de toegepaste middelen en de 'time to pregnancy'. De tijd die verloopt tussen de kinderwens en het zwanger worden (time to pregnancy) bleek verlengd bij de blootgestelde groep. Tevens leek er een lichte verschuiving in de zogenaamde sex ratio op te treden. Het aantal meisjes nam toe ten koste van het aantal jongetjes. De Cock e.a. (1995) onderzochten dit fenomeen in hun studiepopulatie op voorstel van James (1995), die dit suggereerde na lezing van de onderzoeksresultaten van De Cock waarbij deze aantoonde dat 'time to pregnancy' werd beïnvloed door het gebruik van bestrijdingsmiddelen (De Cock 1994). De Cock vond een lichte correlatie en

Tabel 2: Reproductieschadelijke effecten op wildleven (Colborn e.a. 1996, Toppari 1996)

	<i>Effect</i>	<i>Organisme</i>
Schildklierfunctie	↑↓	vogels, vissen
Fertiliteit	↓	vogels, vissen, schaaldieren, zoogdieren
Broedsucces	↓	vogels, vissen, schildpadden
Feminisatie bij manlijke dieren		vogels, zoogdieren
Vermanlijking bij vrouwelijke dieren		vissen, gastropoden, zoogdieren
Immuunstelsel activiteit	↑↓	vogels, zoogdieren

? er zijn aanwijzingen, doch nog geen sluitende bewijsvoering dat het beschreven effect optreedt

↓ duidt een daling van de betreffende functie aan

↑ duidt een stijging van de betreffende functie aan

voerde tevens een uitvoerige literatuurstudie uit naar diverse milieufactoren (luchtverontreiniging, genetische factoren, industriële blootstelling (DBCP), medicijngebruik (gonadotropinen) en drinkwater) (voor literatuur wordt verwezen naar hoofdstuk 7 uit het proefschrift van De Cock, 1995). Hij concludeert dat deze studies onvoldoende harde gegevens aandragen voor een harde relatie tussen het verschuiven van de sex ratio en blootstelling aan pesticiden uit het beroep. De enige studie waarin dit hard kan worden gemaakt is het reeds eerder vermelde onderzoek onder de DBCP-werkers. De Cock's gegevens en die van anderen geven echter wel een interessante trend aan, met mogelijkheden voor onderzoek in de toekomst.

Dergelijke verschuivingen in de sex ratio lijken vaker voor te komen, ook in Nederland schijnt het aantoonbaar (Pal-De Bruijn 1997). Een dergelijke verschuiving van het aantal meisjes ten opzichte van het aantal jongetjes werd eveneens beschreven bij de DBCP-werkers (Potashnik 1987). Van de twaalf geborten waren er slechts twee jongetjes. Zelfs tijdens de beruchte London Smog (1957) bleek de sex ratio 365 dagen later verschoven: op 100 meisjes werden slechts 75 jongetjes geboren. De normale verhouding der geslachten is ongeveer 105 jongetjes op 100 meisjes (Lijster 1977).

## 5. Conclusies

Hoewel niet alle literatuur tot eenduidige bevindingen komt - zo vindt de ene auteur wel een daling in zaadkwaliteit en de andere niet - zijn voor wat betreft de overeenkomsten in vooral xeno-oestrogene effecten van stoffen over het hele dierenrijk indrukwekkend. Feminisatie als gevolg van DDE- en DDT-achtige stoffen lijkt op te treden van gastropoden tot vogels, amfibieën en zoogdieren. De wijze waarop Colborn e.a. (1996) hun gegevens presenteren wordt misschien niet door een ieder geapprecieerd, maar de gegevens uit de door haar geciteerde primaire literatuur liegen er niet om.

Wellicht is het verschuiven van de sex ratio een teken aan de wand, naast de berichten over een toenemend aantal afwijkingen aan het manlijk genitaal en het mogelijk dalen van het aantal zaadcellen. In eerste instantie lijken vooral de beroepsbeoefenaren (producenten van de middelen en boeren, tuinders)

een speciale risicogroep te vormen. Aangezien het hier echter dikwijls persistente stoffen met potentiële hormoonactiviteit betreft, zijn ook op termijn effecten op de algehele bevolking niet uit te sluiten. Het wordt dan ook hoog tijd dat bij de toelating van bestrijdingsmiddelen de effecten op de reproductie een zwaarwegend argument moeten zijn, zeker wanneer het zeer persistente middelen betreft. Ook de 16 toppredatoren in het district van de 'Great Lakes' werden 'slechts' blootgesteld aan relatief lage concentraties vanuit het algemeen leefmilieu!

## Literatuur

- Amir-Zaki, L., S. Elhassani, M. Majeed, T. Clarkson, R. Doherty en H. Greenwood. 1974. 'Intra-uterine methylmercury poisoning in Iraq.' *Pediatrics* 54: 587-595.
- Auger, J., J.M. Kunstmann, F. Czyglik en P.J. Jouannet. 1995. 'Deadline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years.' *The New England Journal of Medicine* 332 (2): 281-285.
- Bakir, F. 1973. 'Methylmercury poisoning in Iraq.' *Science* 181: 230-240.
- Cock, J. de, K. Westveer, D. Heederik, E. te Velde en R. van Kooij. 1994. 'Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in the Netherlands.' *Occup. Environm. Med.* 51: 693-699.
- Cock, J. de, D. Heederik, E. Tielemans, E. te Velde en R. van Kooij. 1995. 'Offspring sex ratio as an indicator of reproductive hazards associated with pesticides.' (Letter to the editor) *Occup. Environm. Med.* 52: 429-430.
- Cock, J. de. 1995. *Exposure to pesticides of fruit growers and effects on reproduction. An epidemiological approach.* Dissertatie, Wageningen.
- Colborn, Th., D. Dumanoski en J. Elliott (red.). 1996. *Our stolen future.* Dutton: Penguin Group U.S.A.
- Copius Peereboom, J.W. 1976. 'Bestrijdingsmiddelen.' In: J.W. Copius Peereboom (red.), *Chemie, mens en milieu.* Assen/Amsterdam: Van Gorcum.
- Copius Peereboom-Stegeman, J.H.J. 1994. 'Reproductie-toxicologie.' In: J.W. Copius Peereboom (red.), *Basisboek milieu en gezondheid.* Amsterdam: Boom.
- Damluji, S. 1962. 'Mercurial poisoning with the fungicide Granosan.' *M.J. Fac. Baghdad* 4: 83-103.
- Dougherty, R.C., M.J. Whitaker en S.Y. Tang. 1981. 'Sperm density and toxic substances: A potential key to identification of environmental health hazards.' In: J.D. McKinney (red.), *The chemistry of environmental agents as potential human hazard,* 263-268. Ann Arbor, MI: Ann Arbor Sci. Publishers.



- Engleson, G. en T. Herner. 1952. 'Alkylmercury poisoning.' *Acta. Paed. Istr.* 41: 289-294.
- Facemire, CH.F., T.S. Gross en L.J. Guilletti jr. 1995. 'Reproductive impairment in the Florida panther.' *Nature or Nature Environm. Health Persp.* 103 (4): 79-86.
- Fry, D.M. en C.K. Toone. 1981. 'DDT-induced feminization of gull embryo's.' *Science* 213: 922-924.
- Fry, D.M. 1987. 'Sex ratio skew and breeding patterns of gulls: demographic and toxicological considerations.' *Stud. Avian. Biol.* 10: 26-43.
- James, W.H. 1995. 'Offspring sex ratio as an indicator of reproductive hazards associated with pesticides' (Correspondence). *Occup. Environm. Med.* 52: 429-430.
- Koeman, J.H. en H.J.A. Ensink. 1968. 'Vogelsterfte door landbouwvergiften.' *Landbouwk. Tijdschrift* 80: 206.
- Koeman, J.H. 1971. *Het voorkomen en de toxicologische betekenis van enkele chloorkoolwater stoffen aan de Nederlandse kust in de periode 1965 tot 1970*. Dissertatie, Utrecht.
- Kricker, A., J. McCredie, J. Elliott en J. Forrest. 1986. 'Women and the environment: a study of congenital limb anomalies.' *Community Health Studies* X(1): 1-11.
- Lijster, W.R. 1977. 'Sex ratio of human birth in a contaminated area.' *Med. J. Aust.* 1: 829-830.
- Marsh, D.O., G. Mijers, T. Clarkson, L. Amir-Zaki, S. Tikriti en M. Majeed. 1980. 'Fetal methyl mercury poisoning. Clinical and toxicological data on 29 cases.' *Ann. Neurol.* 7: 348-353.
- Matsumoto, H., G. Koya en T. Takeuchi. 1965. 'Fetal Minamata disease.' *J. Neuropathol. Exper. Neurol.* 24: 563-574.
- Mattison, D.R., R.J. Bogumil en R. Chapin. 1988. 'Reproductive effects of pesticides.' In: S.R. Baker en Ch.F. Wilkinson (red.). *Advances in modern environmental toxicology, vol XVIII. The effects of pesticides on human health*, Chapt. 6. Princeton: Princeton Scientific Publ.
- Ministry of Environmental and Energy, Danish Environmental Protection Agency. 1995. *Male reproductive health and environmental chemicals with oestrogenic effects*, 1-66, Copenhagen: Ministry of Environment and Energy.
- Nonaka, I. 1969. 'An electro microscopical study on the experimental congenital Minamata disease in rat.' *Kumamoto Medical Journal* 22: 27-40.
- Pal-de Bruin, K.M. van der, S.P. Verloove-van Horriek en N. Roeleveld. 1997. 'Change in male:female ratio among new born babies in Netherlands.' *Lancet* 349: 62.
- Pierce, P.E. 1972. 'Alkylmercury poisoning in humans.' *JAMA* 220: 1439-1441.
- Potashnik, G. en I. Yanai-Inbar. 1987. 'Dibromochloropropane (DBCP) an 8-year reevaluation of testicular function and reproductive performance.' *Fertil. Steril* 47: 317-323.
- Randers, J. 1973. 'DDT movement in the global environment.' In: D.C. Meadows en D.H. Meadows (red.). *Towards global equilibrium*, 49. London: Wright Allen Press.
- Rateliffe, D.A. 1967. 'Decrease in egg shell weight in certain birds of prey.' *Nature* 215: 208.
- Snijder, R.D. 1971. 'Congenital mercury poisoning.' *N. Engl. J. Med.* 284: 1014-1016.
- Toppari, J.L., P. Christiansen, A. Giwercman, Ph. Grandjean, L.J. Guillette, B. Jégou, T. Jensen, P. Jouannet en N. Keiding. 1996. 'Male reproductive health and environmental xenoestrogens.' *Env. Health Persp.* 104: 741-803.
- Torkelson, T.R., S.R. Sadek en V.K. Rowe. 1961. 'Toxicological investigation of 1,2-dibromo-3-chloropropane.' *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 3: 545-549.
- Whorton, D., R.M. Krauss, S. Marshall en Th. Milby. 1977. 'Infertility in male pesticide workers.' *Lancet* 2: 1259-1261.
- Waeleghem, K. van, N. de Clercq, L. Vermeulen, F. Schoonjans en F. Comhaire. 1996. 'Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men.' *Human Reprod.* 11: 325-329.

## J.H.J. Copius Peereboom-Stegeman Pesticides and reproduction

During the last decade many papers describing deterioration of reproduction success in mammals have been published. Nowadays concern is arising about human (especially male fertility) and persistent pesticides. In this paper the possible interaction between xenoestrogens and deteriorating fertility and breeding success is discussed in wild life as well as in humans.

Persistent pesticides with estrogenic potencies like DDT and DDE are still a risk for reproduction although they were banned in the Western World decades ago. Modern pesticides and pesticides with endocrine disrupting potential are a possible hazard especially for the applicators, but on the long run also for the main population. Regulation should also be based on reproduction risks.