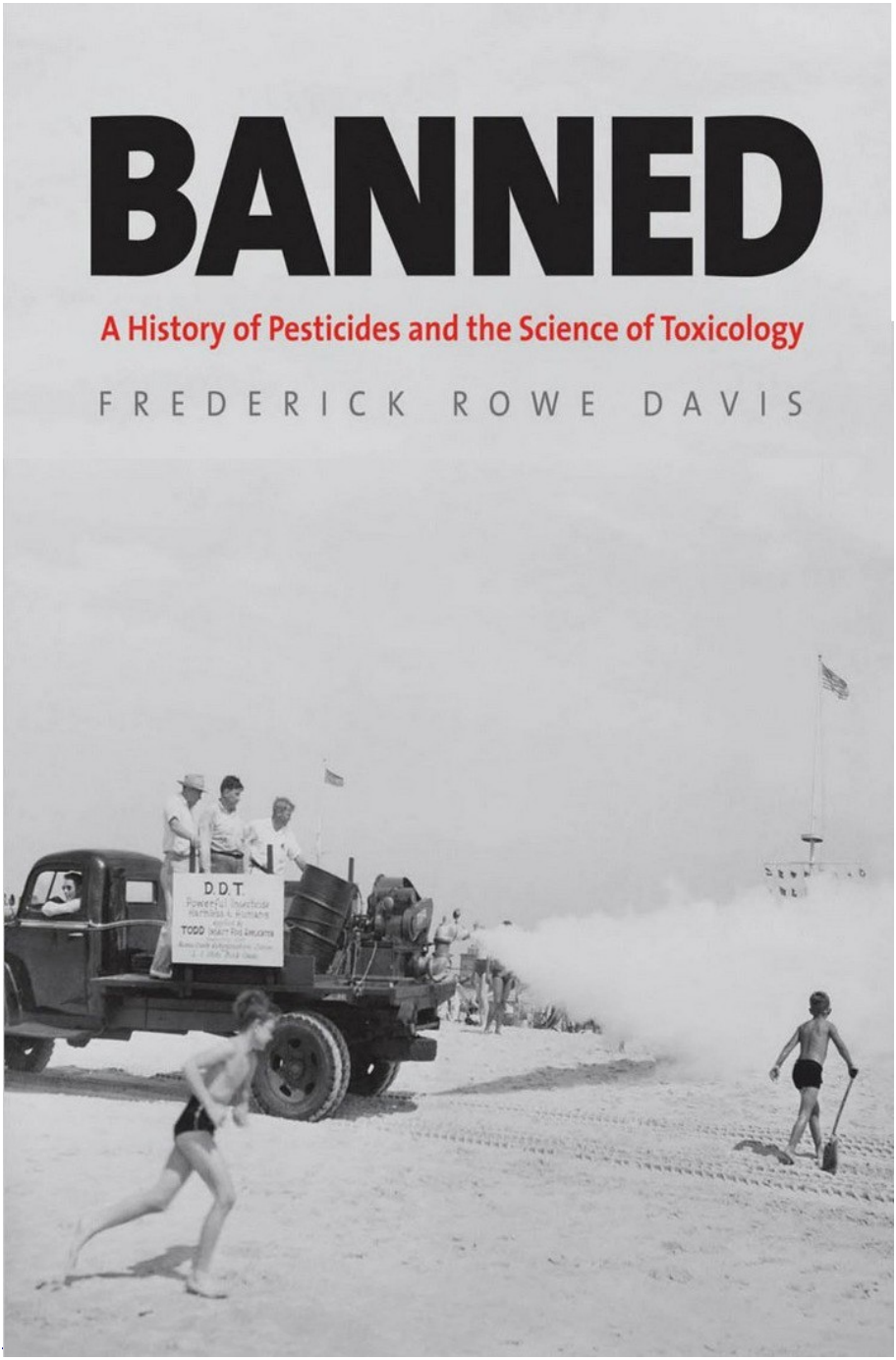
Inhoud


BANNED
A History of Pesticides and the Science of Toxicology
FREDERICK ROWE DAVIS
D.D.T.

BANNED

A History of Pesticides and the Science of Toxicology

Frederick Rowe Davis

Yale
UNIVERSITY PRESS
New Haven & London

Published with assistance from the foundation established in memory of Philip Hamilton McMillan of the Class of 1894, Yale College.

Copyright © 2014 by Frederick Rowe Davis.
All rights reserved.
This book may not be reproduced, in whole or in part, including illustrations, in any form (beyond that copying permitted by Sections 107 and 108 of the U.S. Copyright Law and except by reviewers for the public press), without written permission from the publishers.

Yale University Press books may be purchased in quantity for educational, business, or promotional use. For information, please e-mail sales.press@yale.edu (U.S. office) or sales@yaleup.co.uk (U.K. office).

Set in Galliard with Poetica Display type by Westchester Book Group.
Printed in the United States of America.

ISBN: 978-0-300-20517-6 (cloth)

Library of Congress Control Number: 2014944393

A catalogue record for this book is available from the British Library.

This paper meets the requirements of ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanence of Paper).

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

. . .

Wanneer het publiek protesteert, geconfronteerd met duidelijk bewijs van de schadelijke gevolgen van het gebruik van pesticiden, krijgt het slechts kalmerende pillen toegediend die maar half de waarheid bevatten. Er moet dringend een einde komen aan deze valse beloften, aan het verdoezelen van onaangename feiten. Het is het publiek dat wordt gevraagd de risico's te dragen die de insectenbestrijders berekenen. Het publiek moet beslissen of het op de huidige weg wil blijven, en dat kan het alleen als het volledig op de hoogte is van de feiten.

— Rachel Carson, Silent Spring . . .

Aan mijn ouders

Dan Clifford Davis

en

Judith Rowe Davis

INHOUD-LIJST

		[xxx]
	Voorwoord	ix
	Dankwoord	xv
	Lijst van afkortingen,	xix
Hfd.-1	Toxicologie komt naar voren in crises in de volksgezondheid	**001**
Hfd.-2	DDT en milieutoxicologie	**038**
Hfd.-3	Het Toxiciteitslaboratorium van de Universiteit van Chicago	**072**
Hfd.-4	De toxiciteit van organofosfaatchemicaliën	**091**
Hfd.-5	Wat is het risico? Wetgevers en wetenschappers evalueren pesticiden	**116**
Hfd.-6	Silent Spring herlezen	**153**
Hfd.-7	Pesticiden en toxicologie na het verbod op DDT	**187**
Hfd.-8	De ingeslagen weg	**214**
Epiloog	Risico, voordeel en onzekerheid	**221**
	Noten 225 / Index 253 – niet geplaatst	

[XI]

VOORWOORD

F. R. Davis *via www*

Eind 1972 kondigde William Ruckelshaus, directeur van het Amerikaanse Environmental Protection Agency, aan dat hij de registratie van DDT zou intrekken, waardoor het gebruik van een van de populairste insecticiden sinds de introductie ervan na de Tweede Wereldoorlog in de Verenigde Staten werd verboden.

Milieuactivisten juichten het verbod op DDT toe als een kroon op het werk van de Amerikaanse milieubeweging en als het hoogtepunt van een decennium van activisme dat was ontstaan na de publicatie van *Silent Spring* van Rachel Carson in 1962. Carsons vernietigende kritiek op het willekeurige gebruik van chemische bestrijdingsmiddelen en de daaruit voortvloeiende wijdverbreide ecologische verontreiniging in de Verenigde Staten raakte de harten en geesten van Amerikanen als weinig andere boeken dat hadden gedaan, en leidde tot uitgebreide hoorzittingen in het Wetenschappelijk Adviescomité van de president en het Congres. De goedkeuring van de National Environmental Protection Act in 1970 en de oprichting van de Environmental Protection Agency (EPA) in datzelfde jaar gaven de

Amerikanen het signaal dat hun bezorgdheid was gehoord. Het verbod op DDT maakte een einde aan het gebruik van een van de meest beruchte en milieubelastende chemicaliën in Amerika. Kon er een perfectere afsluiting zijn van een donker hoofdstuk in de geschiedenis van de Amerikaanse landbouw en volksgezondheid?

In mei 1982 nodigden enkele bevriende vogelaars (gepensioneerden) me uit om met hen in de buurt van Rochester, New York, zoveel mogelijk vogelsoorten te spotten in één dag. De grote dag begon om ongeveer 1 uur 's nachts, toen we op pad gingen om nachtuilen en nachtzwaluwen te zoeken. Om half vijf waren we aangekomen bij Norway Road, een bekende plek voor trekvogels ten westen van Rochester. In de vroege ochtendduisternis hoorden we een Amerikaanse houtsnip, en vlak voor zonsopgang begon een veery zijn etherische lied te zingen, al snel gevolgd door een boslijster. **[x]** Bij het aanbreken van de dag waren tientallen andere soorten te horen: neotropische trekvogels, zangers, vireo's, lijsters, tanagers, koekoeken, vliegenvangers en mussen. De term ‘ochtendkoor’ dekt niet de lading van het oorverdovende gekwetter van duizenden vogels in volle broedzang. Toen ik rond middernacht thuiskwam, piepte het nog in mijn oren. Zelfs als tiener vogelaar wist ik dat ik die ochtend iets bijzonders had meegemaakt. Het kwam niet bij me op dat ik nooit meer zoiets zou horen als het ochtendkoor dat ik op die ochtend in mei zo lang geleden had gehoord.

Dertig jaar later, op 12 maart 2013, berichtte de *New York Times* over een onderzoek waaruit bleek dat zeer giftige pesticiden een grotere invloed hadden op de achteruitgang van

het aantal weidevogels in de Verenigde Staten dan het verlies van leefgebied door intensieve landbouw. Drie dagen later behandelde een federale rechter een motie tot afwijzing van een rechtszaak uit 2011 waarin het Center for Biological Diversity en het Pesticide Action Network beweerden dat de EPA het gebruik van pesticiden had toegestaan zonder de vereiste raadpleging van federale instanties. Wat is hier aan de hand?

Meer dan vijftig jaar na de publicatie van *Silent Spring* en veertig jaar na het verbod op DDT zijn pesticiden nog steeds verantwoordelijk voor de massale sterfte onder vogels en andere dieren in het wild. Zou de uitspraak van Carson in het motto ook van toepassing zijn op de risico's van pesticiden vandaag de dag?

Met het schrijven van *Banned* wil ik een van de grote ironieën van de Amerikaanse milieubeweging aan de kaak stellen. Het schrijven van dit boek kwam voort uit een eenvoudig doel. Ik had *Silent Spring* van Rachel Carson gelezen en wilde haar wetenschappelijke en medische bronnen onderzoeken om haar argumenten tegen DDT te onderbouwen.

Zoals ik het verhaal aanvankelijk begreep, was *Silent Spring* een belangrijke katalysator voor de milieubeweging van de jaren zestig en zeventig en voor het verbod op DDT. Maar al snel ontdekte ik dat Carson al eind jaren vijftig serieus onderzoek begon te doen naar pesticiden, in een tijd waarin Amerikaanse wetenschappers, wetgevers en regelgevers debatteerden over de risico's en voordelen van de nog nieuwe chemicaliën terwijl ze de bestaande wetgeving herzien. Bovendien waren de zorgen over blootstelling aan chemicaliën

veel dieper geworteld en dateerden ze van ver voor deze periode.

Geïnspireerd door de ***vijftigste verjaardag*** van de publicatie van Carsons boek, onderzoekt *Banned* de ontwikkeling van synthetische pesticiden en de toxicologische wetenschap in de loop van de twintigste eeuw, en geeft het een inleiding op de wetgeving die de blootstelling aan deze chemicaliën regelt – van de **[XI]** Pure Food and Drug Act van 1906 tot de Food Quality Protection Act van 1996 en daarna. Door de bredere context van de ontwikkeling van pesticiden en toxicologie te bestuderen, laat ik in dit boek zien hoe de milieuwetenschap en het milieubeleid zich in de twintigste eeuw hebben ontwikkeld.

Carson publiceerde *Silent Spring* op een cruciaal moment in de geschiedenis van de milieuwetenschap. Door haar bronnen te bestuderen en haar zorgvuldige interpretaties van de wetenschap opnieuw te lezen, krijgen we meer waardering voor de prestatie van *Silent Spring*. Maar een analyse van het pesticidenbeleid en het gebruikspatroon in de decennia na het verbod op DDT legt een tragische ironie bloot in de wereldwijde verspreiding van *organofosfaatpesticiden*, chemicaliën die volgens Carson en toxicologen veel giftiger zijn voor zowel dieren als mensen.

In *Silent Spring* haalde Carson talrijke gevallen aan van acute en chronische pesticidenvergiftiging bij dieren, ecosystemen en mensen. In haar boek drong ze er bij mensen op aan om bewijzen te evalueren en de bedreigingen voor het milieu en de volksgezondheid, inclusief hun eigen blootstelling, te beoordelen. Carson heeft de wetenschappelijke en medi-

sche literatuur over de effecten van synthetische insecticiden op mens en milieu grondig bestudeerd. Om haar aanklacht tegen de chemische industrie en de federale landbouw- en volksgezondheidsprogramma's te verduidelijken, dramatiseerde ze wetenschappelijke en medische bevindingen en gaf ze zo een gezicht.

Silent Spring ging niet alleen over toxiciteit en dodelijke doses, maar ook over de slachtoffers van vergiftiging: landarbeiders, kinderen, Amerikaanse roodborstjes, Amerikaanse zeearenden en Atlantische zalm. Bovendien onthulde Carson hoe pesticiden zoals DDT de bodem en waterwegen in heel Amerika doordrongen. Carson gaf deels de schuld aan overspecialisatie voor het gebrek aan kennis over ecologische en gezondheidseffecten: elke specialist concentreerde zich op zijn of haar eigen probleem en was zich niet bewust van het grotere geheel.

Carson liet de Amerikanen kennismaken met een opkomende discipline en bracht de taal van de milieutoxicologie in de publieke sfeer. Uitdrukkingen en begrippen als '*acute en chronische toxiciteit', 'LD$_{50}$', 'delen per miljoen', 'carcinogeniteit' en 'reproductieve effecten*' gingen de studie en regulering van de milieurisico's van synthetische insecticiden domineren. En daarmee maakte *Silent Spring* het Amerikaanse publiek bewust van de problemen van het willekeurige gebruik van pesticiden en van de wetenschap die de risico's daarvan trachtte te beoordelen met behulp van de taal van de toxicologie.

[XII] Carsons aanklacht tegen pesticiden leidde tot een verhit debat. Vertegenwoordigers van de chemische industrie

betwistten haar autoriteit en de wetenschappelijke legitimiteit van het boek. Sommige aanvallen werden persoonlijk en probeerden Carson op basis van haar geslacht in diskrediet te brengen. Zelfs onder wetenschappers die geen directe banden hadden met de chemische industrie waren de recensies van *Silent Spring* gemengd. Sommige wetenschappers prezen Carson om de breedte en diepgang van haar analyse, maar anderen hadden bezwaar tegen details en Carsons brede conclusies.

President John F. Kennedy gaf de *President's Science Advisory Committee* (PSAC) opdracht hoorzittingen te organiseren en verslag uit te brengen over de risico's en voordelen van pesticiden, en al snel volgden hoorzittingen in het Congres. Toch verliep het bureaucratische proces traag. Op enkele kleine aanpassingen van bestaande wetten na slaagde het Congres er niet in om belangrijke wetgeving aan te nemen. Uiteindelijk leidden rechtszaken op staats- en federaal niveau ertoe dat de EPA eind 1972 het gebruik van DDT in de VS verbood, hoewel de productie en export van DDT werden voortgezet.

Net zoals het onderzoek naar de bronnen van *Silent Spring* de wortels van het boek in de wetenschap en de politiek blootlegde, bracht de analyse van de ontwikkelingen in de nasleep ervan een tragische ironie aan het licht. Het verhaal van het boek dat de milieubeweging op gang bracht, werd na het verbod op DDT veel ingewikkelder toen enkele van de meest giftige chemicaliën die bekend zijn, de markt voor pesticiden gingen domineren. Hoewel er veel onderzoek is gedaan naar DDT en chloorkoolwaterstoffen, hebben maar

weinig wetenschappers zich verdiept in de geschiedenis van organofosfaten en de toxicologie van deze grote klasse pesticiden. Historici hebben de geschiedenis van pesticiden grotendeels in drie periodes verdeeld: pesticiden vóór DDT, pesticiden tijdens het DDT-tijdperk en pesticiden na DDT (de laatste nog grotendeels niet onderzocht).

In *Banned* evalueer ik chemische insecticiden daarentegen op basis van chemische klasse, zoals een chemicus, en op basis van toxische schade, zoals een toxicoloog. Het zal lezers misschien verbazen dat de meeste pesticiden die in de twintigste eeuw in de landbouw en de volksgezondheid werden gebruikt, kunnen worden onderverdeeld in een paar grote klassen: *zware metaalinsecticiden*, zoals loodarsenaat en Parijse groene verf; *gechloreerde koolwaterstoffen* zoals DDT; *organofosfaten* (en carbamaten), zoals parathion en carbaryl; *synthetische pyrethroïden* zoals permethrin; en zelfs de nu veelgebruikte neonicotinoïden.

Milieuwetenschapper John Wargo stelde dat de chemische benadering zowel de toxicologische analyse als effectieve wetgeving vertraagde, om nog maar te zwijgen van de historische analyse. **[XIII]** Door me te concentreren op klassen van chemische stoffen in de twintigste eeuw (dat wil zeggen vóór, tijdens en na het DDT-tijdperk), zocht ik naar onderliggende patronen om de ontwikkeling van toxicologie en wetgeving te begrijpen.

Toen ik de geschiedenis van pesticiden bestudeerde, bleek de publicatie van *Silent Spring* een cruciaal moment te zijn in een eeuw van pogingen van wetenschappers, wetgevers en bedrijven om de risico's en voordelen ervan te beheersen.

De complexiteit van het onderwerp laat zien hoe rigoureus en doordacht Carson was in haar geschriften over pesticiden. Door *Silent Spring* in de bredere context van de wetenschap en regelgeving rond pesticiden te plaatsen, onthul ik zowel de inspiratie als de implicaties van een van de belangrijkste studies van onze tijd.

Banned onthult de evolutie van de toxicologische wetenschap en de ontwikkeling van pesticiden in de Verenigde Staten in de twintigste eeuw. Sinds de publicatie van *Silent Spring* zijn toxicologie en milieurisicobeoordeling de dominante paradigma's geworden voor de manier waarop wetenschappers milieuschade en bedreigingen voor de gezondheid van mensen, dieren en ecosystemen bepalen. Milieutoxicologie is voortgekomen uit de farmacologie. Toxicologen, van wie velen aanvankelijk farmacologie hadden gestudeerd, aanvaardden het fundamentele aforisme van de toxicologie, toegeschreven aan Paracelsus: "*De juiste dosis maakt het verschil tussen een gif en een geneesmiddel*." De dynamiek tussen risico en voordeel die inherent is aan de farmacologie, drong ook door in de toxicologie. Maar de toxicologie en haar ontwikkeling geven slechts een deel van het verhaal van pesticiden in het moderne Amerika weer.

Lang voordat toxicologie als onafhankelijke discipline opkwam, waren pesticiden al een integraal onderdeel van de landbouw in Amerika. Naarmate de landbouw op een ongekende schaal werd geïndustrialiseerd, werden boeren steeds afhankelijker van chemische pesticiden om insecten te bestrijden en grote schade aan gewassen te voorkomen.

Het grootste deel van het volgende verhaal gaat over hoe

wetenschappers de risico's van pesticiden in kaart brachten, maar ook de voordelen van chemische insecticiden voor de Amerikaanse landbouw en volksgezondheid verdienen onze aandacht. Chemische bedrijven benadrukten al snel de voordelen en minimaliseerden de potentiële risico's. Het publiek (zowel producenten als consumenten) beoordeelde echter zelf de waarde van pesticiden en andere chemicaliën. Populaire wetenschapsschrijvers zoals Rachel Carson interpreteerden (en interpreteren) wetenschappelijk onderzoek en wetgevingsdebatten voor het publiek. **[XIV]** Wat begon als een studie van een groep wetenschappers, groeide uit tot een bredere verkenning van de raakvlakken tussen wetenschappers, beleidsmakers en handhavers, vertegenwoordigers van het bedrijfsleven, wetenschapsschrijvers en het publiek.

Banned verweeft verschillende verhaallijnen. De ene verhaallijn laat zien hoe toxicologie zich heeft ontwikkeld als wetenschappelijke studie. Een andere volgt individuen en groepen wetenschappers en aanverwante instellingen die verantwoordelijk zijn voor de toxicologische evaluatie van pesticiden en andere chemicaliën. Voor zover mogelijk reflecteer ik op de cultuur van de toxicologie zoals die werd bevorderd door leiders als E. M. K. Geiling van het Toxicity Laboratory (Tox Lab) van de Universiteit van Chicago en Arnold Lehman van de afdeling Farmacologie van de FDA.

De toxicologische analyse van een steeds groter wordend aantal nieuwe chemische stoffen vormt nog een ander verhaal. Weer een ander verhaal onderzoekt de ontwikkeling van wetgeving om pesticiden en andere potentieel giftige stoffen te reguleren.

[XV]

DANKWOORD

Ik ben een grote en diverse groep wetenschappers daar zeer dankbaar, waaronder wijlen Frederic L. Holmes, Dan Kevles, John Wargo, John Mack Faragher, Cynthia Russett, Steven Stoll, Toby Appel, Susan Lederer en John Warner. Daarnaast ben ik zeer dankbaar voor de hulp van vele bibliothecarissen van de Beinecke Rare Book and Manuscripts Library, de Yale School of Medicine, de Sterling Memorial Library en de Yale School of Forestry and Environmental Studies. Een beurs van de Beinecke Library maakte een zomer van onderzoek in de Rachel Carson Papers mogelijk.

De volgende verklaringen dienen als dankbetuiging voor de toestemming om citaten uit Silent Spring te publiceren. Citaten uit *Silent Spring* van Rachel Carson (Copyright © 1962 door Rachel L. Carson) zijn herdrukt met toestemming van Frances Collin, Trustee, en Houghton Miffl in Harcourt. Citaten uit Silent Spring van Rachel Carson (Copyright © 1962 door Rachel L. Carson, vernieuwd in 1990 door Roger Christie) zijn herdrukt met toestemming van Houghton Miffl in Harcourt Publishing Company. Alle rechten voorbehouden.

Ik bedank ook Magnum Photos voor de toestemming om de foto van Rachel Carson door Erich Hartmann te reproduceren. Bijkomende foto's van E. M. K. Geiling, Kenneth DuBois en John Doull worden ter beschikking gesteld door het Special Collections Research Center van de bibliotheek van

de Universiteit van Chicago. Speciale dank gaat uit naar Christine Coburn voor het ter beschikking stellen van deze foto's en naar Daniel Meyer voor de toestemming om ze te publiceren.

Mijn huidige universiteit, Florida State University, is een zeer geschikte plek geweest om dit onderzoek te voltooien. **[xvi]** Ik ben in het bijzonder dankbaar aan mijn huidige en voormalige collega's, waaronder Neil Jumonville, Edward Gray, Jonathan Grant, Elna Green, Michael Ruse, Michael Creswell, Richard Mizelle, Joe Gabriel, Andrew Frank, Jennifer Koslow, Peter Garretson, Charles Upchurch, Ron Doel, Kristine Harper, Max Friedman en Will Hanley.

De afdeling Geschiedenis heeft financiële middelen beschikbaar gesteld voor reizen naar onderzoekslocaties en conferenties. Het Office of Sponsored Research van de FSU heeft mij drie genereuze beurzen toegekend voor reizen, onderzoek en schrijven, waaronder de Developing Scholar's Award.

Een beurs voor wetenschappelijk werk op het gebied van de biogeneeskunde (#1G13LM009606) van de National Library of Medicine van de National Institutes of Health zorgde ervoor dat ik mijn onderwijsverplichtingen kon neerleggen om mijn onderzoek en schrijfwerk te voltooien. Dankzij deze beurs kon ik ook een sabbatical van een jaar opnemen bij FSU. Een klein leger van afgestudeerde studenten heeft op tal van manieren bijgedragen aan het onderzoek en de redactie van dit boek als lezers en onderzoeksassistenten: Michael Bonura, Gary DeSantis, Elizabeth Dobson, Abraham Gibson, Samantha Muka, Darryl Myers, Samiparna Saman-

ta, Harvey Whitney en Chris Wilhelm.

Het publiek van een breed scala aan conferenties en workshops heeft gereageerd op presentaties die op dit onderzoek zijn gebaseerd. Het gaat onder meer om de American Society for Environmental History, de History of Science Society, het Rachel Carson Center in München, Duitsland, Cermes3—INSERM/CNRS, RiTME—INRA met steun van het Franse nationale onderzoeksprogramma voor hormoonontregelaars, de Agricultural History Society, de afdeling Biologie van de Washington University, het Lyman Briggs College van de Michigan State University en het College of Life Sciences van de University of Missouri.

Gesprekken met talrijke autoriteiten, die te veel zijn om op te noemen, hebben mijn denken over pesticiden en toxicologie en over *Silent Spring* gevormd. Hier volgt een gedeeltelijke lijst: Roland Clement, John Doull, Linda Lear, Mark Lytle, Michelle Mart, Gary Mormino en Richard Pough. Talrijke erudiete wetenschappers hebben versies van het manuscript of delen daarvan gelezen. Ik ben zeer dankbaar voor de gedetailleerde opmerkingen van Mark Barrow, Mark Borello, David Hecht, Frederic Holmes, Dan Kevles, Nancy Langston, Michael Ruse, John Wargo en Judith en Dan Davis, evenals anonieme recensenten.

Ik wil graag opmerken dat eventuele resterende fouten in feiten of beoordelingen uitsluitend voor mijn rekening komen.

Bij *Yale University Press* bedank ik Jean Thomson Black, Samantha Ostrowski en Eliza Childs. [xvii] Familie en

vrienden hebben me op talloze manieren gesteund. Nogmaals, ik ben mijn zus en broers en hun gezinnen dankbaar.

De aanstaande geboorte van mijn zoon Spenser Lake Davis gaf me de impuls om het eerste concept af te ronden, en in wat een oogwenk lijkt, kan ik het boek al in detail met hem bespreken. Spenser bedacht ook de meest alliteratieve titel.

Woorden kunnen mijn dankbaarheid jegens mijn ouders niet uitdrukken. De jeugdherinneringen van mijn vader geven beter dan welke andere bron ook het wonder van DDT weer voor miljoenen Amerikaanse boeren, en mijn moeder deelde haar liefde voor milieuliteratuur. Mijn ouders hebben mijn passie voor vogels en het milieu altijd gesteund en gedeeld. Ik koester onze gezamenlijke herinneringen aan vele lentemorgen op zoek naar zangvogels en andere trekvogels. Op naar de volgende lente, mam, pap en Spenser!

GEBRUIKTE AFKORTINGEN

AEC Atomic Energy Commission (AEC)
AMAAmerican Medical Association
AOAC Association of Offi cial Agricultural Chemists
BEPQ Bureau of Entomology and Plant Quarantine
BHC benzene hexachloride
CMR Committee on Medical Research
DDT dichloro- diphenyl- trichloroethane
DFP diisopropyl fluorophosphate
EPA Environmental Protection Agency
FDA Food and Drug Administration
FEPCA Federal Environmental Pesticide Control Act
FFDCA Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
FIFRA Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act
FWS United States Fish and Wildlife Ser vice
HETP hexaethyl tetraphosphate
HEW Department of Health, Education, and Welfare
LD_{50} Lethal Dose 50 / Median Lethal Dose
mg/kg milligrams/kilogram
µg/kg micrograms/kilogram
NDRC National Defense Research Committee
NIH National Institutes of Health
OMPA or
Pestox III octamethyl pyrophosphoramide
OSRD Offi ce of Scientifi c Research and Development
PFDA Pure Food and Drug Act
PHS United States Public Health Ser vice
ppb parts per billion
ppm parts per million
PSAC President's Scientifi c Advisory Committee

TOCP triorthocresyl phosphate
Tox Lab University of Chicago Toxicity Laboratory
USDA United States Department of Agriculture

[001]

HOOFDSTUK – 1

TOXICOLOGIE KOMT OP IN VOLKSGEZONDHEIDSCRISES

In 1893 kondigde de stad Chicago aan de wereld aan dat het een belangrijke metropool was geworden dankzij de Columbian Exposition. In datzelfde jaar stuurde het Britse medische tijdschrift *Lancet* een volksgezondheidsarts naar Chicago om verslag uit te brengen over de toestand van de veemarkten, die qua omvang en productiviteit tot de grootste ter wereld behoorden. In de veemarkten van Chicago werden slachthuizen industriële vleesfabrieken waar duizenden stuks vee werden verwerkt tot vleesproducten die via gekoelde treinwagons door de Verenigde Staten werden vervoerd en over de hele wereld werden verscheept. Met de industrialisering van de vleesproductie ontstond een spectaculaire vraag, en de verpakkingsbedrijven in Chicago verfijnden de vleesproductie tot de essentie van efficiëntie. Niets telde meer dan een hogere productiviteit en meer winst. Veiligheidsmaatregelen werden genegeerd, waardoor zowel werknemers als consumenten in gevaar kwamen.[Q1] Technische rapporten konden geen bezorgdheid wekken, maar toen Upton Sinclair in februari 1906 *The Jungle* publiceerde, trokken de omstandigheden in de veemarkten van Chicago de aandacht van wetgevers en zelfs de president reageerde. Na bijna twee decennia in de vorm van verschillende wets-

voorstellen te hebben gesluierd, werd de Pure Food and Drug Act (PFDA) uiteindelijk in juni 1906 aangenomen. De PFDA was in de eerste plaats gericht op productetikettering en verbood het vervoer van illegale voedingsmiddelen en geneesmiddelen tussen staten.

De industriële efficiëntieprincipes die de vleesverwerkingsbedrijven in Chicago hadden ingevoerd, breidden zich ook uit naar andere aspecten van de landbouw. Nieuwe technologieën maakten de uitbreiding van monocultuur mogelijk als de meest geprefereerde en winstgevende methode, ware het niet dat er een dreiging van insectenplagen was. **[002]** *Paris green* en later *loodarsenaat* boden een technologische oplossing voor dit probleem. Adelynne Whitaker, historica op het gebied van pesticidenwetgeving, stelde dat landbouwchemici en entomologen in het begin van de twintigste eeuw zich vooral bezighielden met “de economische aspecten van vervalste en ineffectieve insecticiden”, maar dat “de wetenschappers zich wel degelijk bewust waren van de gevolgen van hun werk voor de volksgezondheid”.[Q2] Net zoals de vleesverwerkers in Chicago een onverzadigbare vraag naar hun goedkope vleesproducten ontdekten, ontdekten boeren een vrijwel onbeperkte vraag naar hun producten. In beide gevallen leidde de industrialisering van de productie tot een voorheen onvoorstelbare productiviteit. Naarmate de productie zich concentreerde in Chicago en verder naar het westen, raakten Amerikanen steeds meer verwijderd van de bronnen van hun voedsel. De PFDA en de Insecticide Act van 1910 stelden de Amerikanen gerust dat ze ondanks deze vervreemding nog steeds konden rekenen op een veilige en

gezonde voedselvoorziening. In de daaropvolgende drie decennia werd het fundament van deze veronderstellingen aan het wankelen gebracht toen Amerikanen ontdekten dat hun gezondheid en welzijn werden bedreigd door pesticiden en vervalste medicijnen. Toch was er een nationale tragedie nodig om de Amerikaanse consumenten en regelgevers uit hun zelfgenoegzaamheid te schudden.

Het lijdt geen twijfel dat de PFDA een keerpunt vormde in de geschiedenis van de regelgeving in de Verenigde Staten. Toch erkenden wetgevers dat de wet compromissen bevatte die de Amerikaanse volksgezondheid kwetsbaar maakten voor bedrog en wanpraktijken van bedrijven. In de jaren dertig riep de president het Congres op om de wetgeving inzake voedsel en geneesmiddelen te herzien en een wet op te stellen met meer bevoegdheden om de Amerikanen te beschermen. Terwijl het Huis van Afgevaardigden en de Senaat debatteerden over gezondheidswetgeving, brachten verschillende crises de beperkingen van de wet van 1906 aan het licht, met name het onvermogen om misbruik dat tot letsel en zelfs de dood leidde, te vervolgen. Naast wetgevers nam een nieuwe generatie consumentenactivisten de zaak op zich en schreef boeken en artikelen om Amerikanen te wijzen op de tekortkomingen van de bestaande wetgeving en de flagrante schendingen die hen aan aanzienlijke risico's blootstelden. Een van de vele voorbeelden die niet tot regelgeving hebben geleid, was de zaak van de Jamaicaanse gemberverlamming (“ginger jake”), waarbij duizenden mensen werden vergiftigd nadat ze tijdens de drooglegging onbewust een zeer giftig alternatief voor alcohol hadden ge-

dronken. Ook de residuen van arseen en lood in fruit konden consumenten en wetgevers niet tot actie aanzetten. **[003]** Zowel gemberjake als pesticidenresiduen kregen veel aandacht in de media (en in boeken en artikelen van consumentenbelangenbehartigers), maar pas na de tragedie met Elixir Sulfanilamide, waarbij 93 mensen stierven na inname van een besmet medicijn, keurden wetgevers de Federal Food, Drug, and Cosmetic Act van 1938 (FFDCA) goed, waarmee de wet van 1906 werd herzien.

De tragedie rond Elixir Sulfanilamide, soortgelijke incidenten en de wetgeving die daarop volgde, gaven de toxicologie nieuwe normen en de wetgeving op het gebied van voedsel en geneesmiddelen meer invloed.[Q3] Bovendien begonnen verschillende wetenschappers en regelgevers hun lange carrière met het onderzoek naar Elixir Sulfanilamide. Door hun werk aan Elixir Sulfanilamide leerden zij belangrijke lessen en ontwikkelden zij nieuwe benaderingen van de toxicologie die zij gedurende hun hele carrière bij de overheid, in de industrie en aan onderzoeksuniversiteiten zouden blijven toepassen op geneesmiddelen en andere nieuwe chemische stoffen, zoals insecticiden. Dergelijke gevallen hadden ook invloed op de populaire perceptie van risico's in Amerika. Naast de verwachting dat de overheid veiligheidsnormen voor geneesmiddelen zou vaststellen, raakten Amerikanen gewend aan het gebruik van krachtige chemicaliën in de geneeskunde als therapie. Op dezelfde manier versnelden nieuwe technologieën, waaronder chemische insecticiden, de industrialisering van de landbouw in Amerika tijdens de eerste decennia van de twintigste eeuw.

De omvang van de vleesverwerking leidde tot intensivering van de productie, maar vlees was niet het enige landbouwproduct dat in de tweede helft van de negentiende eeuw werd geïndustrialiseerd. De agrarische revolutie bracht nieuwe technologieën met zich mee, zoals stalen ploegen, zaaimachines, cultivatoren en maaimachines, waardoor er veel minder arbeidskrachten nodig waren. Bovendien zorgden methoden van vruchtwisseling en het gebruik van kunstmest voor een aanzienlijke verhoging van de opbrengst van veel gewassen. Door mechanisatie en bemesting konden gevestigde boeren uitgebreide monoculturen aanleggen. Succesvolle oogsten konden spectaculair winstgevend zijn. Monoculturen maakten gewassen echter zeer kwetsbaar voor insectenplagen, die ambitieuze boeren snel failliet konden doen gaan. Historicus James Whorton plaatste deze landbouwontwikkelingen in hun context: “Het gunstige insectenmilieu dat door monocultuur werd gecreëerd, werd in Amerika nog versterkt door de westwaartse expansie. De verwezenlijking van Manifest Destiny bracht niet alleen een enorme toename van het areaal landbouwgrond met zich mee, maar ook de noodzakelijke ontbossing van veel gebieden, waardoor vaak de natuurlijke vijanden van insecten werden vernietigd en de insecten zelf gedwongen werden zich te richten op een binnenlandse voedselvoorziening.”[Q4]

[004] Zelfs de nieuwe technologieën, zoals spoorwegen en trans-Atlantische schepen, die een daarmee samenhangende revolutie in het transport mogelijk maakten, droegen bij aan het probleem van insectenplagen door de boosdoeners door het hele land te verspreiden.

Boeren waren wanhopig op zoek naar effectieve middelen om insectenplagen te bestrijden. Economische entomologen, die hoopten te ontsnappen aan het ongunstige stereotype van ondoeltreffende, afstandelijke wetenschappers die zich bezighielden met enkele van de kleinste en meest onbeduidende leden van het dierenrijk, gaven gehoor aan de hoop van de boeren. Bijzonder veelbelovend was een insecticide dat werd gewonnen uit de pyrethrumbloem, een chrysant. Door de meeldraden van de bloemen te drogen en te vermalen ontstond een krachtig insecticide. *Pyrethrum*, zoals het insecticide bekend werd, was onbetaalbaar omdat boeren in de Kaukasus hun monopolie op de plant beschermden.[Q5]

Economische entomologen gingen op zoek naar een synthetisch insecticide dat even effectief was als pyrethrum. In 1867 kregen boeren het antwoord op hun gebeden in de vorm van *Paris green*, een koperacetoarseniet. Sommige journalisten waarschuwden tegen het gebruik van arseen in de landbouw, maar boeren namen Parijsgroen al snel in gebruik om allerlei insectenplagen te bestrijden. In de vijf jaar na de introductie werd Parijsgroen “de eerste bondgenoot wanneer een plaag met de dood moest worden bestreden”.[Q6] Parijsgroen was populair bij boeren omdat het goedkoop was en effectief tegen allerlei insecten. Het wonderbaarlijke insecticide kreeg echter concurrentie toen een astronoom van Harvard met interesse in zijdeproductie de gypsy moth importeerde, die in 1869 uitbrak. De rupsen van deze motten kaalvraten al snel de bomen rond Medford, Massachusetts, en de motten verspreidden zich over New England. Er werden heroïsche pogingen ondernomen om de rupsen te

bestrijden, onder meer door ze in brand te steken met kerosine. In 1890 vormden de rupsen van de gypsy moth een bedreiging voor boomgaarden en bossen in heel New England.[Q7] Verrassend genoeg bleek Paris Green niet effectief tegen de resistente rupsen. In 1892 introduceerde F. C. Moulton, een chemicus van de Gypsy Moth Commission, de oplossing in de vorm van *loodarseen*. De effectiviteit ervan woog op tegen de kosten en als bijkomend voordeel was het minder schadelijk voor het gebladerte waarop het werd gespoten. Aan het begin van de eeuw – 1900 – was loodarseen het favoriete insecticide geworden, een positie die het zou blijven innemen tot de introductie van DDT na de Tweede Wereldoorlog. **[005]** Ondanks de verspreiding van Parijse groene en loodarseen, bleef de regulering van pesticiden achter tot de goedkeuring van de PFDA in 1906 en, nog belangrijker, de Insecticide Act van 1910.

Toen de PFDA in 1906 etiketteringsnormen voor geneesmiddelen en levensmiddelen in de VS vaststelde, begonnen de vooruitzichten voor vergelijkbare normen voor insecticiden (en fungiciden) veelbelovend te worden. E. Dwight Sanderson meldde dat een van de grootste insecticidenfabrikanten van het land ermee instemde om een analyse van zijn producten op alle etiketten te vermelden. Als directeur en entomoloog van het New Hampshire Experiment Station en hoofd van de Standing Committee on Proprietary Insecticides van de Association of Economic Entomologists interpreteerde Sanderson de overeenkomst als een veelbelovend teken dat de insecticidenindustrie zijn voorstel voor nationale etiketteringswetgeving voor insecticiden en fungiciden zou

steunen. voor nationale wetgeving inzake etikettering van insecticiden en fungiciden.[Q8] Harvey Wiley, directeur van het Bureau of Chemistry en fervent voorstander van regulering van voedingsmiddelen en geneesmiddelen, moedigde Sanderson aan om bij het Congres te lobbyen voor dergelijke wetgeving om drie redenen: de PFDA gold niet voor insecticiden, een wijziging van de PFDA was niet haalbaar en etikettering van insecticiden was van cruciaal belang. In vergelijking met het moeizame traject van de voedsel- en geneesmiddelenwet verliep de goedkeuring van de insecticidenwet sneller en directer. De goedkeuring van de Insecticide Act in april 1910 bevestigde Sandersons indruk dat de insecticidenindustrie klaar was voor regulering. Historicus Adelynne Whitaker stelde dat de snelle goedkeuring van de Insecticide Act te danken was aan de acceptatie door de industrie, maar dat de producenten van insecticiden met eigen ogen hadden gezien hoe de voedsel- en geneesmiddelenwet verantwoordelijke en betrouwbare producenten van voedsel en geneesmiddelen ten goede kwam, terwijl producenten van vervalste producten uit de markt werden gedrukt.[Q9]

De PFDA stelde etiketteringsnormen vast voor voedingsmiddelen en geneesmiddelen, en de Insecticidenwet van 1910 stelde soortgelijke normen vast voor insecticiden. De productie en verkoop van vervalste en verkeerd geëtiketteerde insecticiden en fungiciden in het interstatelijk handelsverkeer werd illegaal onder de insecticidenwet. Deze wet codificeerde wettelijke normen voor insecticiden in het algemeen en specifiek voor de twee insecticiden die het meest werden gebruikt in de Verenigde Staten: loodarsenaat en Pa-

rijsgroen. De regelgevers verwachtten dat specifieke normen de handhavingsproblemen zouden verminderen, die voor het USDA moeilijkheden hadden opgeleverd.[Q10] De handhaving van de federale Insecticidenwet kwam terecht bij de Insecticide and Fungicide Board binnen het Bureau of Chemistry. **[006]** In het begin van de geschiedenis van de wet merkte bijna niemand het potentiële belangenconflict op, maar tegen het midden van de jaren twintig kreeg de dubbele rol van het USDA als beschermer van zowel boeren als consumenten kritiek, vooral toen het probleem van residuen van bestrijdingsmiddelen op groenten en fruit een punt van zorg werd voor de regelgevende instanties.[Q11] Het inzicht in de risico's van verontreiniging door zware metalen, zoals lood en arseen, was grotendeels te danken aan het baanbrekende werk van een paar onderzoekers die de nieuwe studie van industriële hygiëne opzetten.

De geschiedenis van de industriële hygiëne (later arbeidsgeneeskunde) heeft veel te danken aan het baanbrekende onderzoek van de sociale medicus Christopher Sellers.[Q12] Andere historici hebben belangrijke bijdragen geleverd met betrekking tot specifieke toxines, ziekten en bedrijven.[Q13] Over het algemeen liep de VS achter op Groot-Brittannië en Duitsland in de ontwikkeling van de industriële hygiëne. Sellers schreef deze achterstand toe aan verschillende factoren, waaronder de ambiguïteit van de onbepaalde symptomatologie van industriële ziekten, het late optreden van ziekten, een arbeiderscultuur die stoïcisme en persoonlijke standvastigheid voorschreef in het licht van de gevaren op de werkplek, het hoge personeelsverloop, angst en wantrou-

wen ten opzichte van bedrijfsartsen en de orthodoxe geneeskunde in het algemeen, financiële belemmeringen voor medische zorg en een algemeen gebrek aan kennis over industriële ziekten (versterkt door de toenemende beroepspecialisatie).[Q14] In Groot-Brittannië en Duitsland begonnen pioniers in academische of overheidsfuncties aan het einde van de negentiende eeuw beroepsziekten te bestuderen. Bijzonder vermeldenswaardig waren de inspanningen van Karl Lehmann als directeur van het Hygiënisch Instituut in Würzburg. Lehmann begon met onderzoek naar de effecten van gassen en dampen op katten.[Q15]

In de VS kreeg systematisch onderzoek naar beroepsziekten vorm in de studies van Alice Hamilton naar de arbeidsomstandigheden in fabrieken in Illinois, waarmee zij in 1910 begon. Hamilton (1869-1970) documenteerde nauwkeurig de gevaren van verschillende beroepen, met name in de loodindustrie. Opmerkelijk genoeg vertrouwde ze, zonder specifieke bevoegdheid, op de goede wil van loodbedrijven om haar toe te staan werknemers te onderzoeken en hun ziekten en de oorzaken daarvan vast te stellen. Na onderzoek bij verschillende bedrijven kon Hamilton de loodvergiftigingspercentages onder hun werknemers vergelijken. Deze vergelijking leidde tot informele concurrentie tussen bedrijven, die probeerden hun ziektecijfers onder die van hun rivalen te brengen. Hamilton uitte later gemengde gevoelens over het effect van deze concurrentie en hoopte dat de bedrijven zouden streven naar morele superioriteit in plaats van een gunstige kosten-batenverhouding.[Q16]

[007] Hamiltons onderzoek documenteerde de effecten van

loodvergiftiging, maar het was aan andere onderzoekers om de routes van de toxische aantasting vast te stellen. In 1921 startten verschillende onderzoekers van de Harvard Medical School, waar Hamilton als professor was aangesteld, wat bekend zou worden als de 'loodstudie'. Cecil Drinker en Joseph Aub, de Harvard-docenten die de loodstudie leidden, wilden een wetenschappelijk onderbouwd onderzoek naar beroepsziekten opzetten. Beiden wilden hun werk onderscheiden van de maatschappelijk geëngageerde inspanningen van Hamilton. Hoewel David Edsall, Drinker en Hamilton met de loodproducerende bedrijven onderhandelden over 'volledige wetenschappelijke vrijheid', vergat Aub nooit zijn verplichtingen jegens de bedrijven die hij bestudeerde, zelfs niet toen hij een klinisch en wetenschappelijk onderzoeksprogramma ontwikkelde. In een cruciale vroege stap schakelde Aub een chemicus in, Lawrence Fairhall, om een betrouwbaardere methode te ontwikkelen voor het analyseren van minuscule hoeveelheden lood in biologisch materiaal. Naast de chemicus zou Aub al snel een patholoog en fysiologen bij het loodonderzoek betrekken, waarmee hij vooruitliep op de geest van interdisciplinaire samenwerking die kenmerkend was voor de toxicologie. Bovendien plaatste het loodonderzoek volgens Sellers de toxicologische benadering in het middelpunt van het onderzoek naar beroepsziekten.[Q17] Het onderzoek van Harvard was ook op andere belangrijke manieren bepalend voor de toxicologische benadering van het onderzoek naar beroepsziekten. De kwantitatieve analysemethode van Fairhall bood een uniforme basis voor het vergelijken van loodconcentraties bij werknemers met de concentraties in hun omgeving. Onder-

zoekers konden loodconcentraties binnen fabrieken en tussen industrieën vergelijken. Met de ontwikkeling van nauwkeurige technieken voor het analyseren van andere chemische gevaren konden risico's op één kwantitatieve schaal worden geplaatst, doorgaans in dezelfde eenheden (milligram per tien kubieke meter). Aub en de onderzoekers van Harvard namen ook laboratoriumexperimenten op in het loodonderzoek. Deze experimenten, waarbij zowel mensen (vrijwilligers) als dieren werden gebruikt, stelden de onderzoekers in staat om specifieke oorzaken en gevolgen op de werkplek te isoleren. Door dergelijke experimenten werd het onderzoek verplaatst van de werkplek naar laboratoria, waar onderzoekers de gevaarlijkere effecten van lood en andere giftige stoffen op katten of konijnen konden bestuderen, inclusief pathologisch onderzoek, wat ondenkbaar was voor mensen, zelfs vrijwilligers. Tot slot, zelfs toen Aub en de andere onderzoekers van de Harvard-loodstudie de locatie van het onderzoek verlegden van de werkplek naar het laboratorium, onderhielden ze nauwe banden met managers en artsen bij enkele van de grootste bedrijven in de VS. Sellers stelde enigszins ironisch dat het onafhankelijke verloop van hun onderzoek afhankelijk was van voortdurende steun van het bedrijfsleven.[Q18]

[008] Een van de eerste bedrijven die een eigen toxicologisch laboratorium ontwikkelde, was toevallig het grootste chemiebedrijf van de VS: DuPont. Wilhelm C. Hueper (1894-1978) lobbyde voor wat later het Haskell Laboratory bij DuPont zou worden. Hueper leverde tijdens zijn lange carrière vele belangrijke bijdragen aan het onderzoek naar

carcinogeniteit op het werk en in het milieu.[Q19] Na zijn medische opleiding in Duitsland emigreerde Hueper naar de Verenigde Staten, waar hij verschillende functies bekleedde in de academische wereld, het bedrijfsleven en de overheid. Als hoofdpatholoog van het Cancer Research Laboratory van de Universiteit van Pennsylvania en directeur pathologie van het American Oncologic Hospital vroeg hij om een bezoek te mogen brengen aan de DuPont Dye Works in Deepwater, New Jersey. In de fabriek ontdekte hij dat er aromatische amines werden gebruikt waarvan hij op basis van zijn ervaring in Duitse fabrieken wist dat ze blaaskanker veroorzaakten. Via zijn contacten bracht Hueper Irénée du Pont, vicevoorzitter van de raad van bestuur, op de hoogte van dit potentiële gevaar en adviseerde hij DuPont een eigen biologisch laboratorium op te richten om toxiciteitsonderzoek te doen. Intern pleitte George Gehrmann voor een nieuw laboratorium, en op 22 januari 1935 opende het Haskell Laboratory van DuPont zijn deuren onder leiding van Wolfgang F. von Oettingen. Hueper trad in dienst bij Haskell nadat de Universiteit van Pennsylvania in het voorjaar van 1934 zijn contract niet wilde verlengen. Dow en Union Carbide richtten in hetzelfde jaar soortgelijke laboratoria op.[Q20]

Oettingen stelde als eerste prioriteit vast te stellen hoe blaastumoren ontstaan. Eind 1935 hadden zeventig werknemers van DuPont blaastumoren ontwikkeld en Hueper en zijn collega's Frank Wiley en Humphrey D. Wolfe startten een langdurig experimenteel onderzoek met honden die chemicaliën kregen toegediend, waaronder beta-naftylamine

("beta"). Na drie jaar ontwikkelden de honden die beta hadden gekregen tumoren, terwijl de honden die de andere chemicaliën hadden gekregen tumorvrij bleven. Hueper en zijn collega's publiceerden hun bevindingen, tot groot ongenoegen van de raad van bestuur van DuPont, die Hueper en andere wetenschappers van Haskell al snel verbood hun resultaten te publiceren. In drie productieve jaren voerde Hueper dierproeven uit met een reeks producten van DuPont, waaronder zaadverdelgers, koolstofdisulfide, ethyleenglycol en aanverwante oplosmiddelen, koelgassen zoals freon en tefloncoatings voor keukengerei, maar het management van DuPont ontsloeg hem in november 1937 en verbood hem zijn onderzoek bij Haskell te publiceren. **[009]** Hueper weigerde zich aan de eis van DuPont te houden. Historicus Robert Proctor heeft betoogd dat DuPont Hueper als gevolg van zijn weigering de rest van zijn carrière heeft achtervolgd en hem zelfs met een rechtszaak heeft gedreigd toen hij werd uitgenodigd om te spreken voor de International Union against Cancer.[Q21]

Desondanks begon Hueper in 1938 aan zijn magnum opus en publiceerde hij in 1942 zijn gezaghebbende werk *Occupational Tumors and Allied Diseases*. Hoewel Hueper erkende dat acute vergiftigingen een aanzienlijk probleem vormden op de werkplek, stelde hij dat langdurige chronische effecten, zoals kanker, veel belangrijker waren. Maar aangezien chronische effecten vaak pas maanden of jaren na blootstelling optraden, hielden artsen mogelijk geen rekening met de specifieke oorzaak van een bepaalde aandoening. Bovendien suggereerde Hueper dat de meeste beroeps-

gerelateerde kankers te voorkomen waren met de juiste procedures om werknemers te beschermen, maar hij betwijfelde of de samenleving de nodige voorzorgsmaatregelen zou accepteren om kanker op de werkplek te voorkomen.[Q22] Toch bleken de steun en deelname van Amerikaanse bedrijven van cruciaal belang voor de ontwikkeling van de toxicologie en, zoals Sellers heeft aangetoond, de toxicologische benadering van de arbeidsgeneeskunde. Ondanks deze ontwikkelingen in bedrijven vonden regelgevers en consumentenbelangenbehartigers de recente wetgeving ontoereikend.

Ondanks de algemene tevredenheid over de goedkeuring van de voedsel- en geneesmiddelenwet van 1906 en de insecticidenwet van 1910, en ondanks de vooruitgang in de toxicologie als gevolg van onderzoek op het gebied van industriële hygiëne, werden regelgevers al snel geconfronteerd met de beperkingen van de wetgeving. In 1933 trokken verschillende groepen de doeltreffendheid van de wetten in twijfel. Als hoofd van de Food and Drug Administration worstelde Walter Campbell met de wet, vooral omdat het vaak aan hem was om de tekortkomingen ervan uit te leggen. In één geval stuurde de adjunct-secretaris van Landbouw, Rexford Tugwell, een routinebrief over sproeiresiduen terug met de vraag waarom de FDA het gebruik van loodarsenaat niet verbood als het een gif was. Jaren later schreef Campbells assistent, Paul Dunbar, over dit moment: “Het effect op ons allemaal na deze lange jaren van een eenzame strijd tegen residuen van bestrijdingsmiddelen was als een klap in het gezicht.”[Q23] Niemand was er meer van overtuigd dat de FDA op basis van de wet van 1906 loodarseen

niet kon verbieden dan haar hoofd. Regelgevers konden cosmetica, gepatenteerde geneesmiddelen, vervalsing van voedsel en zelfs valse reclame niet adequaat aanpakken op basis van de bepalingen van de huidige wet.[Q24]

[010] In de jaren dertig kwam een nieuwe generatie consumentenbelangenbehartigers op, die scherpe kritiek uitte op de ontoereikendheid van de federale voedsel- en geneesmiddelenwetgeving. In 1933 schreven Arthur Kallet en F. J. Schlink, beiden werkzaam bij Consumers' Research, Inc., het boek *100.000.000 Guinea Pigs: Dangers in Everyday Foods, Drugs, and Cosmetics*, – **zie Ned-A5-14-boek –** dat een brede aanklacht vormde tegen de tekortkomingen in het bestaande beleid. De titel suggereerde dat producenten van voedingsmiddelen, geneesmiddelen en cosmetica 100 miljoen Amerikanen als proefkonijnen behandelden door hen bloot te stellen aan onbekende en niet-erkende risico's. Kallet en Schlink haalden talrijke gevallen aan die de FDA niet kon (of wilde) vervolgen, variërend van voedselresten tot receptgeneesmiddelen en cosmetica, om nog maar te zwijgen van gevallen van misleidende reclame. Ze verdeelden hun kritiek tussen de wet van 1906 en de bedrijven die de geest (zo niet de letter) van de wet aan hun laars lapten. Ze schreven:

"*Onder het mom van zwakke en ineffectieve wetten op het gebied van voedsel en geneesmiddelen hebben de voedings- en geneesmiddelenindustrieën ons systematisch gebombardeerd met leugens over de zuiverheid, gezondheid en veiligheid van hun producten, terwijl ze winst maakten door op ons te experimenteren met gifstoffen, irriterende stoffen, schadelijke chemische conser-*

veermiddelen en gevaarlijke geneesmiddelen."[Q25]

Het boek *100.000.000 Guinea Pigs* werd een voorbeeld voor andere consumentenbelangenbehartigers, onder wie Ruth deForest Lamb, die in 1936 *American Chamber of Horrors: The Truth about Food and Drugs* publiceerde. Lamb verhoogde de bezorgdheid en richtte zich met name op Amerikaanse huisvrouwen en hun gezinnen. In het eerste hoofdstuk, "Why Doesn't the Government Do Something about It?" (Waarom doet de regering hier niets aan?), trok Lamb meteen de aandacht van haar lezers met de openingszin: "Er is u verteld dat u elke keer dat u in een appel bijt of uw tanden poetst, uw leven in uw mond neemt. Al uw voedsel is schadelijk en uw medicijnen en cosmetica zitten vol gifstoffen. De verdovingsmiddel ether is altijd vervalst en het moederkoren waarop artsen vertrouwen om bloedingen bij bevallingen te stoppen, is onwerkzaam – tenzij het natuurlijk uit Spanje komt."[Q26] Zo beweerde ze dat Amerikaanse consumenten ernstige gevaren liepen door harteloze misstanden van de bedrijven die voedingsmiddelen, medicijnen en cosmetica produceerden. Residuen van pesticiden op fruit behoorden tot de grootste zorgen van wetenschappers en voorstanders.

Zoals we hebben gezien, kwamen chemische insecticiden zoals loodarsenaat en Parijsgroen in de negentiende eeuw op grote schaal voor. Het gebruik van deze zware metalen insecticiden nam in de eerste drie decennia van de twintigste eeuw dramatisch toe (**tabel 1**). **[011]** Het gebruik van arseennat in de landbouw verviervoudigde in de periode 1919-1929. Arseennat was aantrekkelijk voor boeren omdat het

een breed spectrum aan insecten bestreek, dat wil zeggen dat het zeer effectief was tegen een groot aantal verschillende insecten.

Tabel 1 Gebruik van insecticiden (geschat) in de VS, in ponden, 1919, 1923 en 1929

	1919	1923	1929
Loodarsenaat	11.500.000	11.000.000	29.000.000
Calciumarsenaat	3.000.000	31.000.000	29.000.000
Parijsgroen		3. 000.000	
Totaal gebruik van insecticiden	14.500.000	45.000.000	58.000.000

Bron: C. N. Myers, Binford Throne, Florence Gustafson en Jerome Kingsbury, 'Significance and Danger of Spray Residue', Industrial and Engineering Chemistry (juni 1933): 624.

In *Before Silent Spring* -1975- analyseerde Wharton de toxicologische studies naar residuen van insecticiden die tussen 1900 en 1920 waren uitgevoerd. Entomologen bevonden zich in een spagaat tussen de noodzaak om mensen tegen gifstoffen te beschermen en tegelijkertijd hen (en hun voedsel) tegen insecten te beschermen. De bedreiging door insecten kon nauwkeurig in financiële termen worden uitgedrukt, maar de taal van de toxicologie miste het gevoel van urgentie en precisie. Whorton concludeerde dan ook: "De onbalans tussen deze tegengestelde overwegingen deed entomologen gemakkelijk tot optimistische conclusies neigen, en residuen van sproeimiddelen werden over het algemeen afgedaan als aanzienlijk minder gevaarlijk dan ze in werke-

lijkheid waren."[Q27] Engelse regelgevers waren veel agressiever geweest in het beperken van de blootstelling aan arseenresiduen en hadden arseen in 1903 beperkt tot 1/100 van een grain per pond (gelijk aan 1,43 mg/kg)[Q28] op fruit in 1903, als directe reactie op de bevindingen van een koninklijke commissie inzake arseenvergiftiging, die werd geleid door Lord Kelvin.[Q29] Amerikaanse regelgevers negeerden deze norm tot 1925, toen de Engelsen dreigden de invoer van Amerikaans fruit te verbieden. In 1927 beperkte de FDA het arseentrioxide in appels bestemd voor de export tot 1/100 van een grain per pond (de Britse norm van 1903), maar appels voor binnenlands gebruik mochten twee keer zoveel arseen per pond bevatten.[Q30]

In 1933 presenteerden C. N. Myers, een fysioloog, en Binford Throne, een clinicus, gezamenlijk de resultaten van een meerjarig onderzoek naar de risico's van spuitresiduen op de vijfentachtigste bijeenkomst van de American Chemical Society. **[012]** De onderzoekers erkenden de aanzienlijke kosten van internationale wetgeving ter regulering van residuen van bestrijdingsmiddelen, maar vroegen zich af wat de kosten in termen van mensenlevens en gezondheid zouden zijn. Eerdere studies hadden de arseenresiduen op fruit gekwantificeerd van 0,08 tot 0,77 mg per appel en concludeerden: "Geen enkel stuk fruit bevatte voldoende loodarsenaat om dodelijke vergiftiging te veroorzaken bij consumptie van één stuk." Maar een dergelijke uitspraak over acute toxiciteit (met de dood tot gevolg) ging net als latere opmerkingen, bijvoorbeeld "Het is niet duidelijk of langdurige dagelijkse consumptie van fruit met relatief kleine residuen scha-

delijke effecten kan hebben", volledig voorbij aan het probleem van *chronische toxiciteit*.[Q31] Hoewel er gevallen van acute vergiftiging waren waarbij slachtoffers binnen enkele dagen na consumptie van besmet fruit of groenten overleden, werkten Myers en zijn medewerkers aan een scherper beeld van de risico's die verbonden zijn aan het toegenomen gebruik van arseen in verschillende producten, waaronder glucose, medicijnen, lotions, tabak, voedingsmiddelen, fruit, groenten, larviciden en vooral insecticiden. De risico's omvatten eczeem, keratose, perifere neuritis, gezichtsstoornissen en neurologische symptomen. Naast de risico's voor de mens wees Myers op de vernietiging van grote aantallen bijen en vogels als direct gevolg van het sproeien met loodarsenaat.[Q32]

In *100.000.000 proefkonijnen* hekelden Kallet en Schlink de residuen van sproeimiddelen en veroordeelden zij de FDA voor haar kennelijke onverschilligheid ten aanzien van het probleem. De auteurs van Guinea Pigs haalden arseenvergiftigingen in de VS en Engeland aan en vroegen zich af waarom de VS zo traag waren met het invoeren van strengere normen voor arseenresiduen op fruit en groenten, ondanks lopend wetenschappelijk onderzoek en hoorzittingen in het Congres. Nog zorgwekkender waren echter de loodresiduen (bezorgdheid over blootstelling aan lood was de drijvende kracht achter de ontwikkeling van de arbeidsgeneeskunde, zie hieronder). De FDA erkende het aanzienlijke gevaar van lood en verbood groenten en fruit met loodresiduen op de markt. Er waren echter weinig aanwijzingen dat deze strenge norm werd gehandhaafd. Een onderzoeker testte appels

op lood- en arseenresiduen en ontdekte dat geen van de vijfenveertig monsters vrij was van een van beide chemicaliën. Nog verontrustender was dat sommige appels zestig keer zoveel lood bevatten als arseentrioxide.[Q33]

Deze trieste situatie brengt ons terug bij de frustratie van Walter Campbell, directeur van de FDA. **[013]** Toen de nieuwe adjunct-secretaris van Landbouw, Rexford Tugwell, hem vroeg waarom de FDA geen verbod had ingesteld op residuen van bestrijdingsmiddelen, antwoordde Campbell dat de toewijding van het ministerie aan de landbouwsector de FDA dwong een soepel beleid te voeren ten aanzien van telers. De verrassend ontvankelijke Tugwell was het met Campbell eens dat de voedsel- en geneesmiddelenwet van 1906 herzien moest worden en binnen enkele uren kreeg hij van de president toestemming voor een herziening van de wet.[Q34] Tugwell diende onmiddellijk een volledige herziening van de wet van 1906 in bij het Congres, maar vertegenwoordigers van de industrie veroordeelden het wetsvoorstel unaniem, met name een bepaling die geneesmiddelen aan een vergunning zou onderwerpen. Een conservatieve homeopathische arts, Royal S. Copeland, streefde echter naar een compromis dat zou leiden tot een wetsvoorstel dat kans maakte om door het Congres te worden aangenomen. Het compromisvoorstel werd aangenomen door de Senaat, maar bleef steken in een commissie van het Huis van Afgevaardigden.

Ondertussen was het gebruik van insecticiden in de Verenigde Staten in 1930 tot ongekende hoogten gestegen. Boeren sproeiden in 1929 bijna zestig miljoen pond (27.215.542,2

kg) van de twee populairste insecticiden (calciumarsenaat en loodarsenaat) op hun gewassen. Slechts zelden leidden residuen van de sproeimiddelen tot acute vergiftiging en sterfte, maar wetenschappers en artsen begonnen veelvoorkomende aandoeningen zoals eczeem en maagklachten in verband te brengen met chronische arseen- en loodvergiftiging. Internationale regelgeving voor residuen van sproeimiddelen op fruit geïmporteerd uit de Verenigde Staten leidde tot herziening en aanpassing van de normen, maar de niveaus bleven veel hoger voor fruit dat in de VS werd verkocht.[Q35] Zelfs de onthullingen van Kallet en Schlink leidden slechts tot relatief kleine protesten. De meeste Amerikanen bleven zelfgenoegzaam en gingen ervan uit dat de wet van 1906 hen beschermde tegen besmet voedsel en medicijnen, en boeren vertrouwden op de Insecticide Act van 1910 om insecticiden vrij van verontreinigingen te houden. Niettemin kregen de regelgevers in 1933 toestemming van de uitvoerende macht om de wet op zuiver voedsel te herzien. Tragisch genoeg kon een epidemie van vergiftigingen het wetgevingsproces niet versnellen.

Tijdens de drooglegging na de goedkeuring van het achttiende amendement zochten veel mensen naar alternatieven voor alcohol. Alcoholisch gemberextract was al sinds de negentiende eeuw verkrijgbaar als patentgeneesmiddel en vormde als zodanig een bron van ethanol die legaal op de markt kon worden gebracht. “Jamaica ginger” of “jake” was een vloeibaar gember-extract dat tijdens de drooglegging op grote schaal werd verkocht. De United States Pharmacopeia (USP), de officiële instantie die toezicht hield op gepaten-

teerde geneesmiddelen, probeerde het misbruik van Jamaica ginger tegen te gaan door te eisen dat het extract vijf gram gember per milliliter oplosmiddel, meestal ethanol, moest bevatten. **[014]** Maar deze samenstelling smaakte zo bitter dat consumenten het als ondrinkbaar afwezen. Apotheken en kraampjes langs de weg verkochten Jamaicaanse gember, meestal in flesjes van twee ounce, als remedie tegen allerlei kwalen. Door het hoge alcoholgehalte (tot 80 procent) konden consumenten een flesje van 56,7 gram jake kopen voor 35 cent en dit mengen met een frisdrank, waardoor een goedkope bedwelmende drank ontstond. USDA-agenten controleerden de producenten door monsters van jake te koken en de resterende vaste stoffen te wegen om na te gaan of ze voldeden aan de door de USP voorgeschreven verhoudingen. Jake-fabrikanten verlaagden de kosten door de duurdere gemberresten te vervangen door verschillende vervalsingsmiddelen, zoals ricinusolie, glycerine en melasse.[Q36]

Triorthocresylfosfaat of TOCP was voor sommige jake-producenten aantrekkelijk als additief omdat het, in tegenstelling tot andere verbindingen, niet verdampte bij analyse door USDA-agenten (waardoor de verhouding van vijf gram gember per milliliter oplosmiddel niet werd verstoord). Een onderzoeker noemde TOCP een van de meest stabiele esters die in de commerciële organische chemie worden gebruikt. Het werd in grote hoeveelheden onder verschillende handelsnamen gebruikt als vloeibare weekmaker en in lakken, leermiddelen en zelfs vliegtuigafwerkingen. De meeste fabrikanten gebruikten ricinusolie als vervalsingsmiddel om een smakelijk gemberextract te produceren dat de juiste ver-

houding van de belangrijkste ingrediënten behield. Maar Harry Gross, president en algemeen directeur van Hub Products Corporation, zocht naar alternatieven toen de prijs van ricinusolie aan het einde van de jaren twintig steeg. Gross raadpleegde een chemische groothandel in Boston voor suggesties voor andere stabiele oplosmiddelen. De groothandel adviseerde aanvankelijk ethyleenglycol, maar Gross verwierp dit omdat het te vluchtig was, nadat hij het resulterende Jamaicaanse gembermengsel aan een proef had onderworpen. Vervolgens probeerde Gross diethyleenglycol, dat vergelijkbare resultaten opleverde. Opmerking: Gross verwierp ethyleenglycol en diethyleenglycol omdat de twee verbindingen te vluchtig waren, en niet vanwege hun toxiciteit (zie hieronder voor een uitgebreide bespreking van diethyleenglycol en de tragedie rond Elixir Sulfanilamide). Uiteindelijk koos Gross voor Lyndol, een mengsel van TOCP. Toen het de vluchtigheidstest doorstond, vroeg Gross de chemische groothandelaar naar de toxiciteit ervan. De groothandelaar legde deze vraag voor aan de Celluloid Corporation, die Lyndol produceerde, en het chemische bedrijf merkte op dat het vermoedelijk niet giftig was. Gross kocht 135 gallon (511 liter) Lyndol en begon met het mengen en verzenden van de nieuwe remvloeistof.[Q37]

[015] Begin 1930 begonnen artsen en de media meldingen te ontvangen van een vreemde ziekte die veel mensen in de zuidelijke staten trof. In het voorjaar was de ziekte uitgegroeid tot een epidemie. In Cincinnati bijvoorbeeld werden meer dan vierhonderd mensen opgenomen in het Cincinnati General Hospital met spierpijn, zwakte in zowel de boven-

ste als de onderste ledematen en vrij minimale sensorische symptomen. Aangezien de meeste, zo niet alle slachtoffers de ziekte in verband brachten met recente consumptie van Jamaicaanse gember, noemden ze het “ginger jake paralysis” of “jake leg”. In februari 1930 beschreef Ephraim Goldfain een man met progressieve bilaterale voetverlamming, waarmee hij de eerste arts was die de ziekte herkende. Diezelfde dag zag hij nog een geval en al snel had hij een lijst van vijfenzestig personen opgesteld.[Q38] In de loop van de volgende maanden leden duizenden mensen aan gemberjakeverlamming. De ziekte kwam zo veel voor in de zuidelijke staten (vooral Tennessee, Oklahoma, Kentucky en Mississippi) dat ‘jake leg’ een belangrijk thema werd in de bluesmuziek van de jaren dertig.[Q39] Later waren er kleinere epidemieën in Massachusetts en Californië.

Twee onderzoekers van de Amerikaanse volksgezondheidsdienst, Maurice Smith en Elias Elvolve, isoleerden de giftige stof als een fenolverbinding (triorthocresylfosfaat, TOCP). Bovendien konden ze vaststellen dat het vergiftigde gemberextract uit één bron moest komen, omdat het onder ten minste acht verschillende merknamen in Cincinnati (Ohio) en ten minste vier merknamen in Johnson City (Tennessee) werd verkocht. Om tot deze conclusie te komen, moesten ze een toxicologisch profiel opstellen voor de besmette monsters van gemberjake. Smith en Elvolve sloten eerst vergiftiging door zware metalen (arseen en lood) uit, die, zoals we hebben gezien, in de jaren twintig veel voorkwam. De twee onderzoekers verkregen uiteindelijk dertien monsters van het gemberextract. Vijf daarvan waren vrijwel

zeker verlamend. Een test op fenolen wees uit dat elk monster dat fenolen bevatte, verlamming veroorzaakte. Ter aanvulling van de chemische analyse en de correlatie met verlamde monsters, dienden de onderzoekers de monsters die positief testten op fenolen toe aan konijnen, die een symptoomcomplex vertoonden dat onder meer spiertrillingen, overprikkelbaarheid en spastische stijfheid omvatte. Dit werd gevolgd door algemene spierzwakte en slappe verlamming van alle ledematen. De behandelde konijnen stierven aan ademhalingsfalen. Smith en Elvolve voerden soortgelijke tests uit met apen en honden, maar deze reageerden niet zoals de konijnen. **[016]** Verdere experimenten met een oplossing die dezelfde elementen bevatte, leverden in wezen dezelfde resultaten op, maar Smith en Elvolve konden het specifieke verband tussen de fenolverbinding en de verschillende neurologische effecten bij slachtoffers van ginger jake niet verklaren.

In het tweede rapport over gemberverlamming onderzocht Smith de farmacologische werking van fenolesters. Uit een vergelijking van TOCP met verschillende andere fenolesters bleek dat de Jamaicaanse gembervervalser veel giftiger was dan andere soortgelijke verbindingen. De minimale dodelijke dosis voor TOCP bij konijnen was 100 mg/kg, maar al bij 50 mg/kg traden duidelijke symptomen op, die soms tot de dood leidden. Deze resultaten konden worden gereproduceerd bij twee apen door TOCP subcutaan toe te dienen in plaats van oraal. In 1930 waren de farmacologische testprocedures nog niet gestandaardiseerd, dus testte Smith TOCP ook op kalveren en kippen, met vergelijkbare resultaten als

bij konijnen en apen.

Vreemd genoeg ontwikkelde de systemische werking van TOCP zich langzaam, in tegenstelling tot andere fenolen of cresylen. De eerste effecten van een dodelijke dosis leken beperkt te blijven tot de effecten van de alcohol waarin het was toegediend. De karakteristieke groep symptomen ontwikkelde zich na een interval van één tot enkele dagen. De symptomen van TOCP-vergiftiging combineerden de verschijnselen van milde strychninevergiftiging met enkele aspecten van fenolvergiftiging. Na reproductie van de symptomen bij vier proefdiersoorten concludeerde Smith dat TOCP "in staat was om bij bepaalde diersoorten en onder bepaalde omstandigheden een specifieke verlamming van de motorische zenuwen van de ledematen te veroorzaken die min of meer exact overeenkwam met die bij duizenden menselijke slachtoffers die te herleiden waren tot een vervalst vloeibaar extract van gember".[Q40] Het feit dat de farmacologische werking van TOCP geen bekende regels of wetten volgde, inspireerde Smith om verder onderzoek te doen naar de farmacologische werking van chemische stoffen.

In de zomer van 1930 werd het aantal slachtoffers van gemberjake-verlamming geschat op twintigduizend. Latere schattingen verhoogden het aantal aanzienlijk tot meer dan vijftigduizend slachtoffers.[Q41] Aangezien veel van de slachtoffers echter tot arme minderheden behoorden, vermoedden onderzoekers dat het aantal slachtoffers veel hoger lag. Ondanks de omvang van de ziekte reageerden de FDA en andere federale instanties nauwelijks. Tijdens hoorzittingen in het Congres bekritiseerde een senator de directeur van de

FDA vanwege het uitblijven van maatregelen tegen gemberverlamming:[017]

> SENATOR WHEELER: Er was maar één ding dat u volgens de wet kon en moest doen, en dat was het product in beslag nemen.
>
> DE HEER CAMPBELL: En dat hebben we ook meteen gedaan.
>
> SENATOR WHEELER: Dat heeft u gedaan, onmiddellijk – twee of drie maanden later.[Q42]

Kallet en Schlink noemden in *100.000.000 Guinea Pigs* deze zaak als een schoolvoorbeeld van het falen van de wet van 1906: in 1932 waren slechts drie bedrijven beboet, maar slechts voor 50 dollar in twee gevallen en 150 dollar in het derde geval. Later vertraagde Gross de federale vervolging door te beloven mee te werken en de "echte vergiftigers" te impliceren. Voordat het proces kon beginnen, pleitte Gross (en zijn medewerkers) schuldig voor een rechter in Boston, die hem vrijliet met twee jaar voorwaardelijk en een boete van 1000 dollar.

De epidemie van gemberverlamming riep een aantal vragen op over de wetgeving inzake voedsel en geneesmiddelen, de verantwoordelijkheid van producenten en de rol van toxicologie. Ten eerste lijkt het vervalsen van producten met stoffen om de smaak of het uiterlijk opzettelijk te veranderen, op zijn minst stilzwijgend te zijn goedgekeurd. Als een fabrikant een onschadelijke stof kon vervangen door een stof met een onbekende toxiciteit, liepen consumenten een aanzienlijk risico op blootstelling. In zijn zoektocht naar een

oplosmiddel ter vervanging van ricinusolie overwoog Gross ethyleenglycol, diethyleenglycol en TOCP. Geen van deze verbindingen had een duidelijk toxicologisch profiel. Bij de ontwikkeling van de farmacologie van TOCP sloten de wetenschappers van de Public Health Service (PHS) eerst arseen en lood uit, vermoedelijk omdat dit twee van de meest voorkomende gifstoffen waren waarmee consumenten in aanraking kwamen. Tests met monsters van ginger jake op konijnen brachten effecten aan het licht die vergelijkbaar waren met die bij menselijke slachtoffers, maar apen leken niet te worden beïnvloed. Verdere tests met fenol en verschillende cresolen richtten zich op de minimale dodelijke dosis. In vergelijking met vergelijkbare verbindingen vertoonde TOCP een veel grotere toxiciteit (100 mg/kg en zelfs 50 mg/kg leidde tot symptomen en soms tot de dood). Door doses subcutaan toe te dienen aan apen, veroorzaakten onderzoekers symptomen die vergelijkbaar waren met die bij mensen en konijnen, maar het feit dat het systeem van apen orale doses zonder toxiciteit afbrak, onderstreepte het belang van meerdere testsoorten. Kippen en kalveren vertoonden ook symptomen. Niettemin maakte een duidelijk toxicologisch profiel voor TOCP het niet gemakkelijk om een rechtszaak aan te spannen tegen de fabrikanten of distributeurs, die beweerden van niets te weten. **[018]** Uit de epidemie van gemberverlamming volgde evenmin dat fabrikanten bij federale wet verplicht moesten worden om toxiciteitstests uit te voeren op verbindingen voordat deze voor consumptie werden vrijgegeven. De boetes die werden opgelegd aan de bedrijven die vijftigduizend slachtoffers hadden vergiftigd, werden door tijdgenoten als triviaal be-

schouwd. In plaats van bescherming of aandacht te zoeken bij de federale overheid, wendden de slachtoffers van jake leg zich tot muziek en vonden ze troost in de blues.

Het bekendste voorbeeld van blootstelling van het publiek aan een dodelijke verbinding was de Elixir Sulfanilamide-tragedie. De therapeutische eigenschappen van sulfanilamide kwamen voor het eerst aan het licht in 1932, toen twee Duitse laboratoriumwetenschappers een rode kleurstof ontwikkelden door sulfanilamide te combineren met een naftaleenhoudende chemische stof die ze Prontosil noemden. De daaropvolgende drie jaar experimenteerden artsen met het nieuwe medicijn voor mogelijke toepassingen in hun klinieken. De echte doorbraak kwam in 1935, toen onderzoekers met Prontosil muizen met een streptokokkeninfectie behandelden, met naar verluidt opmerkelijke therapeutische resultaten. Gerhardt Domagk, een onderzoeker bij I. G. Farbenindustrie, maakte de ontdekking van Prontosil bekend, maar deze bleef grotendeels onopgemerkt vanwege de beperkte details van de twijfelachtig perfecte resultaten. Hoewel streptokokkenculturen in vitro niet reageerden op Prontosil, ontdekten wetenschappers van het Pasteur Instituut in Parijs dat het lichaam van muizen de binding tussen naftaleen en sulfanilamide verbrak, waardoor sulfanilamide de streptokokkenkiemen kon vernietigen. Met deze ontdekking maakte het Pasteur Instituut duidelijk dat het sulfanilamide was dat de therapeutische werking had. Bovendien ondermijnden de Franse resultaten alle hoop van I. G. Farbenindustrie dat Prontosil gepatenteerd kon worden (het patent op sulfanilamide uit 1909 was verlopen).[Q43]

Amerikanen hadden ook deelgenomen aan vroege tests met sulfanilamide. De zwakke binding tussen naftaleen en sulfanilamide die kenmerkend was voor Prontosil voldeed niet aan de normen van eerdere onderzoekers. In de jaren twintig slaagden wetenschappers van het Rockefeller Institute erin een sterke binding tussen sulfanilamide en kinine tot stand te brengen, maar deze binding was zo sterk dat sulfanilamide nooit in het systeem terechtkwam en dus geen effect had op de ziekte. Dit schijnbare succes was uiteindelijk een belangrijke mislukking, omdat het het onderzoek naar de chemotherapeutische effecten van sulfanilamide bijna een decennium vertraagde, totdat Duitse onderzoekers de combinatie met naftaleen gingen gebruiken.[Q44]

[019] De zoektocht naar nieuwe chemische therapieën na het succes van Paul Ehrlichs Salvarsan inspireerde een campagne om nieuwe toepassingen en oplossingen voor sulfanilamide te ontdekken.[Q45] In 1937 produceerden meer dan honderd bedrijven eigen merken van het medicijn. Toen het publiek zich bewust werd dat sulfanilamide een remedie tegen gonorroe zou kunnen zijn, begonnen mensen het medicijn te gebruiken zonder doktersvoorschrift, waardoor het probleem van zelfmedicatie ontstond. Dit probleem werd nog verergerd door de lage kosten van sulfanilamide op dagelijkse basis. Terwijl het populairste gepatenteerde medicijn voor de behandeling van infecties zoals streptokokken tot zes dollar per dag kostte, kostte sulfanilamide slechts dertig cent per dag.[Q46]

De zoektocht naar chemicaliën die met sulfanilamide konden worden gecombineerd om flexibele systemen voor de

toediening van geneesmiddelen te creëren, leidde rechtstreeks tot de tragedie van Elixir Sulfanilamide. Een van de problemen met sulfanilamide was de grootte van de tabletten die nodig waren om de juiste dosering te bevatten. Omdat kinderen het vaakst door streptokokken werden geïnfecteerd, zochten farmaceutische bedrijven naar een vloeibare vorm van het geneesmiddel. Na een paar dagen onderzoek in juli 1937 leek Harold Cole Watkins, hoofdchemicus en apotheker bij de S. E. Massengill Company, het probleem opgelost te hebben door sulfanilamide te mengen met diethyleenglycol, dat de Massengill Company met succes in zeer kleine hoeveelheden in andere geneesmiddelen had gebruikt. Uiteindelijk stelde Watkins vast dat veertig *grain* sulfanilamide per ounce (91,4 g/kg) diethyleenglycol de optimale verhouding was, en hij bereidde een mengsel van tachtig gallon (302,8 l) water, zestig gallon (227,1 l) diethyleenglycol en 58 pond (26,3 kg) poedervormige sulfanilamide, evenals kleine hoeveelheden van de volgende smaakversterkende stoffen: elixeraroma, sacharine, karamel, amarantoplossing en frambozenextract.

Nadat hij het nieuwe medicijn *Elixir Sulfanilamide* had genoemd, stuurde Watkins het naar het laboratorium van Massengill, waar het werd onderzocht op uiterlijk, smaak en geur. Opvallend was dat niemand de nieuwe oplossing op toxiciteit testte.[Q47] Volgens Watkins was Elixir Sulfanilamide vrijgesteld van dergelijke tests, omdat hij geloofde dat “glycolen, die verwant zijn aan glycerine, al op grote schaal werden gebruikt door farmaceutische bedrijven en, zo beweerde Watkins, bekend stonden als niet giftig.”[Q48] Nadat de

kwaliteitscontrole was afgerond, begon Massengill op 4 september 1937 met de commerciële distributie van Elixir Sulfanilamide, amper twee maanden nadat Watkins was begonnen met experimenten met diethyleenglycol.

[020] Terwijl de Massengill Company Elixir Sulfanilamide in de Verenigde Staten en Canada distribueerde, publiceerde het *Journal of the American Medical Association* een redactioneel artikel van Morris Fishbein, de redacteur van het tijdschrift. Het artikel begon met een lovende beoordeling van sulfanilamide in het algemeen: "Zelden heeft een nieuw geneesmiddel dat in de medische praktijk is geïntroduceerd, zoveel enthousiasme gewekt als sulfanilamide. Veel van dit enthousiasme is terecht. Het geneesmiddel is werkelijk opmerkelijk, zoals blijkt uit de verbluffende resultaten die zijn gemeld bij de behandeling van verschillende infecties."[Q49] Fishbein uitte echter zijn bezorgdheid over het feit dat chemische bedrijven vergelijkbare en verwante preparaten onderzochten in hun zoektocht naar therapeutische middelen die zij als nieuwe producten konden op de markt brengen die superieur waren aan sulfanilamide. Fishbein waarschuwde de medische wereld om voorzichtig te zijn met nieuwe preparaten van sulfanilamide. Hij was vooral bezorgd dat de therapeutische en toxische eigenschappen van nieuwe geneesmiddelen niet konden worden voorspeld op basis van hun chemische formules: “Er zijn vele maanden van onderzoek naar de farmacologie, toxicologie en klinische toepassing van nieuwe preparaten onder zorgvuldig gecontroleerde omstandigheden nodig om bewijs van klinische waarde te leveren.”[Q50] Er waren al meldingen geweest van toxische re-

acties op zelfmedicatie als gevolg van geruchten dat sulfanilamide gonorroe binnen 48 uur zou kunnen genezen. (Fishbein legde een groot deel van de schuld voor dergelijke incidenten bij gewetenloze apothekers die geneesmiddelen zonder recept aan iedereen verkochten.) In een verklaring die tragisch profetisch bleek te zijn, concludeerde Fishbein: “Sulfanilamide mag niet in combinatie met andere geneesmiddelen worden toegediend totdat er definitieve informatie beschikbaar is over de toxische effecten.”[Q51]

Gezien de vroege bezorgdheid van de American Medical Association (AMA) over de risico's van sulfanilamide, was het logisch dat de AMA een van de eerste officiële instanties was die op de hoogte werd gebracht van de Elixir Sulfanilamide-crisis. Twee artsen van de Springer Clinic in Tulsa, Oklahoma, stuurden op 15 oktober een telegram met een gedetailleerde beschrijving van de klinische en pathologische effecten van vergiftigingen in Tulsa naar de AMA. Zelfs rekening houdend met de beperkingen van communicatie per telegram en de beperkingen van medische rapporten, leek het volgende fragment bijzonder schokkend:

> Totaal tien gevallen. Acht doden. Eén hersteld. Eén in kritieke toestand. Leeftijden van elf maanden tot zesentwintig jaar. Alle patiënten hadden Elixir Sulfanilamide gekregen in hoeveelheden variërend van een halve tot zeven ons. Kenmerkende symptomen waren misselijkheid, braken, incidentele diarree, malaise en later pijn in de nierstreek en de buik. **[021]** Alle patiënten ontwikkelden binnen twee tot vijf dagen na het begin van de medicatie anurie. De indicaties voor het gebruik van sulfanilamide waren uiteenlopend. Negen gevallen werden in het ziekenhuis opgenomen.[Q52]

Het was in feite dit rapport en de cluster van gevallen die het vertegenwoordigt, die de AMA en de FDA tot actie aanzetten.

Op 16 oktober 1937 bevestigde een vertegenwoordiger van het Kansas City Station van de FDA, die naar Tulsa, Oklahoma, was gestuurd, het rapport van de artsen per telegram aan het hoofdkantoor van de FDA, waarin melding werd gemaakt van de dood van negen personen die toe te schrijven was aan een preparaat van sulfanilamide. Van deze negen waren acht slachtoffers kinderen met keelontsteking en één volwassene met gonorroe. Allemaal hadden ze Elixir Sulfanilamide ingenomen. De FDA stuurde onmiddellijk inspecteurs naar het hoofdkantoor van de Massengill Company in Bristol, Tennessee, en naar distributiecentra in Kansas City, New York en San Francisco. Na het ontvangen van het nieuws over de sterfgevallen verstuurde de Massengill Company meer dan duizend telegrammen waarin alle uitstaande zendingen werden teruggeroepen. In deze berichten werden consumenten, verkopers, apothekers en artsen gewaarschuwd Elixir Sulfanilamide niet te gebruiken en alle voorraden op kosten van de fabrikant te retourneren voor creditering.[Q53] Hoewel de telegrammen de wens van Massengill weergeven om alle uitstaande hoeveelheden Elixir Sulfanilamide in te nemen, werd niet gewezen op het gevaarlijke karakter van het product of de noodsituatie die de terugroeping van het geneesmiddel noodzakelijk maakte. Op 19 oktober stuurde de FDA-inspecteur ter plaatse in Bristol een ander telegram naar alle personen van wie bekend was dat zij zendingen van het geneesmiddel uit Bristol

hadden ontvangen: “U dient onmiddellijk alle Elixir Sulfa? nilamide die u hebt verstrekt in te nemen. Het product kan levensgevaarlijk zijn. Retourneer het op onze kosten.”[Q54] Op aandringen van de FDA-veldagenten werden soortgelijke telegrammen verzonden vanuit de Massengill-vestigingen in Kansas City, San Francisco en New York, eveneens op 19 oktober of kort daarna.

Ondanks de terugzending van talrijke zendingen naar de vier distributiecentra, stond de FDA voor de aanzienlijke taak om alle uitstaande voorraden Elixir Sulfanilamide in beslag te nemen. Om dit te bereiken, heeft de FDA het grootste deel van haar inspecteurs en chemici ingezet om de duizenden bestelbonnen in elk van de vier distributiecentra en in groothandels en drogisterijen te controleren. Wat de zaak nog ingewikkelder maakte, was het feit dat veel van de verkopen van Elixir Sufanilamide zonder recept () aan onbekende personen plaatsvonden. **[022]** In de meest problematische gevallen hadden artsen geen namen of fictieve namen van personen die het medicijn hadden gekregen. Ook de verkopers van Massengill bleken moeilijk te traceren en ten minste één van hen ging de gevangenis in in plaats van mee te werken met de FDA-functionarissen. De meeste artsen en apothekers werkten gewillig mee aan de inbeslagnamecampagne, maar een enkeling weigerde mee te werken en ontkende zelfs de bijwerkingen van het medicijn. Een arts uit South Carolina gaf aan inspecteurs toe dat hij iets minder dan twee pint elixer had verstrekt aan drie blanke patiënten en twee zwarte patiënten, van wie niemand was overleden. Nader onderzoek wees uit dat de arts het elixer in feite aan

zeven patiënten had toegediend, van wie er vier waren overleden: een blanke man, een blank meisje en twee zwarte mannen. De inspecteur traceerde de doodsoorzaak naar de grafsteen van een van de zwarte slachtoffers, waar een rouwende familielid een klein flesje Elixir Sulfanilamide had achtergelaten met het receptetiket van de artsenpraktijk nog intact.[Q55]

Ondanks de aanzienlijke inspanningen van de FDA en de staats- en lokale voedsel-, geneesmiddelen- en gezondheidsautoriteiten, veroorzaakte Elixir Sulfanilamide talrijke sterfgevallen. De tragedie breidde zich snel uit over het zuidoosten, met sterfgevallen in Mississippi, Alabama, Georgia, South Carolina en Texas. Op 1 november berekende het AMA Chemical Laboratory het totale aantal op eenenzestig. Later die maand meldde de *New York Times* dat er drieënnegentig mensen waren overleden aan Elixir Sulfanilamide, maar het officiële dodental bleef op drieënzeventig als direct gevolg van het elixer en twintig extra sterfgevallen in verband met het medicijn, volgens het rapport van de minister van Landbouw over de sulfanilamide-tragedie. Er vielen doden in vijftien staten, van Ohio tot Texas. De meeste sterfgevallen deden zich voor in de zuidoostelijke staten, mogelijk vanwege de nabijheid van het hoofdkantoor van Massengill in Bristol, Tennessee. Het AMA Chemical Laboratory bracht de epidemiologie van de tragedie in kaart.[Q56] Niettemin heeft de FDA, door 228 gallon (863,0 L) van de 240 gallon (908,5 l) die was geproduceerd en meer dan de helft van de 11 gallon die op recept of zonder recept was verkocht in beslag te nemen, zeker een veel grotere ramp voorkomen.[Q57]

Terwijl de FDA de acute crisis onder controle kreeg, begon de AMA met een gedetailleerde analyse van de chemische samenstelling, farmacologie, pathologie en autopsie van Elixir Sulfanilamide. Drie wetenschappers van de Universiteit van Chicago voerden het chemisch onderzoek uit. Hun analyse wees uit dat Elixir Sulfanilamide een roodachtige, enigszins stroperige vloeistof was met een aromatische geur die deed denken aan framboos en anijs en een zoete smaak. **[023]** Het medicijn leek qua algemene fysische eigenschappen op glycerine. Verdere analyse bracht de verhoudingen van de belangrijkste ingrediënten van het medicijn aan het licht:

Diethyleenglycol	72 procent
Sulfanilamide	10 procent gewicht/volume
Water	15,6 procent

Bovendien voerden de chemici een spectrografisch onderzoek uit dat geen aanwijzingen opleverde voor de aanwezigheid van bekende giftige stoffen, zoals lood, bismut, kwik of arseen. In wezen bevestigde de chemische analyse van Elixir Sulfanilamide de verklaringen van de Massengill Company over de samenstelling van het geneesmiddel.[Q58]

E. M. K. Geiling, voorzitter en hoogleraar aan de afdeling Farmacologie van de Universiteit van Chicago, voerde ook toxiciteitsonderzoeken uit naar Elixir Sulfanilamide. Geiling bepaalde de giftige stof door toxiciteitsexperimenten uit te voeren op ratten, konijnen en honden met de volgende stoffen: zuivere diethyleenglycol, zuivere sulfanilamide, Elixir Sulfanilamide-Massengill en een ‘synthetisch’ elixer van

sulfanilamide (geproduceerd door het AMA Chemical Laboratory met zuivere stoffen in ongeveer dezelfde verhoudingen als in het Massengill-elixer). Door middel van een reeks experimenten hoopte Geiling drie dingen vast te stellen:

1. De toxische en letale doses van elk van de stoffen bij toediening in relatief kleine doses driemaal daags. Deze informatie lijkt bijzonder noodzakelijk, aangezien we in de literatuur geen gegevens over dit specifieke punt hebben kunnen vinden.
2. Onze experimenten werden verder gepland in de hoop bij gezonde proefdieren in ongeveer dezelfde tijd het klinische en pathologische beeld te kunnen reproduceren dat werd vertoond door patiënten die een dodelijke dosis van het Elixir van Sulfanilamide-Massengill hadden ingenomen.
3. Door middel van onze experimenten hoopten we het giftige ingrediënt in het Massengill-elixer te kunnen achterhalen.[Q59]

Een dergelijke strategie legde de basis voor toekomstig toxicologisch onderzoek. De resultaten van Geiling lieten geen twijfel bestaan over de doodsoorzaak. **[024]** Bij ratten die driemaal daags via een maagsonde werden gevoed, steeg het sterftecijfer tot 100 procent na acht of negen doses van twee cc diethyleenglycol, Elixir Sulfanilamide of synthetisch elixer. Daarentegen stierf geen van de ratten die met sulfanilamide of water werden behandeld tijdens het experiment. Dat diethyleenglycol de giftige stof in Elixir of Sulfanilamide-Massengill was, aangezien dieren die met de chemische stof werden behandeld dezelfde symptomen vertoonden als

dieren die werden behandeld met Elixir Sulfanilamide en een synthetisch elixer dat was samengesteld uit dezelfde ingrediënten in dezelfde verhoudingen.[Q60]

Als verdere bevestiging merkten zij op dat sulfanilamide alleen niet dodelijk bleek te zijn voor ratten, konijnen of honden, maar dat het middel wel. Als verdere bevestiging merkten zij op dat sulfanilamide alleen niet dodelijk was voor ratten, konijnen of honden, maar dat het middel wel convulsies veroorzaakte bij sommige dieren, en de onderzoekers brachten de mogelijkheid naar voren dat het geneesmiddel bijdroeg aan weefselschade bij dieren of mensen met een verminderde nierfunctie. Het laatste element van de conclusie had belangrijke implicaties voor het toekomstige beleid, met name voor het testen op dieren vóór het in de handel brengen: "Onze experimenten benadrukken het belang van het toedienen van geneesmiddelen in verdeelde doses aan proefdieren wanneer het nodig is om te weten of een geneesmiddel cumulatieve effecten heeft. Fouten als gevolg van het negeren van dit belangrijke farmacologische principekunnen mensenlevens kosten."[Q61]

Aangezien medicamenteuze behandeling vaak herhaalde dagelijkse doses vereiste, was Geiling van mening dat het testen van nieuwe therapieën dergelijke procedures moest weerspiegelen als men cumulatieve effecten wilde begrijpen. Een dergelijke visie begon het perspectief van farmacologen te verbreden en chronische effecten te omvatten. Geiling verduidelijkte zijn standpunt verder: “We kunnen de bevinding van Haag en Ambrose bevestigen dat de inname van 15 cc diethyleenglycol per kilogram in een enkele dosis via

een maagsonde dodelijk is voor ratten. Dit cijfer is echter geen indicatie van de toxische en mogelijk fatale effecten van het geneesmiddel bij toediening in kleine verdeelde doses, temeer daar noch het lot, noch het mechanisme van ontgifting bekend is."[Q62] Eerder onderzoek had de dodelijke dosis van diethyleenglycol geïsoleerd, dat wil zeggen de acute toxiciteit, maar Geiling maakte een onderscheid tussen deze gegevens en de even belangrijke effecten van herhaalde doses, oftewel chronische toxiciteit. In die zin had de toxiciteit van diethyleenglycol bredere implicaties voor de wetenschap en het beleid rond nieuw geïntroduceerde geneesmiddelen.

Ten slotte voerde Paul R. Cannon, M.D., eveneens van de Universiteit van Chicago, een pathologische evaluatie uit van ratten, honden en konijnen die waren overleden na toxische doses diethyleenglycol, Elixir of Sulfanilamide-Massengill, synthetisch elixer en sulfanilamide alleen. **[025]** Cannon vond een opmerkelijke overeenkomst tussen de pathologische effecten van een toxische dosisdiethyleenglycol, het synthetische elixer of Elixir of Sulfanilamide-Massengill bij dieren en een dodelijke dosis Elixir Sulfanilamide bij mensen.[Q63] Naast het onderzoek van Geiling en Cannon publiceerden Edwin P. Laug en zijn collega's bij de FDA de eerste toxicologische benchmark: de LD_{50} (zie hieronder).

Om de impact van de Elixir Sulfanilamide-zaak op de evolutie van de toxicologie in de Verenigde Staten te kunnen beoordelen, moet de geschiedenis van de afdeling Farmacologie van de FDA worden bekeken. De FDA werd opgericht in 1927, toen de activiteiten van het Bureau of Chemistry

binnen het USDA werden gescheiden van de landbouwchemie en het werk van het departement als geheel. Regelgevers en regelgevende chemici werden overgeplaatst naar een afzonderlijke instantie, de Food, Drug, and Insecticide Ad? ministration (later de FDA).[Q64] De bevoegdheid voor de Federal Insecticide Act bleef echter bij het USDA. Deze stap, zo merkte Christopher Bosso op, scheidde de regelgevende activiteiten namens de consumenten van die namens de boeren.[Q65] De eerste commissaris van de FDA, Walter Campbell, was vastbesloten om de toxicologie van lood en arseen te onderzoeken als reactie op het wijdverbreide gebruik van deze chemicaliën als landbouwinsecticiden. Om toezicht te houden op dit project benoemde hij Erwin Nelson, een farmacoloog met verlof van de Universiteit van Michigan, tot waarnemend hoofd van de nieuwe afdeling.[Q66]

In 1935 wijdde Nelson zich aan het opwaarderen van de farmacologie, tot dan toe onderdeel van de afdeling Geneeskunde van de FDA, tot een aparte afdeling. Om zijn doel te bereiken, zocht Nelson bij verschillende universiteiten naar deskundigen op cruciale gebieden van de toxicologie. Verschillende personen uit de oorspronkelijke afdeling farmacologie vormden de kern van de nieuwe afdeling: Harold Morris, Herman Morris, Howard Lightbody (een biochemicus gespecialiseerd in de studie van enzymen) en W. T. McCloskey. Nelson wierf nog een aantal andere wetenschappers voor de nieuwe afdeling: Edwin P. Laug van de Universiteit van Pennsylvania, Lloyd C. Miller, een lipidenbiochemicus opgeleid aan de Universiteit van Rochester, en Herbert Braun van de Universiteit van Wisconsin. In plaats van

opgeleide farmacologen te selecteren, zocht Nelson wetenschappers met specifieke expertise die konden bijdragen aan de toxicologische analyse van lood en arseen. Zo verzamelde hij experts op het gebied van analytisch werk, enzymologie, dierstudies en pathologie.[Q67]

[026] Herbert O. Calvery trad toe tot de afdeling Farmacologie als vervangend hoofd van Nelson. Andere wetenschappers sloten zich aan bij de nieuwe afdeling. Geoffrey Woodard kwam bij de afdeling als laboratoriumassistent, maar speelde een belangrijke rol in onderzoek naar acute toxiciteit. Harold Morris verhuisde naar het National Cancer Institute, waar hij alom gerespecteerd werd voor zijn onderzoek naar kanker. O. Garth Fitzhugh, een specialist in de studie van chronische toxiciteit, verving hem in 1938 op het gebied van chronische toxicologie. Deze personen transformeerden de toxicologie van de studie van het effect van een enkele dosis op een enkel dier tot de geavanceerde statistische analyse van dosis-responscurves die nodig was om de toxische effecten van geneesmiddelen en andere chemische stoffen op verschillende dieren en mensen te begrijpen. Deze precisie was een direct gevolg van de tragedie rond Elixir Sulfanilamide.[Q68]

De FDA mobiliseerde haar veldwetenschappers tegen Elixir Sulfanilamide en kon nu via de nieuwe afdeling Farmacologie ook reageren met laboratoriumanalyses. Bij het bestuderen van de bestaande literatuur, waaronder het onderzoek van Geiling, realiseerden Edwin Laug en de andere toxicologen van de FDA zich dat niemand een methode had ontwikkeld om de toxiciteit van de ene stof met die van een an-

dere te vergelijken. Hoewel Laug en anderen vermoedden dat diethyleenglycol de oorzaak was van de vele sterfgevallen in verband met Elixir Sulfanilamide, moesten ze een aanpak ontwikkelen die hun vermoedens statistisch zou bevestigen. Hiervoor werden de toxicologen van de FDA bijgestaan door het baanbrekende onderzoek van Chester I. Bliss, die door Herbert O. Calvery bij de FDA was gehaald als parttime consultant. Bliss had gestudeerd bij R. A. Fisher, de grote Engelse biostatisticus die het gebruik van statistiek in de biologie ontwikkelde en promootte.

Bliss had een baanbrekend artikel gepubliceerd, "*The Calculation of the Dosage-Mortality Curve*" (De berekening van de dosering-sterftecurve), waarin hij het sigmoïde karakter aantoonde van de typische dosering-sterftecurve zoals die door talrijke toxicologische studies van een groot aantal organismen door vele biologen was vastgesteld. Bliss erkende zijn schuld aan R. A. Fisher en de trends in de biostatistiek die door Fisher waren geïnspireerd, en koos zijn procedures op basis van hun statistische nauwkeurigheid en efficiëntie. Bliss wilde zijn technieken voor het berekenen van de getransformeerde *dosering-sterftecurve* voldoende gedetailleerd presenteren zodat biologen met beperkte kennis van statistiek ze konden gebruiken. De waarde van de dosering-sterftecurve voor biologen in het algemeen, en toxicologen in het bijzonder, vloeide voort uit het vermogen ervan om de variatie in gevoeligheid tussen individuen van een populatie te beschrijven. **[027]** In overeenstemming met de theorie dat elke populatie een reeks gevoeligheden voor een bepaalde toxine vertoont, toonde Bliss aan dat de mortaliteit

tegen de dosis kan worden uitgezet op een manier die aangeeft welk percentage van een bepaalde populatie door een bepaalde dosis zou worden gedood. Met deze experimentele techniek kon de precieze minimale dodelijke dosis voor elk organisme worden bepaald, aangezien een dosis boven het minimum effectief gevoelige individuen doodde. Bliss adviseerde om een reeks monstergroepen van organismen bloot te stellen aan graduele doses en het percentage doden voor elke monstergroep te registreren. Toen Bliss deze gegevens in een grafiek uitzet, ontstond een sigmoïde curve (precies zoals voorspeld). Hij concludeerde dan ook: “De sigmoïde dosering-sterftecurve, die zo vaak wordt verkregen in toxiciteitstests op multicellulaire organismen, wordt geïnterpreteerd als een cumulatieve normale frequentieverdeling van de variatie tussen de individuen van een populatie in hun gevoeligheid voor een toxische stof, waarbij de gevoeligheid omgekeerd evenredig is aan de logaritme van de toegepaste dosis.”[Q69] De uitleg en techniek van Bliss werden aangevuld met een opmerking van Fisher. Hierin werd het geval onderzocht waarin er weinig of geen overlevenden waren en werd een methode toegevoegd om dit probleem aan te pakken.

Het artikel van Bliss verscheen in 1935, maar de farmacologen van de FDA waren al bekend met zijn werk, aangezien hij in hun laboratorium werkte. De dosering-sterftecurve bood een uitstekende methode om de toxiciteit van een bepaalde chemische stof te evalueren. Laug en zijn collega's van de afdeling farmacologie waren een van de eersten die de methode van Bliss toepasten op een concreet geval toen ze de toxicologie van glycolen en derivaten evalueerden in

reactie op de Elixir Sulfanilamide-ramp. Vóór deze studie hadden toxicologen de doses geschat die dodelijk waren voor 10 procent, 50 procent, en 90 procent van een bepaalde populatie, maar de resultaten waren onbevredigend, vooral wanneer toxicologen dergelijke gegevens gebruikten om een sigmoïde curve door een aantal punten te interpoleren. Laug en de farmacologen van de FDA gebruikten de methode van Bliss om de dosis-sterftecurve voor ratten, muizen en cavia's te berekenen en uit te zetten. Zij stelden vast dat de meest bruikbare parameter de dodelijke dosis voor 50 procent van de populatie (LD_{50}) was, aangezien voor deze waarde het minste aantal dieren nodig was voor de berekening (minimaal 10). Om hetzelfde nauwkeurigheidsniveau te bereiken voor 99 procent van de sterfgevallen waren daarentegen minstens 103 dieren nodig. **[028]** Bovendien berekenden Laug en zijn team de standaardfouten voor de LD_{50} en ontdekten ze dat ze de dosering konden bepalen waarbij 50 procent van de populatie zou sterven in negentien van de twintig experimenten. Onder verwijzing naar de studies van Geiling en anderen aan de Universiteit van Chicago, dacht Laug na over het belang en de waarschijnlijke betekenis van de bevindingen van zijn team voor de mens. Hoewel de FDA-onderzoekers de bevindingen van Geiling en anderen hadden bevestigd, adviseerde Laug terughoudendheid bij de toepassing van de resultaten op de mens: “Het lijkt op dit moment gepast om nogmaals te benadrukken dat het niet raadzaam is om experimentele gegevens over proefdieren rechtstreeks te interpreteren in termen van de mens. Dat is veel te gevaarlijk. Het huidige onderzoek bevestigt opnieuw dat er grote verschillen kunnen bestaan tussen soorten.”[Q70]

Hoewel zij de afleiding van LD_{50} presenteerden als een waardevol nieuw instrument in de toxicologie, erkenden de FDA-onderzoekers dat noch acute noch chronische toxiciteit een volledig beeld gaf en dat wetenschappers beide dimensies van toxicologie moeten beoordelen. Zij pleitten voor het opstellen van een zo volledig mogelijk toxicologisch profiel. Idealiter zou een dergelijk profiel zowel acute als chronische toxiciteitsstudies omvatten, evenals pathologische evaluaties. Bovendien veroorzaakten bepaalde glycolen acute effecten bij hoge doses zonder chronische effecten te veroorzaken bij lagere doses. Laug stelde dit toxicologische gedrag tegenover dat van de goed bestudeerde zware metalenen verdovende middelen: “Ook hier geldt dat hoewel kleine doses lood, kwik, selenium, fluor, verdovende middelen enz. acuut toxisch zijn, het de verraderlijke aard van hun chronische toxische effecten is die ze nog gevaarlijker maakt.”[Q71] Zoals in de jaren 1930 was het onderzoek naar chronische toxiciteit nog niet zo ver gevorderd als het onderzoek naar acute toxiciteit, behalve in het geval van zware metalen en bepaalde geneesmiddelen.[Q72] Niettemin was het model van chronische toxiciteit dat door zware metalen werd geboden, nauwelijks universeel, zoals Laug in bovenstaande uitspraak opmerkte.

Methoden voor het afleiden van dosis-responscurves en LD_{50}'s behoorden zeker tot de belangrijkste erfenissen van de Elixir Sulfanilamide-tragedie. Deze aanpak veranderde niet alleen de regelgevende wetenschap zoals die bij de FDA werd uitgevoerd, maar de industrie nam ook dezelfde procedures over voor haar analyses van nieuwe chemische

stoffen (op aanwijzing van de FDA). Lang na zijn pensionering herinnerde Laug zich het belang van het eerste onderzoek van de afdeling naar LD_{50} als een van de eerste succesvolle toepassingen van een statistische benadering van toxicologie: "Ik denk dat het het belangrijkste was wat we hebben gedaan . . . in die tijd was er nog niet veel precisie bij het bepalen van toxiciteit. **[029]** Wat wij deden, was dat we met behulp van statistiek het mogelijk maakten dat wanneer je dieren met iets giftigs behandelde, je een curve, een helling kon maken, en het belang daarvan was dat je die vervolgens met iets anders kon vergelijken, en dat was het punt, LD_{50}."[Q73] Een kleine groep toxicologen van de FDA in de afdeling Farmacologie heeft het gebied van de toxicologie veranderd. Meer dan welke andere procedure ook, werd LD_{50} de maatstaf in de meeste eerste studies naar de toxiciteit van geneesmiddelen en milieukundige chemicaliën.

Toch blijft de vraag: waarom ontwikkelde de afdeling Farmacologie, die was opgericht om de gevaren van lood en arseen in insecticiden te evalueren, de LD_{50} als reactie op de Elixir Sulfanilamide-ramp? De afdeling Farmacologie verloor in 1937 of 1938 haar middelen om onderzoek te doen naar lood en arseen. Volgens Geoffrey Woodard, een andere FDA-farmacoloog, "was het insecticiden-probleem de oorspronkelijke reden voor de oprichting van een afdeling. Zoals Ed [Laug] al zei, het was een politieke voetbal en ik herinner me dat we doorwerkten in '37 of '38 tot oudejaarsavond, tot middernacht op nieuwjaarsdag. Omdat het Congres onze financiering stopzette en zei dat er niet meer gewerkt mocht worden aan lood en arseen."[Q74] Volgens Wood-

ard, die door de andere FDA-farmacologen werd gesteund, waren lood- en arseenhoudende insecticiden een politiek beladen onderwerp geworden.[Q75] Als reactie op de toegenomen controle hadden de appelkwekers een beroep gedaan op hun congresleden, die stemden voor de overdracht van de bevoegdheid voor het onderzoek van insecticiden aan de Public Health Service (PHS) bij de National Institutes of Health (NIH) door de toewijzingswet van de FDA te herzien, zodat geen van de middelen kon worden gebruikt voor onderzoek naar de toxiciteit van lood en arseen. De beperking van de (PHS) bij de National Institutes of Health (NIH) door de begrotingswet van de FDA te herzien, zodat geen van de middelen konden worden gebruikt voor onderzoek naar de toxiciteit van lood en arseen. De beperking van de middelen weerhield Calvery en Laug er echter niet van om te publiceren over de risico's van loodverbindingen.[Q76] Nu het werk aan de toxicologie van lood- en arseeninsecticiden was stopgezet, de afdeling Farmacologie zich met veel energie op het onderzoek naar Elixir Sulfanilamide, glycolen en uiteindelijk andere chemische stoffen. Christopher Bosso onthulde dat de verschuiving van het onderzoek naar insecticiden van de FDA naar de PHS betekende dat er afstand werd genomen van langdurig laboratoriumonderzoek op basis van experimenten met proefdieren om chronische effecten te extrapoleren. De PHS legde daarentegen de nadruk op veldonderzoek waarbij boeren werden ondervraagd over hun gezondheid, wat acute toxische effecten aan het licht kon brengen, maar voor de FDA was de aanpak van de PHS ontoereikend om langetermijneffecten vast te stellen.[Q77]

[030] Terwijl de FDA ernaar streefde de risico's van Elixir Sulfanilamide weg te nemen en de AMA met de hulp van Geiling en andere faculteitsleden van de Universiteit van Chicago de chemische en toxicologische analyse van het elixer uitvoerde, probeerde Massengill zijn product te verdedigen. Het bedrijf was eerder veroordeeld en had boetes betaald voor overtredingen van de Food and Drugs Act, in september 1934 en maart 1937. H. C. Watkins, Massen?gill's hoofdchemicus, was door de advocaat van het Postkantoor gedagvaard voor het verspreiden van een medicijn dat zou helpen bij het afvallen, het verkrijgen van een “perfect slank figuur” en het verkrijgen van een “slank, jeugdig en atletisch uiterlijk”. Om beschuldigingen van fraude te voorkomen, diende Watkins een verklaring in waarin hij ermee instemde dat de verkoop van het product zou worden stopgezet en in de toekomst niet zou worden hervat.[Q78] Helaas was onder de PFDA de enige grond voor maatregelen tegen de interstatelijke distributie van het “elixer” de bewering dat het woord een alcoholische oplossing impliceerde, terwijl het product een glycoloplossing was. Om deze reden kon S. E. Massen?gill, eigenaar van het gelijknamige bedrijf, in een brief aan de AMA beweren: “Ik heb geen wet overtreden.” Hoewel de verklaring van Massengill in overeenstemming was met de letter van de wet, waren regelgevende instanties over het algemeen van mening dat de meeste geneesmiddelenfabrikanten een grotere verantwoordelijkheid jegens het publiek erkenden. Massengill hield zich niet aan dergelijke ethische verplichtingen. Hij weigerde verantwoordelijkheid te nemen voor de sterfgevallen en gaf in plaats daarvan de schuld aan de “slechteeffecten” van sulfa-

nilamide.[Q79] De verklaring van Massengill verraadde zijn volledige gebrek aan kennis over de toxiciteit van Elixir Sulfanilamide. Zelfs zonder gecontroleerde dierproeven, zoals die uitgevoerd bij de Universiteit van Chicago en de FDA, zou een eenvoudig literatuuronderzoek een zorgvuldige analyse van ethyleenglycol (het actieve ingrediënt in antivries) en enkele van zijn derivaten, waaronder diethyleenglycol, aan het licht hebben gebracht.

Massengill en Watkins zouden met name een artikel hebben ontdekt geschreven door Oettingen, een van de grondleggers van de farmacologie in Amerika. Oettingen, die destijds farmacologie doceerde aan de Western Reserve University in Cleveland (en later directeur was van het Haskell Laboratory), testte de toxiciteit van glycolen op verschillende dieren, waaronder ratten en kikkers.[Q80] Over het therapeutische potentieel van diethyleenglycol en ethyleenglycol schreef Oettingen: "Ethyleenglycol en diethyleenglycol kunnen interessant zijn voor therapeutisch gebruik, als oplosmiddel en als draagstof. Bij deze stoffen is de lokale irritatie relatief gering. **[031** De toepassing ervan op de huid lijkt zonder risico te zijn. Bij orale toediening in grotere doses kunnen ze ernstige gastro-enteritis en systemische symptomen veroorzaken."[Q81] Maar zelfs als ze een literatuuronderzoek hadden uitgevoerd, hadden Massengill en Watkins kunnen aanvoeren dat het voordeel van het medicijn sulfanilamide opwoog tegen het onbekende risico van gastro-enteritis. Het is ook mogelijk dat ze ervaring hadden met een van de niet-giftige glycolen, zoals polyethyleenglycol, dat niet giftig is en een effectief laxeermiddel (tegenwoordig op grote schaal op de

markt gebracht als een vrij verkrijgbaar geneesmiddel).

Gezien hun academische en professionele ervaring hadden Massengill en Watkins gekwalificeerd moeten zijn om de inherente risico's van hun onderneming te kunnen inschatten. Toch constateerden FDA-onderzoekers dat Watkins zich bijzonder weinig zorgen maakte over de gevaarlijke effecten van zijn producten: "Wat [Theodore G.] Klumpp en [William T.] Ford het meest aan Watkins opviel, was wat zij beschouwden als een zekere ongevoeligheid in zijn conversatie. Hij sprak over een preparaat van colloïdale zwavel dat hij had bedacht. Toen dit middel op de markt kwam, leidde het tot de dood van een aantal mensen. ‘De heer Watkins vertelde over deze gebeurtenis’, schreef Klumpp, ‘alsof het een gewoon incident was in de productie en verkoop van farmaceutische middelen.’ ”[Q82] Watkins leek inderdaad te twijfelen aan de mogelijkheid van toxische effecten. In zijn interviews met FDA-functionarissen beweerde hij dattoen hij voor het eerst hoorde dat Elixir Sulfanilamide in verband werd gebracht met talrijke sterfgevallen, hij zelf een enorme orale dosis diethyleen glycol had ingenomen zonder bijwerkingen. FDA-functionarissen twijfelden aan dit verhaal en verwierpen zijn bewering als een “zinloze heroïsche geste”, die niet kon compenseren dat Watkins had nagelaten het medicijn naar behoren te testen voordat het op de markt werd gebracht.[Q83]

Hoewel de PFDA over het algemeen als ontoereikend werd beschouwd, was het de enige relevante wetgeving waarover de FDA beschikte om de S. E. Massengill Company in de Elixir Sulfanilamide-zaak in staat van beschuldiging te stel-

len. Als eigenaar van het bedrijf was S. E. Massengill bijzonder gevoelig voor de sancties van deze wet, omdat de twee eerdere aanklachten het bedrijf als recidivist aan zwaardere straffen blootstelden. Massengill bleef echter zijn onschuld verkondigen en voerde aan dat Elixir Sulfanilamide meer mensen had geholpen dan geschaad. Het bedrijf ontsloeg Watkins wel en erkende een zekere morele verantwoordelijkheid toen het schikking trof in talrijke rechtszaken die waren aangespannen door de families van degenen die waren overleden als gevolg van het elixer.[Q84] Niettemin voerde de FDA een sterke zaak tegen het bedrijf, waarbij zij bevestigde dat diethyleenglycol de giftige stof in het elixer was en een team van deskundigen samenstelde om te getuigen van de giftigheid van het medicijn. **[032]** Onder hen waren Perrin H. Long van Johns Hopkins, die later een monografie schreef over het klinische en experimentele gebruik van sulfanilamide, en Geiling en Cannon van de Universiteit van Chicago. Daarnaast bereidden wetenschappers van de FDA getuigenverklaringen en bewijsstukken voor het proces voor. Op de eerste dag van het geplande proces (3 oktober 1938) verscheen Massengill en herzag hij zijn pleidooi tot schuldig, waarna hij een boete kreeg van $ 150 voor elk van de 174 aanklachten, wat neerkwam op een totaalbedrag van $ 26.100, de grootste boete die ooit was opgelegd op grond van de bepalingen van de wet van 1906. Wat de tragedie nog erger maakte, was dat Harold Watkins verdere veroordeling ontliep door zelfmoord te plegen voor het proces. Niettemin was het de ramp met Elixir Sulfanilamide die het Congres er uiteindelijk toe aanzette nieuwe wetgeving inzake voedsel en geneesmiddelen aan te nemen.

Als toezichthoudend agent voltooide Henry A. Wallace, de minister van Landbouw, een uitgebreide evaluatie en analyse van de sterfgevallen die werden toegeschreven aan Elixir Sulfanilamide. Het rapport was een reactie op twee resoluties van het Amerikaanse Congres: House Resolution 352 van 18 november 1937en Senate Resolution 194 van 18 november 1937. Deze resoluties schreven een onderzoek voor naar de Elixir Sulfanilamide-ramp en de gevolgen daarvan voor de wetgeving inzake voedsel en geneesmiddelen. Na een grondige bestudering van de zaak stelde Wallace vier algemene aanbevelingen voor wetgeving op. Ten eerste adviseerde hij om nieuwe geneesmiddelen onder vergunning te plaatsen om ervoor te zorgen dat ze niet algemeen zouden worden verspreid voordat uit experimentele en klinische tests was gebleken dat ze veilig waren voor gebruik. Als uitvloeisel van deze aanbeveling definieerde de minister precies wat een “nieuw geneesmiddel” was. Om de vergunningverlening voor geneesmiddelen te rechtvaardigen, wees hij op het belang van veiligheid: "In het belang van de veiligheid heeft de samenleving geëist dat artsen een vergunning hebben om de geneeskunst uit te oefenen. Apothekers hebben een vergunning om geneesmiddelen te bereiden en af te geven. Elektriciens, loodgieters en stoomingenieurs oefenen hun respectieve beroepen uit onder vergunning. Maar er is geen controle om te voorkomen dat incompetente geneesmiddelenfabrikanten allerlei soorten dodelijke brouwsels op de markt brengen.”[Q85] Een andere bepaling van de aanbevelingen riep op tot het verbieden van geneesmiddelen die gevaarlijk waren voor de gezondheid wanneer ze werden toegediend volgens de aanwijzingen van de fabrikant. Hoe

vanzelfsprekend deze bepaling ook lijkt, bedenk dat de enige grond waarop S. E. Massengill Company kon worden vervolgd, de kleine kwestie was dat het geneesmiddel technisch gezien geen elixer was omdat het niet was gecombineerd met alcohol. De minister bepaalde ook dat op medicijnetiketten de juiste gebruiksaanwijzingen en waarschuwingen tegen mogelijk verkeerd gebruik moesten worden vermeld. **[033]** Ten slotte riep hij op tot een verbod op geheime remedies door te eisen dat op etiketten de volledige samenstelling van geneesmiddelen moest worden vermeld. De nieuwe formulering zou de wetgevende bevoegdheid van de FDA uitbreiden, waardoor de vervolging van fabrikanten van gevaarlijke geneesmiddelen die toen op de markt waren, mogelijk werd. Onder de Pure Food and Drug Act van 1906 kon de FDA zelfs de meest triviale aanklachten tegen veel van de gevaarlijke geneesmiddelen niet indienen. In een recente analyse van de rol van de tragedie in de wetgeving inzake voedsel en geneesmiddelen wees de regeringswetenschapper Daniel Carpenter op het belang van de inspanningen van Wallace en FDA-chef Campbell: “Het is echter niet overdreven om te zeggen dat het document van Campbell en Wallace de oorspronkelijke basis vormt van de moderne farmaceutische regelgeving in de Verenigde Staten en een groot deel van de geïndustrialiseerde wereld.”[Q86]

Als gevolg van de ramp met Elixir Sulfanilamide ontwikkelden farmacologen nieuwe normen voor de goedkeuring van geneesmiddelen voor openbaar gebruik. Van de vele wetenschappers die de toxiciteit van Elixir Sulfanilamide analyseerden, was E. M. K. Geiling een van de meest uitgespro-

ken. Geiling was ervan overtuigd dat geneesmiddelen een grondig toxicologisch onderzoek moesten ondergaan voordat ze op de markt mochten worden gebracht. Op basis van zijn werk met Elixir Sulfanilamide ontwikkelde Geiling een negendelige analyse met behulp van dierproeven voor nieuwe geneesmiddelen. De door Geiling voorgestelde methode vereiste kennis van de exacte samenstelling (kwalitatief en kwantitatief) of de gedetailleerde bereidingswijzevan het product. Wetenschappers en wetgevers wezen herhaaldelijk op het gebrek aan kennis over de inhoud van Elixir Sulfanilamide en de mogelijke effecten ervan als een ernstige tekortkoming in de PFDA. De nieuwe geneesmiddelenanalyse vereiste acute en chronische toxiciteitsstudies bij verschillende diersoorten bij verschillende doseringen, aangezien studies bij één diersoort bij constante doseringen misleidend konden zijn. Tijdens de chronische toxiciteitsstudies moedigde Geiling zorgvuldige en frequente observaties van de dieren aan om een samengesteld beeld van het klinische verloop van het geneesmiddel te krijgen. Geiling merkte op dat de gegevens over veel geneesmiddelen in dit opzicht zeer gebrekkig waren.

De geneesmiddelenanalyse vereiste ook een zorgvuldig pathologisch onderzoek van de weefsels met behulp van geschikte kleuringen. Dierproeven zouden ook het onderzoek vergemakkelijken naar de effecten van experimentele laesies van verschillende belangrijke uitscheidings- of ontgiftingsorganen, met name de nieren en de lever, op de werking van het geneesmiddel. In verband met deze eis moet de snelheid van absorptie en eliminatie van het geneesmiddel, de weg en

wijze van uitscheiding en de concentratieniveaus in het bloed en de weefsels op verschillende tijdstippen na toediening worden bepaald. **[034]** Een andere strategie die Geiling aanbeveelde, was de analyse van mogelijke interacties tussen het geneesmiddel en voedingsmiddelen of andere geneesmiddelen (als voorbeeld noemde Geiling de contra-indicatie van sulfanilamide en magnesiumsulfide). Ten slotte riep Geiling op tot zorgvuldig onderzoek naar eigenaardigheden of ongewenste reacties van nieuwe geneesmiddelen.[Q87]

Met deze analysemethode definieerde Geiling de toxicologische beoordeling van geneesmiddelen, maar hij erkende dat zijn verwachtingen waarschijnlijk de toewijding van farmaceutische chemici te boven gingen: “Het wordt erkend dat sommigen deze voorzorgsmaatregelen te streng zullen vinden en dat ze misschien gewoon als een ideaal worden beschouwd. Men kan terecht aanvoeren dat sommige geneesmiddelen in de farmacopee niet volgens deze richtlijnen zijn onderzocht.”[Q88] Geiling wilde echter de normen voor de goedkeuring van geneesmiddelen naar een hoger niveau tillen en zo andere rampen voorkomen: "Dit toegegeven, is het niettemin betreurenswaardig dat vele mensenlevens zijn opgeofferddoor het niet voldoen aan de normen van deze voorlopige tests en dat nog veel meer levens zullen worden opgeofferd als dergelijke normen niet worden ingevoerd. Elk essentieel compromis met deze eisen zal onvermijdelijk een tol eisen in de vorm van doden of gewonden onder de bevolking. Het leven en de veiligheid van het individu mogen niet ondergeschikt worden gemaakt aan het concurrentiesys-

teem van geneesmiddelengebruik."[Q89] Geiling was van mening dat dergelijke normen het publiek zouden beschermen tegen niet-geteste geneesmiddelen met onbekende effecten. Ten slotte hoopte Geiling dat nieuwe normen geneesmiddelenfabrikanten zouden aanzetten tot de ontwikkeling van nieuwe en echt waardevolle middelen voor de behandeling van ziekten, in plaats van enorme bedragen uit te geven aan reclame.[Q90]

Vertegenwoordigers van de industrie waren het niet eens met Geilings opvatting over de rol van reclame in de geneesmiddelenproductie en de volksgezondheid. Een voormalig voorzitter van de National Association of Insecticide and Disinfectant Manufacturers, Lee H. Bristol (vicevoorzitter van de Bristol-Meyers Company), beweerde dat fabrikanten van gepatenteerde geneesmiddelen voorstander waren van drastische controle op onbeproefde, potentieel gevaarlijke geneesmiddelen. Hij merkte ook op dat het sulfanilamide-elixer geen consumentenproduct was dat bedoeld was voor zelfmedicatie, maar een geneesmiddel dat door artsen werd voorgeschreven. De verantwoordelijkheid voor de ramp lag bij de geneesmiddelenfabrikant die een onvoldoende getest en gevaarlijk oplosmiddel gebruikte voor een krachtig geneesmiddel en bij de artsdie het elixer voorschreef of gebruikte zonder bekend te zijn met de therapeutische werking ervan. **[035]** De New York Times meldde een interessante omkering van de hierboven geciteerde uitspraken van Geiling: Bristol betoogde dat "reclame de beste veiligheidsmaatregel was die ooit was bedacht om de consument te beschermen" en wees erop dat Elixir Sulfanilamide

een niet-geadverteerd product was dat behoorde tot een groep van zogenaamde ethische specialiteiten.[Q91] Bristol gaf vervolgens toe dat de overheid controle moest hebben over krachtige geneesmiddelen zoals sulfanilamide-elixer en zei dat geen enkele gerenommeerde fabrikant van verpakte geneesmiddelenverpakte geneesmiddelen in de weg staat of zich verzet tegen wetgeving om het publiek tegen dergelijke rampen te beschermen. Hij voegde echter de volgende nuanceringaan zijn uitspraken toe: “Ervaren en verantwoordelijke fabrikanten van zorgvuldig samengestelde producten mogen niet worden gestraft alleen omdat hun producten aan het publiek worden geadverteerd.”[Q92]

De opmerkingen van Bristol waren bijzonder veelzeggend in het licht van zijn banden met de National Association of Insecticide and Disinfectant Manufacturers, aangezien zijn uitspraken evenzeer van toepassing waren op insecticiden als op geneesmiddelen. Het verschil tussen het standpunt van Geiling en dat van Bristol lag in de nadruk. Terwijl Geiling van mening was dat reclame voor geneesmiddelen noodzakelijkerwijs afbreuk deed aan een zorgvuldige evaluatie van de toxicologie en farmacologie van nieuwe geneesmiddelen, stelde Bristol dat reclame diende om consumenten te informeren over de kwaliteiten van nieuwe farmaceutische middelen. Geen van beide standpunten was volledig houdbaar zonder een dieper inzicht in de manier waarop farmaceutische bedrijven hun onderzoek, ontwikkeling, productie en reclame uitvoerden. Geiling en Bristol erkenden beiden duidelijk dat de zaak Elixir Sulfanilamide een dringende noodzaak aan verandering in de voedsel- en genees-

middelenwetgeving aan het licht bracht, maar verschilden van mening over de precieze vorm van een dergelijke wetgeving.Andere oproepen tot nieuwe wetgeving waren explicieter. In een hoofdartikel voor Hygeia, een tijdschrift over gezinsgezondheid, betoogde Fishbein dat de PFDA van 1906 was aangenomen in een tijd waarin moderne reclame nog in de kinderschoenen stond en dat in 1937 meer voedingsmiddelen en geneesmiddelen werden verkocht door reclame dan door claims die op andere manieren werden gedaan. Nog verontrustender was de bewering van Hygeia dat de huidige voedsel- en geneesmiddelenwetgeving geen krachtig wapen bood tegen valse en frauduleuze reclame voor voedingsmiddelen, geneesmiddelen, apparaten of cosmetica. In wezen voorzag de wet van 1906 niet in normen voor zuiverheid, werkzaamheid, gezondheid of etikettering van voedingsmiddelen en geneesmiddelen. Geiling voegde aan deze lijst nog normen voor toxiciteit toe. Hygeia hekelde ook de vele mazen in de bestaande wetgeving. Meer dan enig ander incident heeft de ramp met Elixir Sulfanilamide de ideeën over de wetgeving inzake voedingsmiddelen en geneesmiddelen gecrystalliseerd. **[036]** Tot nu toe hebben we gezien hoe verschillende gezondheidsrampen, met name de Elixir Sulfanilamide-ramp, de toxicologie hebben veranderd. Bovendien hebben we gezien hoe onderzoekers aan universiteiten, overheidsinstanties en de industrie de toxicologische benadering hebben verfijnd. Maar hoe hebben dergelijke ontwikkelingen de wetgeving inzake voedsel en geneesmiddelen beïnvloed? De journalist Philip J. Hilts stelde dat er twee basisvereisten waren voor nieuwe wetgeving: “Er moet al een wetsvoorstel in het Congres liggen, en wet-

gevers en belangrijke delen van het publiek moeten al geïnformeerd zijn en aandacht hebben wanneer de crisis toeslaat."[Q94] Hij voegde hieraan toe dat de crisis ook kinderen moest betreffen. Toen de ramp met Elixir Sulfanilamide voor het eerst in de kranten verscheen en *100.000.000 Guinea Pigs* in de boekhandels en bibliotheken terechtkwam, was het Congres bezig met de herziening van de Pure Food and Drug Act van 1906, die door regelgevers en het publiek als ontoereikende bescherming voor consumenten werd beschouwd. De Republikeinse controle over het Congres in de jaren twintig was niet bevorderlijk voor wetgevende hervormingen, maar de komst van Franklin Delano Roosevelt en de New Deal beloofden verandering. Zoals we hebben gezien, toen het verhaal van de Elixir Sulfanilamide-tragedie in 1937 bekend werd, was een compromiswet die elementen van het wetsvoorstel van Tugwell en het wetsvoorstel van Copeland combineerde, aangenomen door de Senaat, maar bleef deze steken in een commissie van het Huis van Afgevaardigden.

Het was de sulfanilamide-tragedie die aanleiding gaf tot scherpe eisen voor effectievere wetgeving van Campbell, Wallace en Fishbein van de AMA. Deze eisen werden bekrachtigd door de media en het publiek. Het Congres heropende de behandeling van de herziening van de PFDA. Hoewel de bevoegdheid om vergunningen voor geneesmiddelen te verlenen en de voortdurende inspectie van de productie van geneesmiddelen niet in de nieuwe wet werden opgenomen, zoals de FDA had gehoopt, nam het Congres wel een bepaling over "nieuwe geneesmiddelen" op: sectie 505.

Deze bepaling gaf een duidelijke definitie van een nieuw geneesmiddel en verbood de verkoop van nieuwe geneesmiddelen in het interstatelijk handelsverkeer voordat de fabrikanten aan de FDA hadden aangetoond dat ze veilig waren. In hun aanvraag bij de FDA moesten fabrikanten monsters van het geneesmiddel, een beschrijving van de productiemethoden en volledige verslagen van onderzoeken om te bepalen of het geneesmiddel veilig was voor gebruik. Als de FDA niet binnen een bepaalde termijn bezwaar maakte, kon het geneesmiddel worden vrijgegeven voor verkoop tussen staten. Als alternatief behield de FDA zich het recht voor om een aanvraag te weigeren, waardoor een geneesmiddel in afwachting van beroep effectief werd uitgesloten van handel tussen staten. **[037]** Zo heeft de Federal Food, Drugs, and Cosmetics Act van 1938 (FFDCA) de regelgevende bevoegdheid van de FDA aanzienlijk versterkt, hoewel deze nog steeds niet tot vergunningverlening reikte.[Q95] In een scherpzinnige analyse van de bureaucratische geschiedenis van de inspanningen van de FDA om de wetgeving inzake levensmiddelen en geneesmiddelen te herzien, concludeerde de medisch historicus Gwen Kay: “Uiteindelijk heeft één tragedie bereikt wat vijf jaar public relations door de FDA niet konden bereiken, namelijk de leden van het Huis van Afgevaardigden ervan overtuigen dat herziening van de wet van 1906 belangrijk was.”[Q96]

Hoewel residuen van arseen- en loodspray en de epidemie van ginger jake-verlamming duizenden levens troffen en de aandacht trokken van regelgevers en consumentenbelangenbehartigers, was het de tragedie rond Elixir Sulfanilamide

die uiteindelijk de weg vrijmaakte voor de ontwikkeling van een wetenschappelijk begrip van de milieurisico's van pesticiden. Door de stopzetting van de kredieten van het Congres kon de FDA geen onderzoek meer doen naar lood- en arseenhoudende insecticiden, maar deze verschuiving bleek inspirerend. De afdeling Farmacologie van de FDA ontwikkelde de LD_{50} om de toxiciteit van glycolen en derivaten te bepalen. Ondertussen ontwikkelde E. M. K. Geiling aan de Universiteit van Chicago een brede benadering van de toxicologie van nieuwe en onbekende chemische stoffen. De afdeling Farmacologie van de FDA en de afdeling Farmacologie van de Universiteit van Chicago fungeerden tijdens de Tweede Wereldoorlog als centra voor toxicologisch onderzoek. De onderzoeksprogramma's van de twee instellingen liepen uiteen na de tragedie met Elixir Sulfanilamide, maar zouden na verloop van tijd weer samenkomen. Daarnaast had het onderzoek naar beroepsziekten zich ontwikkeld toen onderzoekers werknemers in loodfabrieken bestudeerden. Dit onderzoek leidde tot de oprichting van interne toxicologische laboratoria bij DuPont, Dow en Union Carbide. Ondertussen, deels als reactie op consumentenbelangenbehartiging en deels als reactie op de tragedie met Elixir Sulfanilamide, hebben federale wetgevers de PFDA aanzienlijk herzien en de Food, Drugs, and Cosmetics Act van 1938 aangenomen, die de regelgeving voor pesticiden voor meerdere decennia zou bepalen. De FFDCA breidde de bevoegdheden van de FDA op het gebied van de regulering van insecticiden uit, maar voorzag niet in een vergunningregeling. Tijdens en na de Tweede Wereldoorlog paste de afdeling Farmacologie van de FDA de nieuwe toxicologische technieken

toe op DDT, een nieuw insecticide dat was geïntroduceerd voor de bestrijding van door insecten overgedragen ziekten in de Tweede Wereldoorlog.

[038]

HOOFDSTUK - 2

DDT EN MILIEUTOXICOLOGIE

Na het einde van de Tweede Wereldoorlog schreef het tijdschrift *Time* de overwinning van de geallieerden toe aan onder andere twee nieuwe technologieën: de atoombom en DDT.[Q1] Jaren later zou Rachel Carson DDT in een minder gunstig daglicht stellen en het vergelijken met de effecten van atoomstraling. Vroege tests naar de toxiciteit van DDT werden tijdens de oorlog uitgevoerd en de eerste rapporten wezen erop dat de stof een van de meest effectieve insecticiden ooit was. Bovendien bleek uit resultaten uit Napels, Italië, en eilanden in de Stille Zuidzee dat de toxiciteit voor mensen zeer laag was. Was DDT het wondermiddel waar economische entomologen al zo lang naar op zoek waren? Hoe effectief was DDT tegen de vele insecten die de gewassen in de Verenigde Staten en elders bedreigden? Welke acute en chronische effecten zou deze nieuwe chemische stof kunnen hebben op mensen, dieren en andere planten?

Tijdens en direct na de Tweede Wereldoorlog werd DDT (dichloordifenyltrichloorethaan) uitgebreid onderzocht door een groot aantal wetenschappers, waaronder economische entomologen, volksgezondheidsfunctionarissen en natuurbiologen van organisaties als de USDA, PHS, FDA, de U.S. Fish and Wildlife Service (FWS), onderzoeksuniversiteiten,

agrochemische bedrijven en particuliere instellingen. Bovendien hebben wetenschappers op basis van hun ervaringen met DDT analysemethoden ontwikkeld voor de beoordeling van andere synthetische insecticiden en chemicaliën. Het wetenschappelijk onderzoek naar DDT heeft de toxicologie ingrijpend veranderd, omdat wetenschappers moeite hadden om de toxiciteit van de nieuwe chemische stof voor doelinsecten te bepalen, waaronder de economisch meest belangrijke soorten – bedwantsen, luizen, kakkerlakken, muggen, vlooien, vliegen – en vele andere, maar economische entomologen moesten ook de impact van DDT op nuttige insecten, bijvoorbeeld honingbijen, bepalen. **[039]**

Om een beeld te geven van de vroege toxicologische analyse van DDT, heb ik veel van de vroege onderzoeken naar doelinsecten, proefdieren, wilde dieren en mensen onderzocht. Omdat DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen (de klasse van synthetische verbindingen waartoe DDT behoort) vlak voor de Amerikaanse deelname aan de Tweede Wereldoorlog als insecticiden waren ontwikkeld, hadden wetenschappers weinig ervaring met de verschillende vormen (emulsies, poeders, oplossingen), doseringen (1 procent, 5 procent, 10 procent) of concentraties (5 pond/acre, 1 pond/acre, 0,1 pond/acre) en wisten niet welke het meest effectief zou zijn bij het bestrijden van insecten zonder risico's voor andere organismen, waaronder planten. Aangezien al deze factoren moesten worden bepaald, werden in de meeste studies verschillende vormen, doses en concentraties getest.

Bij het onderzoeken van deze studies heb ik getracht de complexiteit van de experimenten en de aanzienlijke varia-

tie in het type DDT dat werd gebruikt, weer te geven. Vanwege de inherente onzekerheden in de zojuist genoemde vormen van DDT en de verscheidenheid aan betrokken organismen, was er zeer weinig continuïteit tussen de verschillende studies. Verschillende organisaties waren betrokken bij de analyse van DDT en sommige hadden concurrerende agenda's, wat de zaken nog ingewikkelder maakte. Hoewel deze factoren de volgende analyse van voorlopige studies naar DDT enigszins onsamenhangend maken, vormden de studies in hun totaliteit een cruciale episode in de geschiedenis van de toxicologie en milieurisico's.

DDT werd in 1873 voor het eerst gesynthetiseerd door een Oostenrijkse scheikundestudent, Othmar Zeidler. Zeidler was alleen geïnteresseerd in het syntheseproces van DDT, niet in de mogelijke toepassingen ervan. Pas in 1939 ontdekte Paul Müller, een wetenschapper bij het bedrijf Geigy in Bazel, Zwitserland, dat DDT buitengewoon krachtig was in het doden van insecten bij contact en langdurige effecten had na toepassing.[Q2] Zoals historicus John H. Perkins heeft opgemerkt, liet Müller zich bij zijn onderzoek leiden door zeven criteria om een “gewenst commercieel product” te onderscheiden:

1. Grote toxiciteit voor insecten.
2. Snelle werking, dat wil zeggen dat de verlamming binnen enkele minuten intreedt.
3. Geen of geringe toxiciteit voor warmbloedige dieren, evenals voor vissen en planten. **[040]**
4. Geen irriterende werking op warmbloedige dieren en wei-

nig of geen onaangename geur.

5. Polyvalente werking die zich uitstrekt tot een zo groot mogelijk aantal insecten.
6. Lange werkingsduur, dat wil zeggen grote chemische stabiliteit.
7. Lage prijs = economisch voordeel.[Q3]

Müller ontdekte dat DDT aan alle eigenschappen voldeed, met uitzondering van de tweede, “snelle werking”. Het kon uren duren voordat het insect de dodelijke effecten van het nieuwe insecticide voelde. In een vergelijking met andere insecticiden, waaronder nicotine, rotenon, pyrethrum, thiocyanaten en fenothiazines, ontdekte Müller dat alleen DDT voldeed aan de criteria voor een lange werkingsduur. DDT had ook een aanzienlijk economisch voordeel ten opzichte van twee van zijn belangrijkste concurrenten, rotenon en pyrethrum.[Q4] De toxiciteit van de stof voor dieren en vissen moest nog verder worden onderzocht. Geigy verspreidde binnen twee jaar na de ontdekking van Müller informatie over een niet nader gespecificeerd “nieuw insecticide” onder zijn dochterondernemingen, maar de Amerikaanse dochteronderneming negeerde deze informatie. Maar nadat Geigy monsters van DDT naar de dochteronderneming had gestuurd, zag deze het aanzienlijke potentieel ervan in en stuurde monsters door naar het USDA, dat sinds 1940 in het kader van de oorlogsinspanningen onderzoek deed naar nieuwe insecticiden onder leiding van Percy Nichol Annand, die eind 1941 hoofd was geworden van het Bureau of Ento-

mology and Plant Quarantine (BEPQ).[Q5]

Het BEPQ voerde onder auspiciën van het USDA de eerste tests met DDT in Amerika uit.[Q6] Het BEPQ was in 1872 opgericht om bestrijdingsmethoden voor de boll weevil en de gypsy moth te ontwikkelen en deed oorspronkelijk onderzoek naar *biologische bestrijdingsmethoden*. Onder leiding van Leland Ossian Howard (1894-1927) schakelde het BEPQ over op chemische bestrijdingsmethoden met behulp van bekende insecticiden zoals loodarsenaat, Parijse groene verf, zwavel en kerosine.[Q7] Het laboratorium van het bureau in Orlando, Florida, onder leiding van Edward F. Knipling, voerde namens het Amerikaanse leger veel van de eerste tests uit naar de werkzaamheid en toxiciteit van DDT. Knipling (1909-2000) was een jonge economisch entomoloog die verschillende functies had bekleed bij het USDA in Iowa, Georgia, Texas en Oregon, voordat hij directeur werd van het laboratorium in Orlando. Onder leiding van Knipling testte het laboratorium in Orlando in december 1942 de toxiciteit van DDT op verschillende soorten luizen, waaronder de lichaamsluis (*Pediculus humanus corporis*), de krabluis en de hoofdluis. **[041]** Tegen die tijd was het onderzoek naar DDT nog urgenter geworden, omdat de situatie in Napels, Italië, een noodtoestand had bereikt en de stad werd bedreigd door tyfus. Tyfus, een dodelijke ziekte die zich in overbevolkte omstandigheden snel verspreidt, werd overgebracht door lichaamsluizen.

Raymond C. Bushland (1910–1995) en zijn medewerkers van het Sanitary Corps van het Amerikaanse leger ontwikkelden methoden om verschillende insecticiden, waaronder

DDT, op lichaamsluizen te testen. Eerst voerden ze eenvoudige tests uit op ongeveer 7500 chemicaliën, waarbij ze luizen blootstelden aan chemicaliën op behandelde doeken die in kleine bekers waren geplaatst. Op basis van de resultaten schrapten de wetenschappers van het BEPQ alle chemicaliën behalve een paar. In de tweede procedure, waarbij gebruik werd gemaakt van de beperkte reeks chemicaliën, plaatsten ze de chemisch behandelde doeken op de armen en benen van volledig geïnformeerde vrijwilligers. In het laatste experiment droegen vrijwilligers, gekleed als soldaten, wollen winterondergoed dat was behandeld met een veelbelovende chemische stof in poedervorm. De onderzoekers plaatsten enkele honderden luizen in verschillende stadia van volwassenheid en meer dan duizend eitjes rechtstreeks op de kleding van de vrijwilligers. Een van de uitdagingen van dit onderzoek was het in stand houden van kolonies van duizenden luizen die regelmatig gevoed moesten worden. Bovendien moesten de vrijwilligers het ongemak verdragen van het voeden van wel vijftigduizend lichaamsluizen eens in de twee weken. Deze tests brachten de waarde van twee chemicaliën aan het licht: MYL-luizenpoeder (gemaakt van pyrethrum) en DDT-luizenpoeder.

Bushland merkte op dat DDT effectief was in luizenpoeder en “zeer effectief en langduriger bleek te zijn dan alle andere bekende luizenbehandelingen”.[Q8] DDT was even effectief wanneer het in kleding werd geïmpregneerd. Het bleef drie tot vijf weken effectief wanneer de kleding niet werd gewassen, en bij eenmaal per week wassen nam de effectiviteit af tot twee of drie weken. DDT bleek ook effectief tegen

hoofdluis en schaamluis, met name in vloeibare vorm. Nadat de FDA DDT-poeder als veilig voor mensen had gecertificeerd, beval de BEPQ het aan de strijdkrachten aan als een veilig en effectief luizenpoeder. Historicus David Kinkela heeft aangetoond dat de inspanningen van het laboratorium in Orlando werden aangevuld door een laboratorium van de Rockefeller Foundation in New York. Tussen 1942 en 1944 testten wetenschappers van Rockefeller DDT op een reeks proefpersonen, waaronder medische studenten in New York, gewetensbezwaarden in New Hampshire en een nietsvermoedende burgerbevolking in Mexico.[Q9] Het uitgebreide gebruik van DDT door de strijdkrachten (in samenwerking met de Rockefeller Foundation) hielp een mogelijke tyfusepidemie te voorkomen.[Q10] **[042]** Enkele jaren later voorspelde Knipling nog grotere successen: “We geloven nu dat DDT niet alleen een middel is om luizen en tyfus te bestrijden, maar uiteindelijk ook om tyfus van de aardbodem te verwijderen.”[Q11]

Vroege tests in het laboratorium in Orlando toonden de doeltreffendheid van DDT tegen tal van andere insecten aan.[Q12] Herhaaldelijk bleek de persistentie van DDT, die in de meeste, zo niet alle andere synthetische insecticiden ontbreekt, belangrijk te zijn voor de bestrijding van insecten. Bedwantsen vormden bijvoorbeeld een uitdaging voor economische entomologen omdat zowel de gewone soort (*Cimex lectularius*) als een tropische soort (*C. hemipterus*) verborgen en beschermd bleven wanneer insecticiden in een gebouw werden gespoten. Entomologen in het laboratorium van Orlando ontdekten dat DDT in verschillende oplossin-

gen van kerosine ten minste twee maanden na toepassing 100 procent mortaliteit bij bedwantsen veroorzaakte, en dat de sterkste oplossingen ze meer dan negen maanden volledig elimineerden.[Q13] Evenzo bestreed DDT-spray teken zowel in het wild als op honden. Onderzoekers merkten ook op dat geen van de proefhonden nadelige effecten van de behandeling vertoonde.[Q14]

Zelfs kakkerlakken waren niet bestand tegen de effecten van DDT. Onderzoekers brachten verschillende spray- en poederoplossingen van DDT aan in legerkeukens die zwaar waren besmet met Duitse kakkerlakken (*Blattella germanica*). Binnen dertig minuten na het spuiten lagen 2000 kakkerlakken dood of stervend op de vloer van één gebouw. Na vierentwintig uur telden wetenschappers meer dan 4000 nimfen (jonge exemplaren) en volwassen exemplaren op de vloer van elk van de drie gebouwen. Deze studie suggereerde dat de vrijwel onzichtbare resten voldoende giftig waren om gebouwen slechts enkele dagen tegen Duitse kakkerlakken te beschermen.[Q15]

Laboratoriumtests van de giftigheid van DDT voor twintig verschillende insectenplagen, waaronder blaarkevers, Colorado-aardappelkever, geïmporteerde koolworm en verschillende snuitkevers, bladluizen en termieten, resulteerden in de meeste gevallen in 100 procent sterfte bij gebruik van een spray (1 pond per 100 gallon water) of een 3 procent poeder van DDT. Alleen termieten ontkwamen aan deze dodelijke effecten. Toch leek DDT de termieten af te weren, die op het oppervlak verdroogden in plaats van door het mengsel van DDT en zand heen te dringen.[Q16]

Net als termieten bleken bladluizen resistent tegen DDT. Wetenschappers registreerden een sterftecijfer van slechts 5 procent bij bladluizen met DDT, terwijl nicotine 86 procent van de bladluizen vernietigde. Het bestrooien van natte planten met DDT beschadigde de planten niet (een van de problemen die gepaard gaan met zware metalen insecticiden).[Q17] **[043]** Andere insecten, waaronder de katoenbladworm (*Alabama argilacea*) en de katoenkever (*Anthonomus grandis*), gedijden ondanks DDT.[Q18] Een bijzonder verfijnde studie toonde aan dat DDT de populatiegroei van bepaalde insectensoorten kan bevorderen. Op met DDT behandelde percelen explodeerde de populatie gele suikerrietbladluizen tot zes keer die van onbehandelde percelen of percelen die met synthetisch cryoliet waren behandeld. De entomologen concludeerden: "Het is duidelijk dat de grote toename van bladluizen als gevolg van het gebruik van DDT een ernstig nadeel zou zijn voor het gebruik ervan bij de bestrijding van de suikerrietboorder."[Q19]

Naast hinderlijke insecten zoals vliegen, teken, bedwantsen en kakkerlakken, wilden economische entomologen de doeltreffendheid van DDT bepalen op insecten die belangrijke economische gewassen bedreigden, zoals katoen en tabak. Daartoe testten ze DDT op talrijke katoeninsecten, maar het bleek veel minder effectief tegen deze insecten dan nicotine.[Q20] Veel wetenschappers merkten op dat in het veld de vruchten en het blad van perziken, pruimen of druiven blijkbaar niet werden aangetast door het gebruik van DDT. In een vergelijkende studie van insecticiden constateerde een team van wetenschappers de voordelen van DDT ten op-

zichte van andere insecticiden: “Het blijft langer werkzaam dan derris en heeft het voordeel ten opzichte van kalk- en loodarsenaatsprays dat het geen opvallende residuen achterlaat op het fruit en het blad.”[Q21]

Ondanks het ontbreken van enig zichtbaar effect op planten, constateerden verschillende onderzoekers neveneffecten op niet-doelinsecten. Net als bladluizen en katoeninsecten kwam de Europese rode mijt (Paratetranychus pilosus) aanzienlijk vaker voor op bomen die met DDT waren besproeid. Onderzoekers merkten op dat lieveheersbeestjes afwezig waren op de besmette percelen en dat hun terugkeer de mijten onder controle bracht. DDT vernietigde natuurlijk ook lieveheersbeestjes. Op dezelfde manier verspreidden zich grote populaties van de gewone rode spin (Tetranychus spp.) op de appels en onder de schors van alle bomen die met DDT waren besproeid, hoewel rode spinnen moeilijk te vinden waren op andere percelen.[Q22] Enkele wetenschappers uitten hun bezorgdheid over de mogelijke bedreiging van DDT voor nuttige organismen. Een duidelijk schadelijk effect was de vernietiging van lieveheersbeestjes en de daaropvolgende verspreiding van katoenluizen. Bezorgd over de gevolgen voor honingbijen, ontdekten ze dat DDT inderdaad honingbijen vergiftigde bij een concentratie van 1 procent en zelfs nog lager.[Q23]

DDT leek een wonderbaarlijk insecticide, dat een breed scala aan insecten kon bestrijden (het was dus een breed spectrum insecticide). Onder het luide gejuich klonken echter ook bezorgde geluiden. **[044]** DDT leek geen effect te hebben op grotere organismen of planten, maar bepaalde onge-

wervelde dieren overleefden de effecten ervan en vermenigvuldigden zich omdat DDT hun roofdieren vernietigde. Even verontrustend was de mogelijkheid dat bepaalde insecten resistentie tegen de effecten van DDT ontwikkelden. De toxiciteit van DDT voor de Mexicaanse fruitvlieg (*Anastrepha ludens*) bleek zeer onregelmatig te zijn (meer dan bij alle andere verbindingen die erop werden getest). Alle vliegen die aanvankelijk werden blootgesteld aan DDT in concentraties van 2 tot 4 pond werden gedood, maar na een langere periode bleek een klein aantal vliegen dat naar het onderzoeksterrein was geïmmigreerd, bestand te zijn tegen blootstelling aan DDT in alle concentraties tot 8 pond. Daarentegen was 2 pond wijnsteen aanzienlijk giftiger dan alle geteste DDT-concentraties.[Q24]

Na een bericht van het laboratorium van de BEPQ in Orlando startte de Tennessee Valley Authority via haar afdeling Gezondheid en Veiligheid in 1943 een ander belangrijk DDT-testprogramma.[Q25] Deze afdeling was voorbereid op het onderzoek door haar uitgebreide ervaring met het sproeien van insecticiden ter bestrijding van malaria in de zuidoostelijke staten. In de zomer van 1943 voerde de TVA veldproeven uit om de bruikbaarheid van DDT-larvicide poeders voor de bestrijding van Anopheles quadrimaculatus (die samen met verschillende Aedes-muggen de malariaparasiet overbracht) te bepalen. Na verschillende gezamenlijke vergaderingen met de technische staf van het laboratorium in Orlando breidde de TVA haar onderzoeksprogramma uit met laboratorium- en veldstudies naar het besproeien van huizen en naar de effectiviteit van DDT als larvicide (doodt larven)

en adulticide (doodt volwassen muggen) voor Anophelesmuggen wanneer het vanuit vliegtuigen wordt verspreid als stof, spray of thermische aerosol.

Met advies en hulp van wetenschappers van overheidsinstanties en universiteiten testte de TVA het nieuwe insecticide uitgebreid. De tests vielen uiteen in verschillende categorieën: acute toxiciteit, residuele toxiciteit, afstotende werking van met DDT behandelde oppervlakken, gebruik van DDT als larvicide (verspreiding per boot en vanuit de lucht), DDT als adulticide en toxiciteit voor vissen en visvoedselorganismen. Uit dit onderzoek kwamen verschillende interessante bevindingen naar voren. Ten eerste bleek uit een vergelijking met pyrethrum (een pesticide gemaakt van de stempels van chrysantenbloemen) dat DDT bijna een orde van grootte minder giftig was voor mannelijke en vrouwelijke muggen dan pyrethrum, dat het belangrijkste alternatief was voor muggenbestrijding. DDT vertoonde echter een zeer hoge residuele toxiciteit (schuren die waren behandeld met 200 mg DDT/vierkante voet bleven elf weken lang vrijwel volledig vrij van muggen, terwijl bewoonde huizen die waren behandeld met 250 mg DDT/vierkante voet gedurende ten minste drie maanden vrij bleven van *A. quadrimaculatus*). **[045]** Nog opvallender was de ontdekking van een nog hogere mate van residuele toxiciteit voor huisvliegen. Ten slotte ontdekten wetenschappers dat DDT-stof en thermische aerosolen geen schade toebrachten aan vissen of andere waterorganismen wanneer ze met een vliegtuig werden verspreid in een hoeveelheid van 0,1 pond per acre. Een 5 procent oplossing van DDT in kerosine, toegepast in een

hoeveelheid van ongeveer 0,25 pond DDT per acre, vernietigde echter grotendeels waterinsecten die in nauw contact met het wateroppervlak leefden (met name Hemiptera en Coleoptera).[Q26]

Uit de resultaten van dit vroege onderzoek naar de effecten van DDT op muggen kon worden geconcludeerd dat het nieuwe insecticide niet het meest toxische van de beschikbare insecticiden was (pyrethrum bleek volgens vroege tests veel giftiger te zijn voor *Anopheles*-muggen). Niettemin bleek DDT veelbelovend als 'wondermiddel' in de strijd tegen muggen, malaria en andere ziekten. Het nieuwe insecticide vernietigde 90 procent van alle Anopheles-muggen in veel van de tests, zowel binnen als buiten. Dat cijfer was indrukwekkend voor economische entomologen, maar het verschil tussen 90 procent en 100 procent zou zeer significant worden toen DDT op grote schaal beschikbaar kwam.[Q27] Naast de hoge toxiciteit bleek DDT in de meeste omgevingen zeer persistent te zijn (een andere factor die indruk maakte op economische entomologen).

Naast de toxiciteit van DDT voor doelorganismen (bijvoorbeeld *Anopheles quadrimaculatus*) keken wetenschappers van de TVA ook naar mogelijke neveneffecten, zoals de impact op niet-doelinsecten en vissen. Minstens even belangrijk als het onderzoek naar niet-doelorganismen was het scala aan onderzochte omgevingen. Wetenschappers van de TVA evalueerden het effect van DDT in huizen (bewoond en onbewoond), velden en bossen, en wateren.

Percy N. Annand (hoofd van de BEPQ) baseerde zich sterk op bovenstaande experimenten in zijn toespraak "How

about DDT?" tijdens de jaarlijkse bijeenkomst van de National Audubon Society in oktober 1945 in New York City. Anand betoogde dat insecten een ernstige bedreiging vormden voor de bossen in de Verenigde Staten en dat hij in drie jaar tijd getuige was geweest van de vernietiging van meer dan drie miljard board feet hout door de sparrenbastkever in Colorado. Na een opsomming van veel van de insecten die in de studies van het bureau en andere instanties waren onderzocht, erkende Annand dat DDT onbevredigende resultaten opleverde tegen andere soorten, maar over het geheel genomen bagatelliseerde hij de potentiële risico's van DDT. **[046]** Hij suggereerde dat het vele jaren lang jaarlijks kon worden toegepast voordat er schadelijke hoeveelheden in de bodem zouden ophopen, zelfs als het niet zou worden afgebroken. Wat betreft de toxiciteit van DDT merkte Annand op dat de FDA de tolerantie voor DDT in fruit zou vaststellen op 7 mg/kg, wat vergelijkbaar was met de tolerantie voor lood en fluor in fruit.[Q28]

Annand erkende dat er meer onderzoek nodig was naar de toxiciteit van DDT voor landbouwhuisdieren en merkte op dat er tests werden uitgevoerd in verschillende experimentele onderzoeksstations. De bedreiging voor honingbijen baarde hem zorgen, maar in vergelijking met de effecten van arseenverbindingen was hij van mening dat DDT aanzienlijk minder giftig zou zijn voor bijen en dat veel van de vroege onrust ongegrond was. Evenzo wuifde Annand bezorgdheid over insectenparasieten en -predatoren weg: "Behalve in gevallen die veel uitgebreider zijn dan wat nu wordt overwogen, lijkt het erop dat zelfs als alle parasieten in een gebied

zouden worden gedood, deze snel weer zouden worden aangevuld door infiltratie van buitenaf."[Q29] Bovendien was het hoofd van het Bureau of Entomology van mening dat het streven naar behoud van het evenwicht in de natuur onrealistisch was: "In feite zijn er waarschijnlijk maar heel weinig gevallen waarin de natuur in evenwicht is, en zeker is er sprake van een ernstige verstoring van het evenwicht wanneer er sprake is van grootschalige uitbraken van insectenplagen."[Q30]

Na onderzoek naar de effecten van DDT op wilde dieren kwam Annand tot een optimistische conclusie: "Naarmate ons experimentele werk vordert, zijn we zeer onder de indruk van de zeer kleine hoeveelheden DDT die effectief zijn tegen schadelijke insecten. In het geval van bosinsecten, met name bladetende insecten, is een uitstekende bestrijding bereikt met ¼ tot 1 pond DDT per acre. De gypsy moth, cankerworms en sawflies lijken bijzonder gemakkelijk te bestrijden."[Q31] Wat DDT dus onderscheidde van andere insecticiden, zoals pyrethrum en loodarsenaat, was de opmerkelijk lage hoeveelheid die nodig was om de doelinsecten te bestrijden. Volgens Annand waren deze hoeveelheden te laag om een risico te vormen voor andere dieren in het wild, terwijl men veel grotere hoeveelheden andere niet-synthetische insecticiden moest gebruiken om insecten effectief te bestrijden. Annand was ook van mening dat DDT in lage doseringen kon worden toegepast en dat het veel langzamer in het milieu zou ophopen. Een dergelijke uitspraak kan als vergelijkend worden beschouwd (eerdere vormen van insecticiden hielden zich snel op in het milieu). In zijn verklarin-

gen aan de National Audubon Society verwoordde Annand duidelijk de hoop en verwachtingen van economische entomologen en volksgezondheidsfunctionarissen ten aanzien van DDT.

[047] Zoals we hebben gezien, prezen economische entomologen DDT om zijn hoge toxiciteit tegen een breed scala aan insectenplagen. Weinigen twijfelden aan de toxiciteit van DDT bij de bestrijding van insecten, maar wetenschappers vroegen zich af of een chemische stof die zeer giftig was voor insecten ook in zekere mate giftig zou kunnen zijn voor planten, dieren en zelfs mensen. Om deze mogelijkheid te onderzoeken, voerden zij uitgebreide farmacologische studies uit op proefdieren, waaronder ratten, konijnen, kuikens, muizen, cavia's, honden en apen. De resultaten wezen op de potentiële risico's van DDT voor de mens. Zowel de FDA als de PHS startten ambitieuze onderzoeksprogramma's in deze richting.

In 1944 publiceerden Maurice I. Smith (hoofd farmacoloog bij de PHS) en Edward F. Stohlman (adjunct-farmacoloog) de resultaten van een van de eerste studies naar de farmacologische werking van DDT op weefsels en lichaamsvloeistoffen. Bedenk dat Smith in 1930 ook de toxicologische analyse van Jamaicaanse gember had uitgevoerd. Om DDT te testen, bedachten ze een methode om de hoeveelheid van de chemische stof in zuivere vorm te schatten. Omdat ze constateerden dat DDT in waterige suspensie onregelmatig en slecht werd opgenomen in de maag en darmen, dienden de wetenschappers DDT toe aan ratten en konijnen in olijfolie, wat superieure resultaten opleverde. Voor ratten was de

LD_{50} voor DDT toegediend via de maag in een oplossing van 1 tot 5 procent 150 mg/kg (lichaamsgewicht) en voor konijnen 300 mg/kg, maar de dood kon enkele dagen worden uitgesteld. DDT bleek drie keer zo giftig te zijn als fenol bij ratten en mogelijk twee keer zo giftig voor konijnen. Het was duidelijk dat de acute toxiciteit vrij bescheiden was, maar wetenschappers hielden ook rekening met de mogelijkheid dat chronische toxiciteit een ernstig probleem zou kunnen vormen.

Smith en Stohlman merkten op: "De effecten van DDT bij proefdieren zijn cumulatief en kleine doses die herhaaldelijk worden toegediend, leiden tot chronische vergiftiging. Bij een groep van 10 ratten met een gewicht van ongeveer 80 gram was DDT, toegediend in een concentratie van 0,1 procent in een halfsynthetisch adequaat dieet met 18 procent caseïne als eiwitbron, binnen 18 tot 80 dagen in alle gevallen dodelijk."[Q32] Chronische toxiciteit was vergelijkbaar bij konijnen en katten, hoewel deze op een andere manier werden getest.[Q33] Twee katten die dagelijks of om de dag 50 mg/kg kregen, ontwikkelden alle kenmerkende symptomen van vergiftiging en stierven in één geval na twaalf dagen met een cumulatieve dosis van 500 mg/kg en in het andere geval na vijftien dagen (cumulatieve dosis van 300 mg/kg).

Nadat ze de niveaus voor acute en chronische toxiciteit van DDT hadden vastgesteld, onderzochten Smith en Stohlman of DDT via de huid kon worden opgenomen. **[048]** Ze constateerden dat DDT nauwelijks via de huid werd opgenomen uit geïmpregneerde kleding, maar dat DDT dat in een dimethylftalaatoplossing op de huid werd aangebracht, duidelijk

toxisch was (dimethylftalaat was niet irriterend en had een lage toxiciteit voor konijnen bij orale toediening). Toch konden de wetenschappers huidadsorptie van DDT uit geïmpregneerde kleding niet uitsluiten, aangezien ongeveer de helft van de dieren systemische effecten op het centrale zenuwstelsel vertoonde.[Q34] Een van de vroegste farmacologische onderzoeken naar de toxische effecten van DDT kwam dus tot een opvallende conclusie: "De toxiciteit van DDT in combinatie met de cumulatieve werking en de absorptie door de huid vormt een duidelijk gevaar voor de gezondheid bij gebruik. Symptomatisch zijn de effecten op het centrale zenuwstelsel het meest duidelijk, schade aan de lever is minder duidelijk en daarom misschien ernstiger."[Q35]

M. I. Smith werkte ook samen met R. D. Lillie (senior chirurg van de PHS) om de pathologie van de hierboven beschreven vergiftigingsexperimenten te bepalen. Deze studie verduidelijkte enkele van Smiths bevindingen. Ondanks Smiths waarnemingen van uitgesproken neurologische symptomen, bracht pathologisch onderzoek slechts lichte histologische veranderingen in het centrale zenuwstelsel aan het licht. Zoals Smith al vermoedde, vertoonde de lever de meest opvallende pathologische veranderingen. De hyaline degeneratie was vergelijkbaar met die bij vergiftiging door azobenzeen (Lillie, Smith en Stohlman hadden eerder hun onderzoek naar azobenzeen gepubliceerd). Lillie en Smith constateerden ook een variabele mate van vetdegeneratie van levercellen (vaak centrolobulair) bij katten, ratten en konijnen (alle dieren die in deze studie werden onderzocht). [Q36]

In 1943 voerde een team van onderzoekers van het NIH, waaronder Neal (senior chirurg) en Oettingen (die hoofdindustrieel toxicoloog was geworden), experimenten uit om de toxiciteit en andere potentiële gevaren van aerosolen met DDT te bepalen. Het onderzoek werd verdeeld over het Industrial Hygiene Research Laboratory en het Pathology Laboratory. Ze stelden dieren gedurende vijfenveertig minuten bloot aan ongeveer 1 pond DDT-aerosol in een glazen kamer. Cavia's, ratten en puppy's vertoonden geen tekenen van ongemak of vergiftiging tijdens of na blootstelling aan initiële concentraties van 54,4, 12,44 en 6,22 mg DDT per liter lucht gedurende de beschreven periode. Muizen werden echter kort daarna “springerig” en ontwikkelden vervolgens tremoren, werden hyperprikkelbaar (zoals bij strychninevergiftiging) en ontwikkelden kort voor hun dood clonisch-tonische convulsies. **[049]** Elf van de twintig muizen die werden blootgesteld aan een initiële concentratie van 12,44 mg DDT per liter lucht stierven tijdens de vier dagen na blootstelling. De overige negen muizen vertoonden echter geen toxische symptomen en kwamen in de daaropvolgende drie weken in gewicht aan. Toen de onderzoekers de initiële concentratie DDT licht verlaagden (van 6,2 naar 6,1 mg/liter), vertoonde geen van de dieren (inclusief muizen) toxische symptomen. Verhoging van de concentratie sesamolie in de aerosol tot 9,5 procent veroorzaakte toxische effecten bij de muizen, wat de onderzoekers tot de volgende conclusie bracht: “Het is daarom duidelijk dat de toxiciteit van DDT voor muizen kan worden verhoogd door het percentage sesamolie in het aerosolmengsel te verhogen.”[Q37] De onderzoekers schreven een deel van het effect van sesamolie toe

aan verontreiniging van de vacht van de muizen (die werd opgenomen wanneer de muizen hun vacht likten) en aan het feit dat de toxiciteit van DDT werd versterkt door de aanwezigheid van vetachtige stoffen.

Het NIH-team testte ook de potentiële chronische toxiciteit van DDT-aerosolen met experimenten die vergelijkbaar waren met die voor het testen van acute toxiciteit. Twee puppy's werden gedurende 45 minuten blootgesteld aan een 1 procent DDT-aerosol in een concentratie van 12,2 mg/liter, gedurende twee opeenvolgende dagen in de ene week en vier opeenvolgende dagen in de week daarop. Geen van beide puppy's vertoonde tekenen van vergiftiging en beide kwamen in gewicht aan. Net als bij de tests voor acute toxiciteit deden muizen het slechter dan puppy's. Dertig muizen werden blootgesteld aan dezelfde omstandigheden als de puppy's. Tien muizen die in gaas waren gewikkeld om hun vacht tegen besmetting te beschermen, vertoonden geen symptomen van vergiftiging, maar tien onbeschermde muizen stierven met typische symptomen van DDT-vergiftiging. Ten slotte vertoonden tien muizen met beschermende kragen (om het likken van hun vacht te beperken) typische symptomen die iets vertraagd en minder ernstig waren, maar het grootste deel van de groep stierf binnen vijf dagen na de blootstelling. In een tweede reeks tests werd het experimentele ontwerp verfijnd. In deze tests werden twee apen en tien muizen gedurende vijf weken blootgesteld aan een concentratie van 0,183 mg/liter DDT. Deze concentratie was minder dan 6 procent van die welke werd gebruikt voor de eerste tests van chronische toxiciteit. Noch de apen, noch de

muizen vertoonden toxische symptomen. Bovendien kwamen de apen in gewicht aan (ongeveer 900 gram) en ook de muizen (gemiddeld 5 gram per stuk).[Q38]

In feite kwamen de tests voor chronische toxiciteit neer op acute toxiciteitstests die over een langere periode werden uitgesmeerd, aangezien de onderzoekers geen pogingen deden om de etiologie te achterhalen op basis van acute symptomen. De PHS testte ook mensen op de toxiciteit van DDT (ik zal deze experimenten hieronder bespreken, samen met de andere tests die op mensen zijn uitgevoerd). **[050]** Onderzoekers negeerden al deze problemen toen ze concludeerden: “Daarom kan worden geconcludeerd dat, ondanks de inherente toxiciteit, het gebruik van DDT in oplossingen van 1 tot 5 procent in 10 procent cyclohexanon met 89 tot 95 procent freon, als aerosol, geen ernstige gezondheidsrisico's met zich meebrengt indien gebruikt onder de omstandigheden die vereist zijn voor het gebruik als insecticide.”[Q39]

Neal en de NIH-onderzoekers vergeleken ook de toxiciteit van ingeademd DDT met die van ingenomen DDT. Slechts één van de drie honden in de inhalatiegroep vertoonde duidelijke tekenen van vergiftiging. Na nauwlettende observatie van de symptomen van dit dier, stelden wetenschappers bij autopsie vast dat het levercirrose had, wat hen deed vermoeden dat lever- en nierdisfunctie mogelijk voorafgaan aan het optreden van zenuwsymptomen. De drie honden die DDT hadden ingenomen, vertoonden geen duidelijke toxische verschijnselen en bij autopsie werden geen grove pathologische veranderingen vastgesteld. Na vergelijking van de resultaten van de twee experimenten concludeerden de

wetenschappers dat honden relatief grote doses zuivere DDT (100 mg per kg) via capsules en via insufflatie (gedwongen inademing) van het droge poeder konden verdragen.[Q40]

Deze reeks experimenten had betrekking op de cruciale factor lichaamsgewicht, maar de technieken die werden gebruikt om DDT toe te dienen, kunnen de resultaten hebben beïnvloed. Bij de insufflatie-experimenten bliezen onderzoekers DDT-poeder rechtstreeks in de neusgaten van honden. Bij de innametests kregen honden grote hoeveelheden DDT in capsulevorm toegediend. Geen van beide reeksen experimenten leidde waarschijnlijk tot een blootstelling die onder niet-gecontroleerde omstandigheden kon worden gereproduceerd. Toch wezen de experimenten op de mogelijkheid dat insufflatie van grote doses DDT duidelijke tekenen van vergiftiging veroorzaakte, voorafgegaan door schade aan de lever en de nieren. Deze bevindingen verbreedden het spectrum van mogelijke toxische effecten van DDT.

Het bepalen van de toxiciteit van DDT was niet de enige taak van het NIH. Toen het Congres de financiering voor de FDA stopzette en het expliciet verbood onderzoek te doen naar arseen en lood, werd de verantwoordelijkheid voor onderzoek naar de toxiciteit van pesticiden overgedragen aan het NIH. Omdat ze geen onderzoek meer mochten doen naar lood en arseen, verlegden de farmacologen van de FDA hun aandacht naar de toxiciteit van Elixir Sulfanilamide en glycolen (zie hoofdstuk 1). Vervolgens analyseerden zij de toxiciteit van kwik in opdracht van het leger. Om mogelijke schending van de voorwaarden van de toewijzing door het

Congres te voorkomen, voerden zij in het kader van hetzelfde contract ook onderzoek uit naar de toxiciteit van DDT.[Q41]

[051] Al in 1943 ontving het hoofd van de afdeling Farmacie, Herbert O. Calvery, een monster van DDT voor toxiciteitstests. Calvery en een team van vijf wetenschappers van de afdeling Farmacologie volgden histopathologische veranderingen bij 117 dieren van negen soorten, waaronder landbouwhuisdieren zoals kuikens, honden, koeien, schapen en een paard. Net als in het onderzoek van Lillie en Smith was de meest kenmerkende en meest voorkomende laesie die door hogere doseringen DDT werd veroorzaakt, matige leverschade. Niemand van het onderzoeksteam had ooit iets vergelijkbaars gezien bij andere proefdieren die zij hadden bestudeerd. Vanwege de ernstige spiertrillingen na hoge doses DDT deden de onderzoekers veel moeite om de hersenen en het ruggenmerg van de getroffen dieren te verkrijgen om te zoeken naar aanwijzingen voor fysieke veranderingen in het centrale zenuwstelsel. Hoewel zij de hersenen van talrijke dieren en controlegroepen ontleedden, vonden zij geen duidelijke verschillen tussen de testdieren en de controlegroepen. Uiteindelijk bleken bepaalde individuen veel gevoeliger te zijn dan andere van dezelfde soort, maar de laesies (d.w.z. manifestaties van letsel) waren vrij consistent bij de verschillende soorten.[Q42] Met andere woorden, de verschillen tussen individuen van dezelfde soort waren groter dan de verschillen tussen verschillende soorten.

De FDA-onderzoekers bestudeerden ook de acute en subacute effecten van DDT op kleine proefdieren. Ratten, muizen, cavia's, konijnen en kuikens kregen DDT opgelost

in maïsolie via een maagsonde toegediend. Een probleem bij het opzetten van dit experiment was de hoeveelheid maïsolie die nodig was om grotere doses DDT op te lossen. Toch bleek uit de experimenten dat relatief kleine doses DDT kleine dieren vergiftigden en dat de dosering-sterftecurve vlak was (dat wil zeggen dat overlevingen en sterfgevallen zich over een breed doseringsbereik voordeden). De onderzoekers concludeerden ook dat ratten en muizen gevoeliger waren voor DDT in een enkele dosis dan cavia's en konijnen en dat DDT in oplossing sneller toxisch was dan DDT in suspensie.[Q43]

Voor de tests van subacute toxiciteit gaven de FDA-onderzoekers gedurende een jaar DDT in verschillende concentraties (variërend van 0,0 procent tot 0,10 procent) aan vier verschillende groepen ratten. Verschillende ratten die hoge doses kregen, vertoonden na enkele dagen typische DDT-symptomen en sommige stierven. De overlevenden ontwikkelden uiteindelijk symptomen en stierven. De ratten die werden blootgesteld aan 0,025 procent DDT vertoonden geen verhoogde sterfte tijdens het 52 weken durende experiment. **[052]** Autopsies van de dode dieren brachten meestal lichte tot matige leverschade, incidentele testiculaire atrofie en enige degeneratie van de schildklier aan het licht. Hoewel de onderzoekers aanvankelijk vermoedden dat de ratten een tolerantie voor DDT ontwikkelden, werd het duidelijk dat de hoeveelheid DDT die per kilogram lichaamsgewicht per dag werd geconsumeerd, geleidelijk afnam met de leeftijd, toen zij de voedselinname per kilogram lichaamsgewicht per dag berekenden en deze uitzetten tegen de leeftijd.

De FDA-onderzoekers onderzochten ook het effect van DDT op de groeisnelheid bij ratten in een gepaarde proef. Acht paren mannelijke ratten en acht paren vrouwelijke ratten werden aan het begin van de speenperiode aan het experiment onderworpen. Eén lid van elk paar kreeg 0,05 procent DDT opgelost in maïsolie gemengd met voedsel, en het andere lid kreeg een controledieet met een gelijkwaardige hoeveelheid maïsolie zonder DDT. Na elf weken beëindigden de wetenschappers het experiment en concludeerden dat het voeren van 0,05 procent DDT aan ratten de groeisnelheid niet significant leek te vertragen, hoewel de algemene trend van de gemiddelde groeisnelheid neerwaarts was.[Q44] De conclusies van dit rapport gingen verder dan de resultaten van de afzonderlijke experimenten en wezen op een van de aspecten van DDT die toxicologen het meest verontrustend vonden, namelijk de variabiliteit in individuele gevoeligheid, waardoor het moeilijk was om de veilig getolereerde dosis of blootstelling te schatten.[Q45]

Het onderzoeksteam van Calvery onderzocht ook de dermale of percutane absorptie van DDT met het oog op het uiteindelijke gebruik ervan tegen menselijke luizen. Bij acute toxiciteitstests werden konijnen blootgesteld aan 4 g/kg lichaamsgewicht van 5 procent DDT-poeder (talk). Noch droog, noch bevochtigd poeder veroorzaakte toxische symptomen. Nadat acute toxiciteit was uitgesloten, vroegen de FDA-onderzoekers zich af of DDT in andere oplossingen even “onschadelijk” zou blijken te zijn. Om dit te onderzoeken, voerden ze een negentig dagen durend subacuut experiment uit.[Q46] Ze ontdekten dat DDT licht irriterend was voor

intacte en geschaafde huid, vooral wanneer het werd aangebracht via een patch-test of op de handen van operators die er bijna een jaar lang dagelijks mee werkten. In een zorgvuldig geformuleerde conclusie adviseerden de wetenschappers voorzichtigheid bij het gebruik van DDT: “De bovenstaande gegevens wijzen erop dat onbeperkt gebruik van DDT-oplossingen op de huid niet zonder gevaar is; sommige DDT-oplossingen zijn echter veilig bevonden voor beperkt gebruik.”[Q47]

[053] Hoewel de meeste vroege DDT-experimenten betrekking hadden op de acute toxiciteit, onderzocht een team van onderzoekers van de afdeling Farmacologie van de Chemical Warfare Service de chronische toxiciteit van DDT bij honden. Dagelijkse doses van 100 mg/kg veroorzaakten “matige, grove tremor”, die verdween nadat DDT werd stopgezet. Verhoging van de dosis van 150 tot 250 mg/kg DDT veroorzaakte ernstigere neurologische stoornissen (intense tremoren waarbij alle spiergroepen betrokken waren, afwijkingen in het looppatroon, overdreven rekreflexen), maar de symptomen namen af en verdwenen enkele dagen na beëindiging van de behandeling. Bij hogere doses (meer dan 250 mg/kg) ontwikkelden zich ernstige neurologische symptomen: “ernstige hypermetria [hoge passen bij elke stap], stijve, overstrekte en abnormaal afwijkende benen en afwijkingen in het looppatroon” (honden konden niet in een rechte lijn lopen, maar bewogen zich zigzaggend voort). Andere symptomen waren onder meer onvermogen om te eten, wat leidde tot ernstig gewichtsverlies en uitdroging. De onderzoekers waren echter het meest bezorgd over het feit dat

de tolerantie van honden voor DDT aanzienlijk afnam: een dosis van 40 mg/kg (die bij een normale hond weinig of geen symptomen veroorzaakte) leidde tot ernstige symptomen bij honden bij wie het experiment werd herhaald. Zij concludeerden: "Uit deze waarnemingen bleek duidelijk dat langdurige toediening van DDT onomkeerbare symptomen had veroorzaakt. De klinische aard ervan wees erop dat schade aan het cerebellum een belangrijke rol zou kunnen hebben gespeeld bij het ontstaan ervan."[Q48] De onderzoekers ontdekten ook dat DDT de lever beschadigde, soms slechts in matige mate, maar in sommige gevallen zo ernstig dat de dieren stierven. DDT had echter geen aantoonbaar effect op de nierfunctie bij honden.

Deze DDT-onderzoeken vereisten voor het grootste deel geen methodologische innovaties. De meeste experimenten omvatten de berekening van LD_{50}'s en pathologische onderzoeken. Een uitzondering vormde het onderzoek van Edwin P. Laug, een van de farmacologen van de FDA-afdeling Farmacologie. Laug ontwikkelde een biologische test voor de bepaling van DDT in dierlijke weefsels en uitwerpselen op basis van de toxische reactie van de huisvlieg (Musca domestica). De grote gevoeligheid van de huisvlieg voor DDT (en andere chemicaliën) vormde een uitstekende indicator. Volgens Laug lag de LD_{50} onder de juiste omstandigheden in de orde van grootte van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht voor huisvliegen.[Q49] Hij extraheerde het vet uit het weefsel van een met DDT vergiftigd dier, plaatste het extract in een fles en liet er 100 vliegen in, die tijdens het rondvliegen de resten van het extract opnamen. Na een bepaalde tijd telde

Laug het aantal levende en dode vliegen en tekende hij een curve om het punt te bepalen waarop de helft van de vliegen was gestorven. Met behulp van deze bioassay, die hij zijn "vliegenassay" noemde, kon Laug hoeveelheden DDT in de orde van grootte van 2,5 ppm bepalen. **[054]** Na verloop van tijd zou Laugs flyo-assay worden vervangen door meer verfijnde chemische methoden, maar het was een nuttige techniek tijdens de vroege analyse van de toxiciteit van DDT en andere nieuwe chemicaliën.[Q50]

De meeste vroege tests van de acute of subacute toxiciteit van DDT op proefdieren duurden hooguit enkele maanden. Zelfs de tests voor chronische toxiciteit duurden minder dan zes maanden. Edwin Laug en zijn collega bij de FDA, O. Garth Fitzhugh, brachten daar verandering in toen zij experimenten met ratten uitvoerden die minstens zes maanden en maximaal twee jaar duurden. In een gepaarde voedingsexperiment kregen ratten gedurende zes maanden een dieet met 800 of 1200 delen per miljoen (ppm), waarna alle dieren kenmerkende symptomen van DDT-vergiftiging vertoonden. Na zes maanden bleek uit weefselanalyse dat er meetbare hoeveelheden DDT in alle weefsels (behalve in twee nieren) aanwezig waren. DDT leek vooral geconcentreerd te zijn in het perirenale vet (d.w.z. het vet rondom de nieren), waar de concentratie 50 tot 100 keer zo hoog was als in alle andere weefsels. De meest opvallende bevinding van deze studie kwam voort uit een blootstelling aan DDT gedurende twee jaar, waarna er een duidelijke correlatie was tussen het weefselgehalte, het duidelijkst zichtbaar in het perirenale vet, en de hoeveelheid DDT die was geconsumeerd. Toch

was de DDT-concentratie in het perirenale vet bij 800 ppm na zes maanden blootstelling ongeveer even hoog als na twee jaar blootstelling. Daarentegen bleef het DDT-gehalte in de nieren gedurende de twee jaar stijgen, tot een niveau dat vier tot vijf keer zo hoog was als dat na zes maanden.[Q51] DDT was het eerste insecticide dat werd onderworpen aan langdurige studies van maximaal twee jaar, ondanks het feit dat insecticiden op basis van zware metalen, zoals loodarsenaat, aantoonbaar giftiger waren. Studies naar de toxiciteit van loodarsenaat voor honden en ratten gingen enkele jaren vooraf aan de DDT-studies, hoewel het insecticide al tientallen jaren in gebruik was. Het is niet verwonderlijk dat farmacologen van de FDA dit onderzoek hebben uitgevoerd.[Q52]

Vanwege het mogelijke gebruik in melkveestallen was het al vroeg een punt van zorg of DDT uit melk werd geëlimineerd. Een studie ging hierop in door middel van een reeks experimenten met ratten en geiten. Onderzoekers gaven drie jonge vrouwelijke ratten, die elk een nest jongen van één dag oud zogen, een mengsel van 0,1 procent DDT in kippenvoer. Tussen dag 6 en 13 traden bij de volwassen ratten typische DDT-tremoren op en tussen dag 14 en 15 bij de jongen. Na dag 18 waren alle ratten dood, op één volwassen en één jong na. **[055]** In een ander experiment kregen negen volwassen ratten die uitsluitend geitenmelk kregen, dagelijks een orale dosis van 1 gram DDT per 3,63 tot 4,08 kg lichaamsgewicht. Alle ratten stierven na 2 tot 29 dagen met symptomen van DDT-vergiftiging. Nog een ander experiment toonde aan dat zogende ratten symptomen van DDT-vergiftiging ontwikkelden kort nadat hun moeders uitslui-

tend melk gingen drinken van geiten die regelmatig DDT kregen toegediend. Een kitten stierf ook met typische DDT-symptomen na het drinken van melk van een geit die 25 dagen lang DDT had gekregen, maar een nog niet gespeend geitje vertoonde geen tekenen van vergiftiging ondanks dat het 27 dagen lang vrijelijk had gedronken bij een geit die werd behandeld met DDT. Onderzoekers vroegen zich ook af of de melk van geiten die regelmatig met DDT werden besproeid, verontreinigd zou raken. In het licht van deze gemengde bevindingen drongen onderzoekers aan op voorzichtigheid, met name met betrekking tot de melk van koeien: “De gegevens wijzen er sterk op dat er intensiever onderzoek nodig is naar de toxiciteit van melk van melkkoeien die DDT-residuen binnenkrijgen via bespoten of bestrooide voedergewassen of door zichzelf te likken nadat ze met dit insecticide zijn bespoten of bestrooid.”[Q53]

Het voorzorgsbeginsel zou suggereren dat degenen die profiteren van de verkoop van een product als een chemisch insecticide, de veiligheid ervan moeten aantonen voordat het aan consumenten wordt vrijgegeven. Door het ontbreken van tests vóór het in de handel brengen (behalve voor doelorganismen) moesten regelgevende instanties zoals de FDA en PHS zich haasten om de toxiciteit van DDT vast te stellen.[Q54] Laboratoriumtests brachten tal van kwesties aan het licht die nader onderzoek vereisten. Hoewel de acute toxiciteit van DDT, zoals verwacht, vrij laag was, wezen experimenten met chronische toxiciteit erop dat DDT op lange termijn ernstige gevaren kon opleveren. De bevindingen van de farmacologen van de FDA in de afdeling Farmacologie,

gebaseerd op uitgebreid onderzoek naar acute en chronische toxiciteit, effecten op verschillende weefsels, blootstelling via voeding en inademing, evenals metabolische functies en concentraties in vetcellen en melk, ondermijnden in belangrijke mate de bewering dat DDT volkomen onschadelijk was voor warmbloedige dieren. Hun bevindingen waren echter voldoende dubbelzinnig om te suggereren dat DDT bij verstandig gebruik geen groot gevaar vormde voor zoogdieren. Vroege studies naar wilde dieren waren evenmin sluitend.

De weg van het laboratorium naar het veld was vrij rechtstreeks. In het voorjaar van 1945 begonnen wetenschappers wilde dieren te onderzoeken op de effecten van DDT. Onderzoekers gaven veldmuizen verschillende concentraties DDT, variërend van 0,40 procent tot 0,01 procent en 0 procent (als controle). Noch de controledieren, noch de muizen die lage doses (0,01 procent tot 0,10 procent DDT) kregen, vertoonden toxische effecten. **[056]** Bij 0,20 procent stierven echter twee muizen vóór het einde van het experiment (dertig dagen). Bij een verdubbeling van die dosis stierven vier muizen binnen negen dagen (een vijfde muis stierf op de eenentwintigste dag). Witvoetmuizen bleken in vergelijkbare tests minder gevoelig voor DDT dan veldmuizen. Inhalatietests waren minder overtuigend dan de innames. Tien veldmuizen die in een kunstmatige habitat werden geplaatst en met de hand werden besproeid met een mengsel van DDT en olie, vertoonden geen tekenen van toxiciteit, ook al werd op de zeventiende dag met DDT besproeide haver toegevoegd.[Q55]

Wilde katoenstaartkonijnen waren in het laboratorium ook zeer gevoelig voor DDT. Vier konijnen die kristallijn DDT kregen toegediend, ontwikkelden tremoren. Twee stierven (één op de vijftiende dag en één op de twintigste dag van het experiment). In een andere reeks toxiciteitstests met katoenstaartkonijnen werd DDT via een maagsonde toegediend in zes doseringen van 500 tot 2500 mg/kg lichaamsgewicht. Bij konijnen die werden blootgesteld aan doses onder 1500 mg/kg traden geen symptomen op, maar één konijn bij een dosis van 1500 mg/kg vertoonde op de tweede dag tremoren (maar herstelde zich). Bij de andere doses stierven twee van de vier konijnen bij een dosis van 2000 mg/kg op respectievelijk de derde en dertiende dag, en twee van de drie konijnen bij een dosis van 2500 mg/kg stierven op respectievelijk de zevende en twaalfde dag.[Q56]

Net als zoogdieren vertoonden vogels in laboratoriumonderzoeken de effecten van DDT. Don R. Coburn en Ray Treichler, biologen bij de U.S. Fish and Wildlife Service, gaven vijf weken oude bobwhite-kwartels een pap die DDT bevatte in percentages variërend van 0,40 procent tot 0,005 procent. Alle proefkwartels die een mengsel met 0,05 procent of meer DDT kregen, stierven. Zelfs bij 0,025 procent stierf de helft van de bobwhite-kwartels, en er waren zelfs sterfgevallen bij het laagste percentage dat in deze experimenten werd gebruikt (0,005 procent). Om de acute toxiciteit van DDT voor bobwhite-kwartels te bepalen, dienden de FWS-onderzoekers eenmalige doses DDT toe in kristalvorm of in een plantaardige olieoplossing. Voor de kristallijne vorm varieerden de doseringen van 50 mg/kg lichaamsge-

wicht tot 1000 mg/kg lichaamsgewicht, terwijl de doseringen voor de olieoplossing varieerden van 40 mg/kg lichaamsgewicht tot 1000 mg/kg lichaamsgewicht. Uit deze tests bleek dat 200 mg/kg lichaamsgewicht nodig was om een significante sterfte te veroorzaken. In tegenstelling tot onderzoekers met een achtergrond in de farmacologie hebben de biologen van de FWS geen LD_{50}-waarden voor kwartels bepaald, maar konden ze wel ruwe schattingen van de acute toxiciteit maken. Ten slotte merkten Coburn en Treichler op dat de symptomen van DDT-vergiftiging die bij andere dieren werden vastgesteld, dezelfde waren als bij vogels: overmatige nervositeit, verlies van eetlust, tremoren, spiertrekkingen en aanhoudende stijfheid van de beenspieren.[Q57]

[057] Als groep vertoonden wilde amfibieën een hoge gevoeligheid voor DDT. Na het verzamelen van eitjes van boskikkers uit poelen in het laagland langs de Patuxent-rivier, verdeelde Lucille Stickel, een andere bioloog van de FWS, de kikkervisjes over aquariumpotten met 100 per pot. Stickel liet controlepotten onbehandeld en behandelde andere alleen met olie. Een derde groep potten kreeg DDT en olie in een hoeveelheid die gelijk was aan 5 pond per acre. Alle kikkervisjes die met DDT waren behandeld, stierven binnen drie tot vijf dagen, terwijl de controlepotten en de kikkervisjes in potten die alleen met olie waren behandeld, gezond bleven.[Q58]

In vroege experimenten vertoonden in het wild gevangen vissen weinig of geen reactie op DDT. In een vroeg onderzoek zette Eugene Surber (een andere bioloog van de FWS)

medio augustus 100 beekforellen, 100 regenboogforellen en 100 blauwbaars in vier met elkaar verbonden raceways. Onderzoekers besproeiden de raceways met een olieoplossing van DDT in een hoeveelheid van 1 pond per acre en constateerden dat de DDT minstens vier uur op het wateroppervlak bleef liggen. Geen van de beekforellen of regenboogforellen stierf of vertoonde tekenen van besmetting, maar 4 tot 12 procent van de blauwbaars stierf binnen vijf dagen.[Q59] Een mogelijk probleem met de opzet van deze studie is dat DDT in een olieoplossing mogelijk niet verder is verdwenen dan het wateroppervlak, wat betekent dat alleen de vissen die regelmatig in contact kwamen met het oppervlak significant zijn blootgesteld.

Surber voerde een ander experiment uit, waarbij specifiek dit probleem werd aangepakt door twaalf kleine vijvers met hard water te bevolken met jonge vissen (50 blauwbaarsjes en 50 baarsjes). Drie vijvers werden niet behandeld en dienden als controlegroep. Vervolgens bracht hij DDT in drie vormen aan in de andere vijvers: in een olieoplossing, een emulsie en een suspensie. Na een week hebben de onderzoekers van de FWS alle vijvers leeggepompt en de overlevende vissen geteld. DDT in suspensie doodde zeer weinig vissen, terwijl DDT in oplossing 50 tot 60 procent van de blauwbaars doodde, maar zeer weinig baars. DDT in emulsie doodde alle vissen van beide soorten. In nog een ander experiment probeerde Surber te bepalen of vissen zouden sterven als ze alleen met DDT-verontreinigde vliegen werden gevoerd. Samen met zijn collega's zette hij 25 volwassen en 25 jonge blauwbaars in drie vijvers. De vissen in alle

drie de vijvers konden zich volproppen met vliegen. In twee van de vijvers waren de vliegen besproeid met een 12 procent oplossing van DDT in een hoeveelheid van 1 pond per acre, en in de derde vijver waren de vliegen onbehandeld (als controle). **[058]** Geen van de vissen in de vijvers stierf.[Q60] Omdat het onmogelijk was om andere symptomen bij vissen vast te stellen dan de dood, konden deze experimenten echter geen subtielere effecten van chronische DDT-vergiftiging aantonen.

Uit de laboratoriumtests met wilde dieren kunnen verschillende conclusies worden getrokken. Met uitzondering van de tests op veldmuizen en konijnen (beide groepen met laboratoriumanalogieën), vertonen ze weinig gelijkenis met de tests die op laboratoriumdieren zijn uitgevoerd. Experimenten met vogels, vissen en amfibieën moesten helemaal opnieuw worden opgezet. Over het algemeen was de omvang van de steekproeven in laboratoriumstudies van wilde dieren aanzienlijk kleiner. Terwijl laboratoriumwetenschappers aanzienlijke verschillen constateerden in de individuele gevoeligheid voor de toxiciteit van DDT, begonnen biologen die zich bezighielden met wilde dieren aanzienlijke verschillen te constateren in de gevoeligheid van de vele soorten wilde dieren. Deze factoren zouden allemaal worden versterkt toen biologen die zich bezighielden met wilde dieren van het laboratorium naar het veld verhuisden om de effecten van DDT te bestuderen.

In 1946 vatten twee wetenschappers van de FWS, Clarence Cottam (assistent-directeur) en Elmer Higgins (hoofd van de afdeling Visserijbiologie), de verwachtingen en angsten ten

aanzien van DDT samen in een van de eerste overzichten van de effecten ervan op vissen en wilde dieren (die op het moment van het overzicht grotendeels nog niet gepubliceerd waren): "Vanaf het begin van het gebruik als insecticide tijdens de oorlog heeft de kracht van DDT zowel enthousiasme als ernstige bezorgdheid gewekt. Sommigen zijn het gaan beschouwen als een wondermiddel tegen insectenplagen, anderen zijn gealarmeerd door de mogelijke schadelijke effecten ervan. De ervaren bestrijder beseft dat DDT, net als elk ander effectief insecticide of rodenticide, in feite een tweesnijdend zwaard is; hoe krachtiger het gif, hoe meer schade het kan aanrichten."[Q61] Bij de bespreking van het potentiële gevaar van DDT voor wilde dieren benadrukten Cottam en Higgins het concept van specificiteit in toxiciteit: "De meeste organische en minerale gifstoffen zijn tot op zekere hoogte specifiek; ze hebben niet op alle talloze dier- en plantensoorten evenveel effect; als dat wel het geval was, zou het voordeel van de bestrijding van ongewenste soorten ruimschoots teniet worden gedaan door de schade aan gewenste en nuttige soorten. *DDT vormt geen uitzondering op deze regel. Het is duidelijk dat een dergelijk effectief gif ook nuttige insecten, vissen en andere dieren zal doden.*"[Q62] Maar welk risico vormde het grootschalige gebruik van DDT voor dieren in het wild?

[059] Om te bepalen in hoeverre DDT het milieu verontreinigde, hebben wetenschappers een DDT-oplossing in een hoeveelheid van 2 pond DDT per acre vanuit een vliegtuig verspreid over een 117 acre groot stuk goed gedraineerd bos in de Patuxent River-laagvlakte in het Patuxent Research

Refuge in Maryland. Door petrischalen (vier inch in diameter) in het hele gebied te plaatsen vóór het sproeien en deze daarna chemisch te analyseren, ontdekten onderzoekers dat de hoeveelheid DDT die via het bladerdak van het bos de grond bereikte, slechts een fractie vertegenwoordigde van de oorspronkelijke depositie (0,008 pond per acre onder het bladerdak en de bodembedekking, 0,5 pond per acre op de open bosbodem onder het bladerdak en 0,6pond per acre onder de bomen langs een rivieroever). Insectenbestrijding was niet het doel van het onderzoek, maar onderzoekers constateerden dat veel insecten binnen enkele dagen na het sproeien stierven, met name volwassen muggen. De effecten waren slechts tijdelijk; de meeste soorten kwamen binnen twee tot drie weken weer terug op hun normale aantal.[Q63]

Wetenschappers van het Patuxent Research Refuge (een nationaal natuurreservaat) hebben de effecten van DDT op zoogdieren, vogels, amfibieën en vissen onderzocht. Met behulp van 50 levende vallen telden de onderzoekers het aantal twee soorten insectenetende zoogdieren (de kortstaartspitsmuis en de hertenmuis) op een 10 acre bespoten gebied en op een vergelijkbaar 10 acre controlegebied iets meer dan een mijl van het bespoten gebied. De populaties van beide zoogdieren namen op beide locaties af, dus de bevindingen waren statistisch niet significant: “De verschillen tussen de twee gebieden zijn niet statistisch significant en de consistente afnames kunnen het gevolg zijn van seizoensgebonden veranderingen in gedrag.”[Q64] Voor de vogelstudies hebben FWS-wetenschappers intensief naar nesten gezocht voordat ze een gebied van 31 acre binnen het 117 acre grote

stuk laaglandbos besproeiden. Ze hebben ook twee andere gebieden geteld: een gebied van 22 acre grenzend aan het besproeide gebied en een gebied van 32 acre iets meer dan een mijl verderop. Slechts één soort, de Amerikaanse roodstaart (Setophaga ruticilla), nam aanzienlijk af, mogelijk omdat deze vogel zich in de boomtoppen voedt en daardoor meer blootgesteld was.[Q65]

In een ander experiment werd geprobeerd te bepalen of het sproeien van DDT in een hoeveelheid van 5 pond/acre op vogelnesten het uitkomen van eieren zou verstoren, de ontwikkeling van jongen zou verstoren of zou leiden tot het verlaten van eieren. Met behulp van een handverstuiver besproeiden wetenschappers een gebied van 1 vierkante voet rondom en inclusief een nest met DDT. Na een poging om paren nesten van dezelfde soort te vergelijken, concludeerden de onderzoekers: “De behandeling met DDT had geen nadelig effect op het uitkomen van eieren of op de ontwikkeling van de jongen; het leidde niet tot het verlaten van nesten, zelfs niet wanneer deze zich in zo'n kleine ruimte bevonden als vogelhuisjes.”[Q66]

[060] Op dezelfde locaties als die welke voor de vogelstudies werden gebruikt, onderzocht een andere onderzoeker de effecten van DDT op kikkers en padden in het beboste laagland. In één experiment werden verschillende soorten kikker- en paddenkikkervisjes in open kooien geplaatst en gedurende negen dagen na besproeiing dagelijks geïnspecteerd. Geen van de dieren vertoonde zichtbare gevolgen van de besproeiing. In een ander experiment behandelde een wetenschapper twee kunstmatige vijvers die bewoond werden

door volwassen en kikkervisjes van verschillende soorten kikkers en padden met alleen xyleen en stookolie, twee met DDT in een olieoplossing van 1 pond/acre en twee met een olieoplossing van 5 pond/acre. Verschillende onbehandelde vijvers dienden als controles. Eén vijver van elk paar was dieper dan de andere. Onderzoekers namen tweemaal vóór het sproeien en meerdere malen daarna monsters uit alle vijvers met schepnetten. Geen van de amfibieën in de diepere vijver die behandeld was met 1 pond/acre DDT stierf, maar verschillende kikkers en grote kikkervisjes evenals een jonge waterslang stierven in de ondiepe vijver (vijf inches diep in het midden). Verschillende extra kikkers stierven in beide vijvers die behandeld waren met 5 pond/acre DDT. Niettemin overleefden sommige amfibieën in alle vijvers. Onderzoekers schreven alle sterfgevallen toe aan DDT.

Net als in de laboratoriumexperimenten waren vissen zeer gevoelig voor DDT. Bijna een mijl van de Patuxent River (een modderige beek met een stroming van ongeveer 130 kubieke voet/seconde tijdens de zomer) stroomde door het 117 acre grote gebied dat met DDT was besproeid. Slechts 9,5 uur na de eerste besproeiing vingen onderzoekers 95 dode vissen uit de beek bij het onderste einde van het besproeide gedeelte. Vier dagen na de behandeling bleven er dode vissen in het stopnet drijven, maar het grootste aantal ging verloren tijdens de eerste twee dagen. In wat in feite een gecontroleerd experiment was, brachten wetenschappers acht ondiepe, zachtwatervijvers (20 bij 50 voet) met verschillende vissoorten. Nadat de drie groepen vijvers waren besproeid met drie concentraties DDT (0,1, 0,5 en 1

pond/acre) en één vijver als controle niet was besproeid, constateerden de onderzoekers dat de sterfte aanzienlijk was in alle vijvers, maar het ernstigst in de vijver die was behandeld met 1 pond/acre.[Q67]

De meeste van de tot nu toe besproken studies naar wilde dieren hadden weinig of geen verband met laboratoriumstudies, met uitzondering van enkele studies naar wilde dieren in het laboratorium, waarbij een gezamenlijke poging was gedaan om laboratoriumexperimenten na te bootsen. Over het algemeen hadden de technieken, de taal en de benadering van experimentele opzet weinig gemeen met het laboratorium. **[061]** De redenen voor de opvallende verschillen tussen het laboratorium en het veld zullen naar voren komen in een nadere studie van de belangrijkste veldstudies naar de effecten van DDT op wilde dieren.

Net als bij de laboratoriumstudies hebben verschillende instanties onafhankelijk van elkaar de toxiciteit van DDT voor wilde dieren geëvalueerd. Een van de meest uitgebreide analyses van de mogelijke impact op niet-doelorganismen werd uitgevoerd door de PHS in het Carter Memorial Laboratory in Savannah, Georgia. Onder leiding van Clarence M. Tarzwell, een gepensioneerd senior assistent-sanitair bij PHS, wilde deze studie de effecten van DDT-larvicide tegen muggen op wilde dieren verduidelijken. Meer specifiek was het doel van de studies “te bepalen in welke doseringen en op welke wijze of in welke fysieke toestand DDT routinematig als larvicide tegen anofelen kon worden gebruikt zonder significant schadelijk te zijn voor andere organismen van economische of recreatieve waarde.”[Q68] Eind 1944, het

eerste jaar van het onderzoek, voerden onderzoekers experimenten uit naar de effecten van routinematige handmatige toepassing van DDT-poeders, emulsies en oplossingen, waarbij de toepassingsmethode, de soorten larvicide en de doseringen van DDT werden gevarieerd. Al vroeg in het onderzoek ontdekten zij dat dichte emulsies en oplossingen van DDT, toegepast in een hoeveelheid van 0,4 pond/acre, schadelijk waren voor de visstand in ondiepe wateren. Om deze reden verlegden zij hun aandacht naar DDT-poeders of -oplossingen in lagere concentraties (0,1, 0,05 of 0,025 pond/acre). Bij deze concentraties werd bij individuele behandelingen geen vissterfte waargenomen, maar herhaalde routinematige behandelingen leidden ertoe dat vissen begonnen te sterven in het interval tussen drie en tien behandelingen, en bij elf tot achttien behandelingen met deze dosering nam de populatie aanzienlijk af.[Q69]

Tegen 1945 had de PHS haar beoordeling van de toxiciteit van DDT aanzienlijk uitgebreid. Onderzoekers bestudeerden de effecten van de routinebehandeling met 0,1 pond DDT per acre, toegepast met vliegtuigen op uitgestrekte gebieden van het Savannah River National Wildlife Refuge in Georgia. De aanvankelijke nadruk op vis en visvoedselbronnen (oppervlakte-, bodem- en planktonorganismen organismen) werd met hulp van de FWS uitgebreid met studies naar de effecten van routinematige behandelingen op amfibieën, reptielen, vogels, zoogdieren en terrestrische insecten. Het sproeien werd voortgezet tijdens een derde seizoen (1946), terwijl onderzoekers de cumulatieve effecten van twee jaar routinematige behandelingen op de vis- en wildpopulaties

onderzochten.[Q70]

Voor dit onderzoek onderzochten wetenschappers vijvers in drie gebieden van het Savan?nah River Refuge en veertien natuurlijke vijvers bij het Plant Introduction Laboratory van het Bureau of Plant Industry. **[062]** Zij besproeiden DDT met wekelijkse tussenpozen (routinebehandelingen) in verschillende concentraties variërend van 2 ponden tot 0,025 pond per acre, maar de meeste experimenten vielen in het bereik van 0,1 tot 0,025 pond per acre. Wetenschappers gebruikten twee methoden om sterfte of veranderingen in de populatie van oppervlakteorganismen te detecteren. De eerste methode bestond uit grove observaties 24 tot 48 uur na de behandeling om sterfte van de grotere insectensoorten (zoals Gyrinidae, Dytiscidae, Hydrophilidae en Corixidae) te detecteren. De tweede methode bestond uit het nemen van kwantitatieve oppervlakte monsters voor en na de behandeling om eventuele veranderingen in de populatie van oppervlakteorganismen vast te stellen. Onderzoekers ontdekten al snel een belangrijk probleem met hun methodologie. Na het verzamelen van vijfentwintig willekeurige monsters aan het begin van het onderzoek en voor en na de behandeling, realiseerden ze zich dat er geen grote homogene gebieden in de vijvers waren die geschikt waren voor dergelijke bemonstering, en dat het aantal organismen dat in de verschillende monsters werd aangetroffen aanzienlijk varieerde. Verder merkten ze op dat de variatie in de meeste gevallen zo groot was dat het onmogelijk zou zijn geweest om zelfs grote verschillen als gevolg van de behandeling te detecteren. Daarom zagen zij af van willekeurige monsters ten gunste van

gepaarde monsters.

Zonder behandeling waren er geen significante verschillen in de genomen monsters, wat duidelijk bevestigde dat de gepaarde bemonsteringstechniek geldig was. De wetenschappers hebben zich consequent ingespannen om de variatie te verminderen door de bemonsteringstechniek strikt te controleren, zodat verschillen als gevolg van de behandeling konden worden gedetecteerd. Om de significantie van de verschillen in de monsters te bepalen, gebruikten de onderzoekers de t-toets van Student. Ze gebruikten P-waarden om significantieniveaus aan te duiden (met een waarde van 0,05 of minderbeschouwd als significant). Met deze methoden verduidelijkten zij de effecten van individuele behandelingen en toonden zij de resterende of cumulatieve effecten van routinematige behandeling aan door de populaties in de behandelde en controle (controle) vijvers gedurende de gehele behandelingsperiode grafisch te vergelijken.[Q71] Van alle studies naar de effecten van DDT op wilde dieren gaven de larvicide-experimenten van de PHS het meest getrouw de meest geavanceerde ecologische methoden van die tijd weer.[Q72]

Zorgvuldige methodologie leverde duidelijke resultaten op. Individuele behandelingen in ondiepe vijvers met een zandbodem met 1 tot 2 pond DDT per acre doodden talrijke waterdieren, waaronder ongewervelde dieren zoals libellen en meivliegen, evenals vissen. Zelfs nadat ze de spuitconcentraties hadden verlaagd, registreerden PHS-functionarissen hoge sterftecijfers voor niet-doelsoorten waterinsecten van vele orden. **[063]** Hoewel de sterfte meer uitgesproken was

bij hogere doseringen, was er bij alle doseringen sprake van sterfte (zelfs een lichte sterfte bij 0,025 pond per acre na de eerste paar behandelingen).

Nauwkeurige observaties verduidelijkten het effect van DDT op niet-doelwit waterinsecten. Door de effecten van DDT-spray te vergelijken met de effecten van stookolie alleen, rechtvaardigden de PHS-wetenschappers de hoge sterftecijfers: “De algemene resultaten suggereren dat 0,05 pond en 0,025 pond DDT per acre in stookolie slechts een fractie van het aantal oppervlaktevormen doodt als toepassingen van 0,1 pond per acre, en dat stookolie op zichzelf talrijke vormen dood."[Q73] De PHS-functionarissen suggereerden dat behandelingen met lage concentraties minder schadelijk zouden kunnen zijn voor niet-doelwitinsecten dan traditionele methoden voor muggenbestrijding: “Het kan zijn dat 0,025 tot 0,05 pond DDT toegepast in 1 gallon stookolie per acre aanzienlijk minder insecten doodt dan de reguliere routine van 15 tot 40 gallon per acredie in het verleden werd gebruikt voor muggenbestrijding.”[Q74]

Naast de grove waarnemingen van sterfte, namen wetenschappers kwantitatieve oppervlakte monsters in veel van de behandelde en controle vijvers. Hoewel enkele monsters significante veranderingen in de insectenpopulaties in bepaalde vijvers lieten zien, waren deze veranderingen niet consistentwanneer de vijvers werden vergeleken. De grootste veranderingen in het aantal insecten deden zich voor in de onbehandelde controle vijver, maar onderzoekers schreven deze verandering toe aan een fout in de bemonstering. Desondanks konden wetenschappers bepaalde populatie-

trends in kaart brengen aan de hand van de gegevens van kwantitatieve bemonstering. Chironomiden (muggen) leden de hoogste sterftecijfers, met name in een vijver die was behandeld met een oplossing van stookolie en 0,05 pond DDT per acre. Toch nam de totale populatie van oppervlaktevormen toe in behandelde gebieden. Met name nematoden, oligochaeten en copepoden namen toe in de behandelde vijvers in het natuurreservaat, wat erop wijst dat DDT hun roofdieren heeft verminderd.[Q75]

Onderzoekers aarzelden om bredere conclusies te trekken, bijvoorbeeld over wat deze veranderingen zouden kunnen betekenen voor andere organismen of het ecosysteem als geheel. Ze suggereerden echter wel dat sommige van de soorten die een ernstige achteruitgang leden, mogelijk een voedselbron voor vissen vormden en dat de vormen waarvan de populatie explodeerde, niet als vervangende voedselbron zouden kunnen dienen . Niettemin nuanceerden ze deze pessimistische suggestie: “De tot nu toe geconstateerde afnames zijn echter niet voldoende om de broedpopulatie te beïnvloeden, en aangezien de behandeling in beperkte gebieden plaatsvindt, is het waarschijnlijk niet voldoende om de vispopulatie ernstig te beperken door de voedselvoorziening te beperken.”[Q76] **[064]** Andere biologen van de PHS zouden de vraag naar de effecten van DDT op hogere levensvormen onderzoeken, maar de potentiële impact van DDT op de voedselbronnen voor vissen bleef centraal staan in hun onderzoek.

Onderzoekers onderzochten ook de effecten van larviciden met DDT op vogels en zoogdieren in het Savannah River

National Wildlife Refuge, kort na de studie van waterongewervelden en vissen en in aanzienlijke mate met dezelfde geavanceerde methodologie als die studie. De studie van de effecten op vogels en zoogdieren concentreerde zich op ongeveer 815 acres van het reservaat, waar in de zomer van 1946 larviciden werden gebruikt van 1946 met DDT (in een 20 procent oplossing in hoog gemethyleerde naftaleen) in een verhouding van 0,1 pond DDT per acre.

Voordat ze gingen sproeien, brachten de onderzoekers de tien eilanden in het onderzoek in kaart en plaatsten ze genummerde palen in rijen met een tussenafstand van 100 voet en 100 voet tussen de palen in elke rij, zodat een raster ontstond voor het registreren van de telling van zingende mannetjesvogels en het levend vangen van zoogdieren. In een poging voort te bouwen op eerder onderzoek, waarin de nadruk lag op de analyse van de effecten van eenmalige, hoge doses DDT, pasten de biologen van de PHS hun aanpak aan voor lichte behandelingen op regelmatige basis gedurende de langere periode die nodig was voor een effectieve bestrijding van larven. Vervolgens telden ze wekelijks de zingende mannetjes, beginnend op 26 maart 1946 en doorlopend tot 8 augustus, wanneer het broedseizoen voor de meeste soorten was afgelopen. Hoewel het aantal zingende mannetjes zowel op besproeide als op onbesproeide eilanden toenam, droeg de komst van nieuwe migranten bij aan deze verandering. In zowel besproeide als onbesproeide gebieden steeg het aantal zingende mannetjes van een laag niveau aan het begin van het broedseizoen, fluctueerde licht tijdens het seizoen en daalde naarmate het einde van het seizoen naderde. De bio-

logen van de PHS concludeerden: “Het uitblijven van een plotselinge daling of een geleidelijke afname van de populatie in het besproeide gebied wijst erop dat het sproeien met DDT geen noemenswaardige invloed heeft gehad op de populatie.”[Q77]

Zoogdieren leken evenmin te worden beïnvloed door routinematige larvenbestrijding met DDT. Het meest voorkomende zoogdier was de katoenrat (Sigmodon hispidus), een groot herbivoor knaagdier dat zich waarschijnlijk niet met insecten voedt. Aangezien de terugvangstpercentages vergelijkbaar waren (21,1 procent in de onbespoten gebieden en 25,4 procent in de bespoten gebieden), concludeerden de onderzoekers dat de activiteit van de ratten en hun sterftecijfer ongeveer hetzelfde waren in beide gebieden, wat erop wijst dat DDT geen duidelijk effect had op de knaagdierenpopulatie. **[065]** Bovendien vingen ze slechts half zoveel katoenratten in het niet-bespoten gebied als in het bespoten gebied, wat aanleiding gaf tot een provocerende conclusie: “DDT had dus geen duidelijk effect op het voortplantingsvermogen van de ratten op het bespoten gebied. Afgaande op de vangsten in de vallen was het voortplantingsvermogen iets groter bij ratten op het bespoten gebied.”[Q78] Onderzoekers bestudeerden ook konijnen, wasberen en katoenratten door middel van waarnemingen tijdens dagelijkse ritten door de bespoten en onbespoten gebieden. Op basis van 174 waarnemingen van onvolwassen konijnen in de onbespoten gebieden en 244 waarnemingen in de grotere bespoten gebieden concludeerden de biologen dat er geen significant verschil was, rekening houdend met de grotere omvang van

het bespoten gebied. Deze informatie leverde echter geen sluitende ondersteuning voor hun conclusie: “DDT had dus geen invloed op het voortplantingsvermogen van de konijnen in het bespoten gebied, zoals blijkt uit deze tellingen.”[Q79]

Ondanks de methodologische nauwkeurigheid van de PHS-onderzoeken naar de effecten van DDT-larvicide op wilde dieren, konden de onderzoeken de niet-acute of chronische effecten van lage concentraties DDT op wilde dieren niet effectief evalueren. Net als in zoveel andere vroege experimenten richtten deze onderzoeken zich op één enkel eindpunt – de dood van het organisme – en alles wat minder was dan de dood werd niet meegenomen in de analyses. In de jaren na de Tweede Wereldoorlog begonnen toxicologen net met de ontwikkeling van analysemethoden waarmeezij de effecten van chronische blootstelling konden evalueren. Dergelijke effecten omvatten carcinogeniteit en reproductieve effecten, evenals subtiele neurotoxische effecten. In het geval van DDT konden wetenschappers geen patroon ontwaren in het optreden van deze effecten, behalve dat bij hoge doses de meeste dieren vóór hun dood neurologische symptomen vertoonden. Fitzhugh meldde wel tumorvorming bij muizen en anderen merkten op dat DDT via de melk van de moeder op het nageslacht kon worden overgedragen, maar geen van deze geïsoleerde meldingen gaf een duidelijk beeld van de toxiciteit van DDT voor alle organismen.

Studies naar de toxiciteit van DDT voor de mens waren evenmin definitief.Enkele van de vroegste studies naar de

toxiciteit van DDT werden uitgevoerd op mensen. Wetenschappers wilden mogelijke gevaren van beroepsmatige en incidentele blootstelling aan DDT uitsluiten voordat de chemische stof het grote publiek bereikte. Het NIH en de PHS hadden bijzondere belangstelling voor de effecten van DDT op de menselijke gezondheid. Neal, Oettingen en anderen voerden inhalatie-experimenten uit op twee volwassenen. **[066]** De proefpersonen ondergingen uitgebreide tests voor en na blootstelling. De tests omvatten: polsslag, bloeddruk, ademhalingsfrequentie, grootte van de pupil en uiterlijk van het oog en het bindvlies, aanwezigheid van nystagmus, inspectie van de keel, evenwichtstests (vinger-neus-test en stabiliteit van gestrekte vingers), biceps- en achillespeesreflexen, urinetests (om albumine, suiker, urobiline, urobilinogeen en de aanwezigheid van nystagmus vast te stellen), inspectie van de keel, evenwicht(vinger-neustest en stabiliteit van gestrekte vingers) en biceps- en achillespeesreflexen, urinetests (om albumine, suiker, urobiline, urobilinogeen, cellulaire bestanddelen, pH, cilinders en soortelijk gewicht te bepalen), bloedanalyse (rode bloedcellen, hemoglobine, witte bloedcellen en differentiële tellingen) en psychofysiologische tests (inclusief mentale alertheid).

Uit deze uitgebreide reeks tests vonden Neal en anderen geen subjectieve systemische manifestaties van DDT-vergiftiging. Bovendien waren de resultaten van het lichamelijk onderzoek negatief en registreerden de wetenschappers geen fysiologische afwijkingen, behalve een daling van het hemoglobinegehalte en het aantal rode bloedcellen. De NIH-wetenschappers vatten hun resultaten als volgt samen:

“Het experiment toont verder aan dat inademing van 3,1 tot 4,0 mg DDT in de vorm van DDT-aerosol gedurende 1 uur per dag, gedurende 6 opeenvolgende dagen, geen subjectieve of objectieve symptomen veroorzaakt bij menselijke proefpersonen. ”[Q80] In een tweede reeks experimenten verhoogden de onderzoekers de blootstellingsniveaus tot drie keer die van het oorspronkelijke experiment. Dezelfde twee proefpersonen kregen de hogere doses vier weken na het oorspronkelijke experiment. Ook hier voerden wetenschappers voor en na de blootstelling een uitgebreid medisch onderzoek uit.Net als bij het eerste experiment vertoonde geen van de tests klinische tekenen van toxiciteit, ondanks DDT-afzettingen op de vibrissae (haren) in de neus van één proefpersoon en op de handen en onderarmen gedurende het hele experiment. De wetenschappers concludeerden dan ook dat blootstelling aan in totaal 124,8 gram DDT-aerosol “geen toxische effecten heeft bij menselijke proefpersonen en geen ernstige gezondheidsrisico's zou moeten opleveren bij gebruik onder de omstandigheden die vereist zijn voor het gebruik als insecticide”.[Q81]

Er zijn verschillende belangrijke studies uitgevoerd naar de effecten van DDT op mensen in Groot-Brittannië. Een onderzoeker voerde talrijke experimenten uit met vrijwilligers die onderkleding droegen die was geïmpregneerd met 1 procent DDT (op basis van drooggewicht). Bij dit onderzoek was ook een kleine groep technici betrokken die werkzaam waren in laboratoria en bij de bulkimpregneringwaardoor zij in contact kwamen met DDT. Geen van de achtenvijftig mannen vertoonde symptomen die duiden op toxische ab-

sorptie, hoewel enkele mannen lichte, voorbijgaande aanvallen van dermatitis hadden, die al dan niet door DDT veroorzaakt konden zijn. Op basis van deze resultaten concludeerde de onderzoeker dat soldaten in gevechtssituaties veilig kleding kunnen dragen die geïmpregneerd is met DDT als afschrikmiddel tegen luizen. **[067]** Hij citeerde ook, zonder bronvermelding, vergelijkbare studies van mannen die DDT sproeiden, uitgevoerd door Amerikanen.[Q82]

Een andere Britse onderzoeker plaatste twee mannelijke proefpersonen in een achthoekige kamer (1,8 meter breed, 1,8 meter hoog) gedurende twee periodes van 48 uur met een tussenperiode van 48 uur. De wanden van de kamer waren beschilderd met een verflaag (film). Tijdens de eerste blootstellingsperiode bevatte de verf geen DDT, maar tijdens de tweede blootstelling bevatte de verf 2 procent DDT. De proefpersonen droegen alleen korte broekenen werden gedwongen te zitten, zodat een groot deel van hun huid in contact kwam met de olieachtige film op de wanden. Medische onderzoeken (om de vierentwintig uur uitgevoerd) omvatten klinisch neurologisch onderzoek, elektro- encefalogrammen, hematologisch onderzoek en urineanalyse, evenals aantekeningen van subjectieve verschijnselen.[Q83]

Uit de uitgebreide onderzoeken bleken geen meetbare veranderingen tijdens de controleperiode, maar er waren wel significante veranderingen tijdens de periode van blootstelling aan DDT. Subjectief voelden beide proefpersonen oogpijn, vermoeidheid, zwaarte en pijn in de ledematen en werden ze extreem prikkelbaar en ongeïnteresseerdvoor elk soort werk. Ze voelden zich niet in staat om de eenvoudigste

mentale taken uit te voeren (hoewel één proefpersoon wiskundige problemen met normale precisie kon oplossen). Beide proefpersonen leden aan hevige gewrichtspijn en één moest een dag in bed doorbrengen. Naast deze uitgesproken subjectieve bevindingen waren er lichte neurologische effecten: verminderde reflexen, veranderingen in het gehoor, één proefpersoon had perifere anesthesie en de andere had een lichte tremor.[Q84] Dit soort intense blootstelling veroorzaakte neurologische effecten die niet werden geregistreerd in andere studies met menselijke proefpersonen.

Een ander Brits onderzoek naar de effecten van DDT op mensen werd uitgevoerd aan de Royal Naval School of Tropical Hygiene. Onderzoekers volgden de gezondheid van vijftien mannen die aan de school verbonden waren en die gedurende vele maanden zwaar en continu werden blootgesteld aan een 5 procent oplossing van DDT in kerosine. Diverse klinische en speciale onderzoeken (waaronder nier- en leverfunctie, bloedonderzoek, algemeen gedrag, en arbeidsprestaties) toonden geen nadelige effecten in verband met DDT. In een ander experiment stelden onderzoekers zes menselijke vrijwilligers gedurende 27,5uur verspreid over vijf dagen in een proefruimte bloot aan een continu-fase aerosol van DDT. **[068]** En in nog een andere experimentele kamer behandelden ze een groep van vijf proefpersonen op dezelfde manier 's nachts en/of continu gedurende drie maanden. Geen van de vrijwilligers vertoonde nadelige effecten. Wetenschappers van de Royal Navalconcludeerden: “DDT is, wanneer het als insecticide wordt gebruikt, met redelijk verstand en de voor het gebruik van moderne insecti-

ciden gebruikelijke voorzorgsmaatregelen, onschadelijk voor mens en dier."[Q85]

In de VS voerde naast Neal nog een andere wetenschapper voor de PHS een groot deel van het onderzoek naar de toxiciteit van DDT voor de mens uit. Wayland J. Hayes, Jr., gevestigd in Savannah, Georgia, was hoofd van de afdeling Toxicologie van de Technology Branch van het Communicable Disease Center van de PHS. In 1949 analyseerden Hayes en twee collega's menselijk vet op de aanwezigheid van DDT. Eerdere studies hadden aangetoond dat zowel mensen als dieren afgebroken DDT (metabolieten) via de urine uitscheiden.[Q86] Er was geen systematisch onderzoek gepubliceerd, behalve het onderzoek van Laug en collega's, die een techniek gebruikten waarmee het onmogelijk was om de hoeveelheden DDT (of metabolieten) in de oorspronkelijke vetmonsters te bepalen.[Q87] Hayes en zijn collega's stelden vast dat het merendeel van de monsters een groot aandeel afgebroken DDT (DDE, een metaboliet van DDT) bevatte, maar ze konden niet vaststellen of DDE aanwezig wasomdat DDT-residuen worden afgebroken op plantaardige producten vóór de opname, tijdens de spijsvertering of na afzetting in menselijk vetweefsel. Niettemin riepen zij op tot heroverweging van de mogelijke gezondheidsrisico's die gepaard gaan met het wijdverbreide gebruik van DDT.[Q88] Jaren later, toen duidelijk werd dat DDT grote schade aanrichtte aan het voortplantingssysteem van roofvogels, kwam DDE naar voren als de boosdoener.

Eind 1953 Hayes een uitgebreide analyse van de toxiciteit van DDT voor de mens. Met gevangenisvrijwilligers als

proefpersonen ontwierp Hayes experimenten om mogelijke klinische effecten bij verschillende doseringen te bestuderen, evenals het verband tussen orale dosering en opslag van DDT en metabolieten in vetweefsel, en het verband tussen orale dosering en uitscheiding via de urine.[Q89] Gedurende periodes van maximaal achttien maanden consumeerden elk van de 51 vrijwilligers ("met volledige kennis van het onderzoeksplan en met volledige vrijheid om zich op elk moment terug te trekken") 0, 3,5 of 35 mg DDT per dag. Hayes stelde de doseringen vast op basis van de schatting van O. Garth Fitzhugh van de dagelijkse hoeveelheid DDT die door een gemiddelde volwassene via de omgeving wordt geconsumeerd: 1,75 mg. Hayes stelde de doseringen voor de vrijwilligers vast op ongeveer 20 keer en 200 keer deze hoeveelheid. Aan het einde van het onderzoek merkten Hayes en zijn collega's op: **[069]** "Gedurende het hele onderzoek klaagde geen enkele vrijwilliger over symptomen of vertoonde hij of zij bij de gebruikte tests tekenen van ziekte die geen duidelijk herkenbare oorzaak hadden die duidelijk geen verband hield met blootstelling aan DDT."[Q90]

Hayes' onderzoek naar de opslag van DDT in mensen toonde aan dat mensen na een jaar een drempel bereikten, waarna ze geen DDT meer ophoopten. Hij ontdekte ook dat proefpersonen 20 procent van de toegediende DDT als DDA, een andere metaboliet van DDT, zoals DDE, in hun urine uitscheidden. Hayes en zijn collega's concludeerden: "De resultaten geven aan dat er een grote veiligheidsfactor verbonden is aan DDT zoals het nu voorkomt in de algemene voeding."[Q91] Zoals bij zoveel van de vroege evaluaties

van de toxiciteit van DDT, definieerden wetenschappers veiligheid als de afwezigheid van acute toxiciteit of klinische effecten. Hayes hield ook geen rekening met verschillen tussen verschillende soorten blootstelling. Zijn onderzoek naar inname had geen betrekking op toxiciteit bij inademing of blootstelling via de huid. In 1956, toen Hayes' studie werd gepubliceerd in het *Journal of the American Medical Society*, hadden andere wetenschappers, artsen en natuurbiologen al sterke kritiek op DDT.[Q92] Ondanks deze tendensen bleef Hayes het gebruik en de veiligheid ervan verdedigen.

Historicus Edmund Russell merkte op: "Er waren al bommen vóór de atoombom, maar de atoombom bracht de aanval op menselijke vijanden naar een nieuw niveau. Er waren al medicijnen vóór penicilline, maar penicilline bracht de aanval op bacteriële ziekten naar een nieuw niveau. Er waren al insecticiden vóór DDT, maar DDT bracht de aanval op insectenplagen naar een nieuw niveau."[Q93] Na veel van de onderzoeken naar de toxiciteit van DDT voor doelinsecten, proefdieren, wilde dieren (inclusief niet-doelinsecten) en mensen uitvoerig te hebben bestudeerd, kunnen we nu toevoegen dat DDT niet alleen de bestrijding van insecten heeft veranderd, maar ook een belangrijke invloed heeft gehad op de manier waarop wetenschappers de toxiciteit van nieuwe chemicaliën beoordelen. Tijdens en direct na de Tweede Wereldoorlog hebben wetenschappers DDT intensief onderzocht. Het is veilig om te zeggen dat geen enkele chemische stof eerder zo uitgebreid is bestudeerd door zo'n breed scala aan wetenschappers: economische entomologen, laboratoriumwetenschappers, natuurbiologen, volksgezond-

heidsfunctionarissen en artsen.

Verschillende trends verbinden deze uiteenlopende onderzoeken. Het meeste onderzoek richtte zich uitsluitend op de acute effecten van DDT. Zelfs de weinige studies die chronische effecten probeerden te onderzoeken, stelden de proefdieren over het algemeen bloot aan te hoge doses DDT (met als enige belangrijke uitzondering de tweejarige studies op muizen, waarbij ook vrij hoge doses DDT werden gebruikt). Vanwege de korte duur van de meeste experimenten traden er weinig toxische effecten op, behalve bij hoge blootstellingsniveaus. **[070]** Onderzoekers concludeerden daarom dat DDT niet schadelijk was. De belangrijkste uitzondering hierop lijken laboratoriumstudies te zijn, waarin talrijke klinische en subklinische effecten werden waargenomen, maar op verschillende manieren werden afgewezen of gebagatelliseerd.

De meeste onderzoekers benadrukten de directe effecten van DDT en verwierpen indirecte effecten, zoals de toename van de populaties bladluizen en rode mijten, die beide de blootstelling aan DDT overleefden en floreerden nadat hun insectenpredatoren waren bezweken. Economische entomologen waren zich echter bewust van dit potentiële probleem. De grootste variatie in de individuele experimenten zat in de gebruikte concentraties DDT. Concentraties variëerden van minder dan 1 procent tot meer dan 10 procent, maar de daadwerkelijk toegepaste hoeveelheid varieerde ook van minder dan 0,1 pond per acre tot 5 pond per acre en meer. Als we kijken naar theoretische modellen voor de analyse van DDT, zien we dat de laboratoriumstudies sterk leunden

op de farmacologie en haar rigoureuze testprocedures (de laboratoriumstudies behoorden tot de meest consistente van alle vroege studies naar DDT). De studies naar de effecten op doelinsecten hadden een goed ontwikkeld model in de economische entomologie. Veel van de studies naar wilde dieren weerspiegelden geen geavanceerde ecologische theorie (een opvallende uitzondering was het gezamenlijke onderzoek van de PHS en de FWS naar de effecten van DDT als larvicide). Ten slotte waren de studies bij mensen sterk gebaseerd op modellen voor beroepsmatige blootstelling en in mindere mate op laboratoriumdierstudies.

Alle DDT-studies hebben in zekere mate bijgedragen aan de studie van toxicologie. De laboratoriumtests verfijnden het gebruik van de LD_{50} als benchmark norm voor acute toxiciteit. Daarnaast streefden de farmacologen van de FDA naar de ontwikkeling van bruikbare maatstaven voor chronische toxiciteit, zoals de bioassay van Laugmet huisvliegen en langetermijnstudies die tot twee jaar duurden (DDT was het eerste insecticide dat aan een dergelijke uitgebreide analyse werd onderworpen). Het is niet helemaal duidelijk waarom biologen betrokken raakten bij de analyse van de toxiciteit van DDT voor wilde dieren. James Whorton toonde aan dat wilde dieren geen zorg waren voor de wetenschappers die de pesticiden bestudeerden die aan DDT voorafgingen, zoals loodarsenaat.[Q94] Maar in tegenstelling tot loodarsenaat, dat vanaf de grond werd verspreid, zou DDT in aerosolen vanuit vliegtuigen worden verspreid, waardoor de potentiële blootstelling van wilde dieren, waaronder nuttige insecten en gewervelde dieren, waaronder mensen, aanzienlijk zou

toenemen. Niettemin heeft DDT het toepassingsgebied van de toxicologie verbreed door aanleiding te geven tot onderzoek naar wilde dieren **[071]** , dat onderdeel werd van de toxicologische evaluatie. Onderzoek naar de effecten van DDT op mensen wees op weinig tot geen effecten bij lage doseringen of blootstelling, wat duidt op een passende veiligheidsfactor, maar de accumulatie van DDT-metabolieten zoals DDE maakte nader onderzoek noodzakelijk. DDT-metabolieten zouden later in toxische concentraties worden aangetroffen in de eierschalen van roofvogels, een teken van uitgebreide milieuverontreiniging.

Toxicologen (chemici, farmacologen, natuurbiologen en artsen) gingen de nieuwe uitdagingen van DDT aan. Deze technologie was zo nieuw dat wetenschappers moeite hadden om manieren te vinden om de risico's ervan te identificeren en te evalueren. De oorlogsinspanningen coördineerden en consolideerden het werk van vele wetenschappers bij het onderzoek naar de toxiciteit van DDT, net zoals de tragedie rond Elixir Sulfanilamide aanleiding gaf tot geconcentreerde toxicologische analyses. Maar het onderzoek naar de effecten van DDT was niet het enige onderwerp van oorlogstijdonderzoek; het Office of Scientific Research and Development van het leger sponsorde vele andere wetenschappelijke analyses van chemische stoffen.

[072]

HOOFDSTUK – 3

HET TOXICITEITSLABORATORIUM VAN DE UNIVERSITEIT VAN CHICAGO

De ontdekking van DDT als effectief bestrijdingsmiddel aan het begin van de Tweede Wereldoorlog leidde tot uitgebreid onderzoek naar de toxiciteit ervan. DDT werd in de eerste jaren na de introductie aan meer toxicologisch onderzoek onderworpen – door entomologen, toxicologen en natuurbiologen – dan enig ander bestrijdingsmiddel dat daarvoor was gebruikt. Toch brachten de oorlog en de nasleep ervan veel andere nieuwe chemische stoffen voort die om toxicologisch onderzoek vroegen. Om de toxiciteit van deze chemische stoffen – en ook hun potentieel voor gebruik in oorlogstijd – te beoordelen, gaf het Office of Scientific Research and Development (OSRD) van het leger de Universiteit van Chicago een contract om deze nieuwe stoffen te evalueren. De Universiteit van Chicago staat bekend om haar grote bijdragen aan de oorlogsinspanningen door het werk van haar beroemde natuurkundigen, maar ook universiteitsonderzoekers leverden een belangrijke bijdrage via het Toxicity Laboratory.[Q1]

De oprichting van het Toxicity Laboratory en het brede scala aan onderzoek dat daar werd verricht, vormen om ten minste twee redenen een centrale episode in de ontwikke-

ling van de toxicologie. Ten eerste was het Toxicity Laboratory een van de eerste instellingen die zich volledig toelegde op toxicologisch onderzoek, dat verwant was aan de farmacologie, maar zich daar steeds meer van onderscheidde. Veel vooraanstaande toxicologen begonnen hun studie of startten hun onderzoek in het Toxicity Laboratory. Ten tweede, hoewel sommige van de brede onderzoeksonderwerpen die daar werden onderzocht ver lijken te staan van milieurisico's en pesticiden, zijn er belangrijke verbanden op gebieden als de gezamenlijke toxiciteit universiteit van Chicago toxiciteitslaboratorium en resistentie tegen antimalariamiddelen, beide factoren die centraal zouden staan in de analyse van insecticiden.

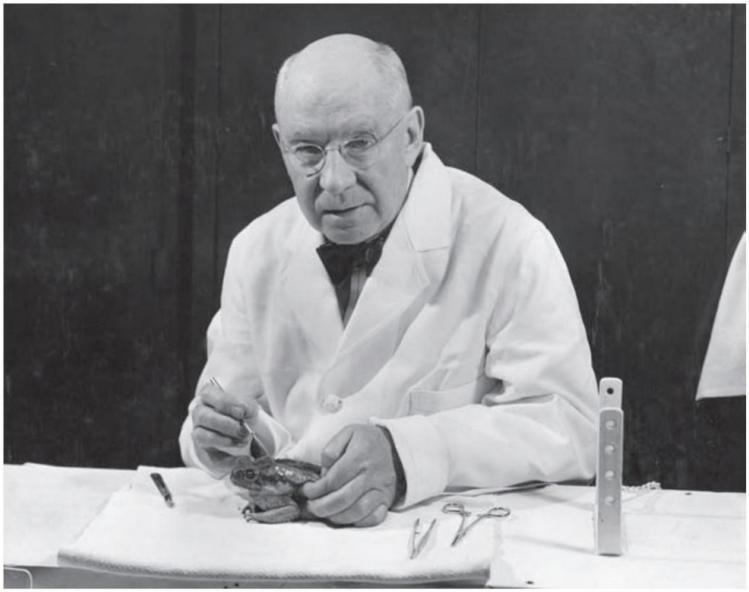
[073] Als voorzitter – chair – van de afdeling Farmacologie aan de Universiteit van Chicago leidde E. M. K. Geiling tijdens de oorlog verschillende gelijktijdige programma's via het Toxicity Laboratory. Geiling en zijn groeiende groep medewerkers en studenten screenden antimalariamiddelen, evalueerden de kankerremmende effecten van derivaten van mosterdgas, bestudeerden het lot van bepaalde geneesmiddelen door middel van radio-isotopen en onderzochten de toxiciteit en farmacologie van organofosfaatchemicaliën. Geiling had aanzienlijk succes geboekt als faculteitslid aan de Johns Hopkins University en als hoogleraar en later voorzitter van de afdeling Farmacologie aan de Universiteit van Chicago, waar hij toezicht hield op cruciale studies. De federale autoriteiten van de FDA waren bekend met Geilings onderzoek naar Elixir Sulfanilamide (zie hoofdstuk 1). De centrale rol van de Universiteit van Chicago in de weten-

schappelijke inspanningen ter ondersteuning van de Tweede Wereldoorlog maakte de integratie van Geiling en de afdeling Farmacologie een logisch vervolg op het lopende onderzoek daar.[Q2]

In 1936 richtte de School of Medicine van de Universiteit van Chicago een aparte afdeling Farmacologie op en benoemde Geiling tot eerste voorzitter. Geiling organiseerde de afdeling als een academische eenheid met een evenwicht tussen onderwijs en onderzoek voor afgestudeerden. Zijn eerste promovendus, Frances Oldham Kelsey, promoveerde in 1938. Kelsey dacht dat haar toelating tot het promotieprogramma misschien een vergissing van Geiling was, aangezien het nog niet gebruikelijk was om vrouwen toe te laten, en Geiling richtte zijn toelatingsbrief aan ‘Mr. Oldham’ (Kelsey's meisjesnaam). Nadat Kelsey de plaats in het doctoraatsprogramma had aanvaard, weigerde Geiling toe te geven dat hij zich misschien had vergist. Kelsey bloeide als doctoraatsstudente en later als collega, voordat ze bij de FDA ging werken.[Q3]

Ruim voor de officiële toetreding van de Verenigde Staten tot de Tweede Wereldoorlog werd op basis van een defensiecontract het Toxicity Laboratory opgericht aan de Universiteit van Chicago. Het Orlando Laboratory voor de studie van medische entomologie ontstond volgens hetzelfde principe. Met de intensivering van de Tweede Wereldoorlog gaf de National Defense Research Committee (NDRC) de Universiteit van Chicago de opdracht een faciliteit op te zetten waar de toxiciteit van chemische stoffen voor de Chemical Warfare Service (CWS) kon worden beoordeeld. Hiermee

hoopten militaire functionarissen de ernstige verwondingen te voorkomen die Amerikaanse soldaten tijdens de Eerste Wereldoorlog hadden opgelopen door chemische oorlogsvoering. **[074]** Een van de belangrijkste redenen waarom de NDRC voor Chicago koos, was dat de universiteit in een oude elektriciteitscentrale een ongebruikte schoorsteen had die kon worden gebruikt om het laboratorium te ventileren.



E. M. K. Geiling bereidt een mariene pad voor de extractie van bufagine. Met dank aan de University of Chicago Photographic Archives apf 1– 06326, Special Collections Research Center, University of Chicago Library.

Bovendien was Chicago uitgegroeid tot een centrum voor onderzoek naar de ontwikkeling van de atoombom. Ten slotte was Geiling, bekend om zijn onderzoek naar de toxiciteit van diethyleenglycol (zie hoofdstuk 1), een ideale verbin-

dende kracht voor het project.

Met goedkeuring van het NDRC-contract werd Geiling op 1 april 1941 hoofdonderzoeker van het nieuw opgerichte Toxicity Laboratory, met Franklin D. McLean als eerste directeur. Tijdens de oorlog bouwden Geiling en McLean het Tox Lab uit van een team van zes medewerkers in één gebouw tot een onderzoekscoöperatie met meer dan zestig onderzoekers, verdeeld over zeven grote gebouwen. De fysieke omvang van het laboratorium was een ondergeschikte zorg in vergelijking met het samenstellen van een bekwaam personeelsbestand, het definiëren van onderzoeksproblemen en het opdoen van de ervaring die nodig was om de experimentele resultaten te interpreteren in termen van de behoeften van de strijdkrachten.[Q4] **[075]** Laboratoriumwetenschappers herinnerden zich later dat ze in het begin moeite hadden om onderzoeksvragen zo te formuleren dat de resultaten zouden bijdragen aan de oorlogsinspanningen. Als groep waren de wetenschappers totaal onbekend met de tactische en strategische problemen van het leger. Ook waren de farmacologen in Chicago niet op de hoogte van de inspanningen van een klein aantal wetenschappers in de laboratoria van de CWS in Edgewood, Maryland, waardoor ze geïsoleerd raakten. De personeelsbezetting was ook een grote uitdaging voor het Toxicity Laboratory. Net als bij het Manhattan Project werden farmacologen en andere wetenschappers vrijwel gedwongen om hun vooroorlogse banen en universitaire studies op te geven. Op 28 juni 1941 werd bij uitvoerend besluit de OSRD opgericht onder leiding van Dr. Vannevar Bush. De OSRD bestond uit de bestaande NDRC en

een nieuwe Commissie voor Medisch Onderzoek (CMR).[Q5] Elk van deze groepen onderhandelde over contracten met tal van onderzoeksuniversiteiten en medische faculteiten.[Q6]

In 1943 nam McLean ontslag bij het Tox Lab om een functie bij de CWS te aanvaarden en werd Dr. Keith Cannan van de New York University de nieuwe directeur.[Q7] Terwijl Geiling en andere leden van het Tox Lab werden geconfronteerd met vragen over onderzoek, ruimte en personeel, kwamen er tientallen chemicaliën binnen die moesten worden geëvalueerd; uiteindelijk zouden er meer dan duizend chemicaliën tegelijk binnenkomen. Om zo'n enorme hoeveelheid nieuwe chemicaliën te kunnen analyseren, werden wetenschappers uit vele wetenschappelijke disciplines, waaronder biologie, geneeskunde en natuurkunde, bij het Tox Lab betrokken. Talrijke specialisten, waaronder farmacologen, fysiologen, biochemici, pathologen, chemici, natuurkundigen, wiskundigen, oogartsen en dermatologen, sloten zich aan bij het laboratorium.[Q8] De nieuwe chemicaliën stelden de onderzoekers van het Tox Lab voor uitdagingen die veel verder gingen dan de aanvankelijke vragen over de toxiciteit van de chemicaliën bij inademing. Andere vragen waren: "Vervloei [een bepaalde chemische stof] het zicht of veroorzaakte het blaren op de huid, zoals mosterdgas? Zorgde het ervoor dat iemand moest huilen, niezen of jeuk kreeg? En als dat het geval was, waarom? En wat kon eraan worden gedaan? Hoe goed waren de gasmaskers, de antigaszalven en de beschermende kleding?"[Q9]

De groep evalueerde de toxiciteit van enkele duizenden potentiële chemische strijdmiddelen, waaronder stikstofmos-

terd, antimalariamiddelen, radio-isotopenmarkers en organofosfaatvergiften. Naast uitgebreide laboratoriumruimte voor onderzoekers beschikte het Toxicity Laboratory over faciliteiten voor proefdieren. **[076]** Voor de experimenten in het Tox Lab werden grote aantallen apen, honden, konijnen, ratten en muizen gebruikt, om nog maar te zwijgen van kakkerlakken en zijderupsen, voor toxiciteitsstudies. De dieren werden gehouden in "zoölogische hokken", waaronder hondenrennen. In tegenstelling tot de meeste dierproeflaboratoria van tegenwoordig stonden de hokken buiten. De weinige bomen boden de dieren een minimum aan schaduw, maar verder weinig bescherming. De aanwezigheid van hondenrennen suggereerde echter dat er enige zorg was voor het welzijn van de dieren.[Q10]

Geiling bracht een dynamische stijl in het departement Farmacologie, en daarmee ook in het Toxicity Laboratory, die zijn medewerkers inspireerde tot persoonlijke en professionele loyaliteit. Geiling was nooit getrouwd (en stond het huwelijk van zijn medewerkers slechts met tegenzin toe) en behandelde de faculteit, het personeel en de studenten van de afdeling Farmacologie en het Toxiciteitslaboratorium als familie. Hij koos zelfs persoonlijk kerstcadeaus uit (meestal boeken die aansloten bij de interesses van de ontvanger). Geiling was verantwoordelijk voor de promoties van de faculteit en elk jaar voegde hij bij zijn aanbevelingen aan de decaan op dramatische wijze zijn eigen ontslagbrief, voor het geval de decaan zijn aanbevelingen zou afwijzen. Geiling bracht het nieuws van dergelijke beslissingen aan het einde van een ontbijt in de University Club. John Doull her-

innerde zich zijn ervaring tijdens een van die bijeenkomsten: “Tijdens een van die ontbijtjes bespraken we mijn voornemen om geneeskunde te gaan studeren en toen ik aangaf dat ik er nog over wilde nadenken, stelde hij voor dat ik dat snel zou doen, omdat ik de week daarop al met anatomie zou beginnen.”[Q11] De kracht van Geilings leiderschap bracht de afdeling Farmacologie en het Toxiciteitslaboratorium vooruit, wat resulteerde in talrijke publicaties en tientallen afgestudeerde studenten die een centrale rol zouden spelen bij de vorming van de discipline toxicologie. Verschillende belangrijke onderzoeksprogramma's kenmerkten de beginjaren van het Tox Lab: de gezamenlijke toxiciteit van antimalariamiddelen, resistentie tegen antimalariamiddelen, stikstofmosterdverbindingen en het opsporen van minuscule doses met radio-isotopen.

Na uitgebreide inspanningen om de toxiciteit van chemische oorlogsmiddelen te screenen, startte de afdeling Farmacologie onder leiding van Geiling een belangrijk onderzoeksprogramma om het probleem van het tekort aan twee antimalariamiddelen, kinine en atabrine, aan te pakken. Als een altijd dodelijke ziekte vormde malaria een grote bedreiging in tijden van oorlog, vooral in tropische gebieden.[Q12] De endemische en wijdverspreide aanwezigheid van malaria, met name in het Pacifische gebied, noopte het Amerikaanse leger ertoe een effectieve behandeling te vinden. **[077]** DDT bestreed malaria door muggen te verminderen of uit te roeien, maar besmette soldaten moesten onmiddellijk worden behandeld nadat ze de ziekte hadden opgelopen. Tijdens de Eerste Wereldoorlog had malaria de uitdagingen van de oorlog nog

verergerd, waardoor troepen verzwakt en gedemoraliseerd raakten.[Q13] Malaria richtte grote schade aan onder de troepen, vooral omdat medisch personeel geen speciale training had gekregen om de dreiging ervan het hoofd te bieden. Met het uitbreken van de Tweede Wereldoorlog erkenden de autoriteiten het gevaar van de ziekte en richtten zij hun gezamenlijke inspanningen op de bestrijding ervan. Hierbij waren medewerkers van het leger, de marine, de PHS, de Inter? national Health Division van de Rocke fel ler Foundation, universiteiten en bedrijven, evenals de National Research Council en de OSRD betrokken.[Q14] Op verschillende niveaus trachtten militaire volksgezondheidsfunctionarissen de bedreiging van malaria aan te pakken.

Een deel van de reden voor de toegenomen bewustwording van malaria was ongetwijfeld het aanzienlijke risico op blootstelling aan de ziekte. Amerikaanse troepen werden ingezet in Panama en het Caribisch gebied, de westkust van Afrika, de Balkan, Sicilië en Zuid-Italië, India, Birma, Indonesië en de eilanden in de Stille Zuidzee, Formosa en Zuid-China, die tot de meest malariagevoelige regio's ter wereld behoorden. Omdat medische entomologen malaria in het begin van de twintigste eeuw in de Verenigde Staten onder controle hadden gebracht, hadden maar weinig Amerikaanse soldaten eerder met de ziekte te maken gehad en was vrijwel niemand immuun. Zelfs degenen die in de VS of elders enige immuniteit hadden opgebouwd, waren niet immuun voor de malariastammen die in Afrika, Azië en Europa voorkwamen.

Onderzoekers in Duitsland, Frankrijk en de VS ontwikkel-

den antimalariabehandelingen met zeer uiteenlopende resultaten. Zo ontwikkelde Bayer, een divisie van I. G. Farben Industrie, die sulfanilamide had ontwikkeld (zie hoofdstuk 1), tijdens het voorbereiden en testen van meer dan twaalfduizend antimalariamiddelen in korte tijd twee nieuwe geneesmiddelen: plasmoquin (in Groot-Brittannië bekend als pamaquine) en quinacrine (in Groot-Brittannië mepacrine). Amerikaanse onderzoekers synthetiseerden onafhankelijk chloroquine en amodiaquine. In de eerste jaren van de oorlog bestudeerden Amerikaanse onderzoekers verschillende antimalariamiddelen, waaronder atabrine en plasmochin.[Q15]

DDT verminderde de zwermen muggen die de ziekte op mensen overbrachten aanzienlijk, maar medische functionarissen zochten ook naar manieren om de ziekte te bestrijden zodra deze het menselijk lichaam was binnengedrongen. **[078]** In het Tox Lab testten Geiling en zijn medewerkers bestaande geneesmiddelen en zochten ze naar nieuwe, een programma dat niet alleen zeer succesvol bleek in zijn directe missie, maar ook een bijdrage leverde aan de groeiende methodologie van de milieutoxicologie.

Aan de Universiteit van Chicago leidde Graham Chen van de afdeling Farmacologie het klinisch onderzoek. Wetenschappers van het Tox Lab screenden aanvankelijk meer dan veertienduizend geneesmiddelen, waarvan er ongeveer honderd de klinische onderzoeksfase bereikten. Chicago raakte betrokken bij het onderzoek naar chloroquine nadat zich onvoorziene toxiciteit had ontwikkeld bij mariniers die door Coggeshall in Klamath Falls met het geneesmiddel waren behandeld. Dit ongeluk was voor de OSRD aanleiding om

Chen en Geiling te vragen toxiciteitsonderzoek naar chloroquine uit te voeren in een gevangenis in Illinois. Na enkele zeer snelle regelingen verplaatsten de onderzoekers uit Chicago hun onderzoek van het Manteno State Hospital naar de Stateville Penitentiary, meer dan tachtig mijl verderop.[Q16] De toxiciteitsonderzoeken naar chloroquine in het Stateville Hospital begonnen op 25 oktober 1944. Na enkele maanden van voorbereiding toedienden de toxicologen uit Chicago op 8 maart 1945 aan dertig vrijwillige gevangenen door muggen geïnduceerde malaria van de Chesson-stam, Southwest Pacific Vivax. Dit proces nam bijna vierentwintig uur in beslag en niet alle infecties sloegen aan. Toen het nationale malariaprogramma zich van bestrijding van de ziekte naar genezing richtte, verwierven de onderzoekers in Chicago snel een groot deel van de beschikbare onderzoeksgelden.

Biomedisch historicus Nathaniel Comfort heeft aangetoond dat het malariaprogramma in Stateville een precaire positie inneemt in de geschiedenis van de biomedische ethiek. Enerzijds kregen de onderzoekers uit Chicago wat zij beschouwden als geïnformeerde toestemming van alle gevangenen die zich ‘vrijwillig’ hadden aangemeld voor het malariaonderzoek. Anderzijds stelde Comfort vast dat veel van de experimenten die op gevangenen werden uitgevoerd, volgens de ethische normen van die tijd (en sindsdien) niet op burgers hadden mogen worden uitgevoerd. Toch stelt Comfort dat het malariaproject in Stateville eenvoudige ethische of morele formules tart: gevangenen stemden vrijwillig in met “vernederende, pijnlijke, gevaarlijke en zelfs levensbedreigende procedures”, ondanks de risico's.[Q17]

Met de ontbinding van de OSRD op 1 juli 1946 werd de financiering van het project overgedragen aan de PHS. Minder dan achttien maanden later hadden Chen, Geiling en andere onderzoekers in Chicago zorgvuldig vijfendertig 8-aminochinolines gescreend en aangetoond dat isopentaquine superieur was aan pentaquine, dat weer beter was dan pamaquine. **[079]** Ondanks deze veelbelovende resultaten was de meerderheid van de leden van de Malaria Study Section van het NIH van mening dat het onderzoek naar dergelijke verbindingen moest worden stopgezet.[Q18]

Na op 26 maart 1948 een aanvraag voor een laatste subsidie van 15.000 dollar bij het NIH te hebben ingediend, concentreerden Chen en het team van de Universiteit van Chicago zich op de primaire amines, die tot dan toe grotendeels waren verwaarloosd. Een van deze verbindingen, die bekend werd als primaquine, was een van de meest veelbelovende ontdekkingen van het onderzoek naar malaria in Chicago. Vrijwilligers in de Stateville Penitentiary kregen vanaf 22 februari 1948 voor het eerst primaquine in een dosis van 15 mg per dag. De onderzoekers hielden de dosis bewust laag naar aanleiding van eerdere rapporten van Schmidt dat primaquine even giftig was als pamaquine (latere studies met apen weerlegden de bevindingen van Schmidt). Op 30 maart 1948 (slechts enkele maanden voor het aflopen van de subsidie) verhoogden de onderzoekers de dosis primaquine tot 30 mg per dag. Pas op 1 juli 1948 besefte Chen het aanzienlijke potentieel van primaquine. Gezien de naderende beëindiging van de onderzoeksfinanciering wendde Chen zich tot Lowell Coggeshall, een andere malarioloog, die decaan was

van de medische faculteit van de Universiteit van Chicago. Chen dacht dat hij het antimalariaproject op het meest basale niveau kon uitvoeren (besmette vrijwilligers beschermen zonder nieuwe studies te starten) of het project in zijn volledige omvang kon uitvoeren, een inspanning die 25.000 tot 30.000 dollar per jaar zou kosten om primaquine te onderzoeken. Coggeshall moedigde Chen sterk aan om het nieuwe medicijn te onderzoeken: "Ga voluit in Stateville. Als primaquine zo goed is als het lijkt, geloof ik niet dat je moeite zult hebben om sponsors voor je werk te vinden. Als het vals alarm blijkt te zijn, garandeer ik je dat de Universiteit van Chicago je voldoende middelen zal geven om je te beschermen tegen problemen in Stateville."[Q19]

Toen de PHS aankondigde dat het alle klinische onderzoeken naar malaria in de VS zou stopzetten omdat malaria niet langer een bedreiging voor de volksgezondheid vormde, nam het leger op 1 januari 1950 de financiële steun voor het antimalariastudie in Stateville over. Chen adviseerde om het onderzoek niet kortzichtig te beperken tot primaquine, maar in de loop van latere onderzoeken bleek primaquine zo effectief tegen Koreaanse malaria dat de ontwikkeling van nieuwe antimalariamiddelen vrijwel werd stopgezet.[Q20]

[080] Voordat vrijwilligers uit de Stateville Penitentiary werden opgenomen in het onderzoek, dienden vier wetenschappers van het Tox Lab als proefpersonen voor een onderzoek, wat een duidelijke indicatie was van hun toewijding aan het onderzoek. Kelsey, Oldham, Dearborn, M. Silverman en E. W. Lewis controleerden de uitscheiding van atabrine in de urine. Alle ‘proefpersonen’ ontwikkelden mil-

de toxische symptomen als reactie op een dagelijkse dosis gedurende vijfenveertig dagen, en de uitgescheiden hoeveelheid atabrine bedroeg nooit meer dan 11 procent van een dagelijkse dosis. Zelfs vijfenvijftig dagen na toediening van de laatste dosis waren er nog aanzienlijke hoeveelheden atabrine in de urine van de proefpersonen aanwezig.[Q21] Studies met zelfexperimenten suggereren dat de wetenschappers van het Tox Lab zeer toegewijd waren aan hun onderzoek. Tegelijkertijd kan de bereidheid van wetenschappers om deel te nemen ook erop wijzen dat zij zich geen zorgen maakten over de toxiciteit van antimalariamiddelen.

Een van de belangrijkste onderzoeken die Chen en Geiling met de OSRD-subsidie hebben uitgevoerd, betrof de beoordeling van de gezamenlijke toxiciteit van verschillende antimalariamiddelen.[Q22] Met de aanzienlijke ontwikkeling van antimalariamiddelen tijdens en direct na de Tweede Wereldoorlog begonnen sommige artsen te experimenteren met combinaties van geneesmiddelen in de verwachting dat deze effectiever zouden zijn dan een afzonderlijk middel bij de genezing van de ziekte. Chen en Geiling wilden de gezamenlijke toxiciteit in de gastheer en de werkzaamheid van verschillende combinaties van meerdere antimalariamiddelen bij muizen vaststellen. Voor richtlijnen met betrekking tot de relatie tussen dosering en sterfte wendden zij zich opnieuw tot het onderzoek van Chester I. Bliss, die, zoals we hebben gezien, rigoureuze biostatistische benaderingen had ontwikkeld voor dosering-sterftecurves en de LD_{50} voor afzonderlijke geneesmiddelen. Daarnaast bedacht Bliss statistische methoden voor de evaluatie van gezamenlijke toxici-

teit. Het onderwerp was voor Bliss interessant om theoretische redenen: “Wat was het effect van meerdere chemische stoffen op een toxiciteitscurve?” Maar Bliss vond gezamenlijke toxiciteit ook interessant om praktische redenen, met name in verband met de zoektocht naar nieuwe insecticiden: “Bij de zoektocht naar nieuwe insecticiden bieden gecombineerde gifstoffen veel mogelijkheden, maar er zijn criteria nodig om mengsels waarin de gecombineerde ingrediënten een verhoogde toxiciteit hebben, te scheiden van mengsels waarin ze onafhankelijk van elkaar werken, aangezien de eerste groep het meest veelbelovende onderzoeksgebied vormt.” Bliss haalde een onderzoek aan naar de toxiciteit van twee pesticiden (rotenon en pyrethrine) die in combinatie werden gebruikt, waarbij de auteurs geen bewijs van synergie vonden, terwijl een andere onderzoeker dezelfde oorspronkelijke gegevens gebruikte en wel duidelijk bewijs van synergie ontdekte.[Q23]

[081] Om deze verwarring op te lossen, gaf Bliss een definitie en kwantitatieve analyse van drie soorten gezamenlijke toxische werking, waarbij het sterftepercentage als maatstaf voor de reactie werd gebruikt. In het geval van “onafhankelijke gezamenlijke werking” werkten de gifstoffen of geneesmiddelen onafhankelijk van elkaar en hadden ze verschillende sterftepatronen. De gevoeligheid van een organisme voor één component kon al dan niet gecorreleerd zijn met de gevoeligheid voor de andere. Kwantitatief kon de toxiciteit van het mengsel worden voorspeld aan de hand van de dosering-sterftecurve voor elk afzonderlijk toegepast bestanddeel en de correlatie in gevoeligheid voor de twee

gifstoffen. Bliss gebruikte de term ‘soortgelijke gezamenlijke werking’ voor gifstoffen of geneesmiddelen die soortgelijke maar onafhankelijke effecten hadden, zodat het ene bestanddeel in een constante verhouding door het andere kon worden vervangen. De individuele gevoeligheid zou volledig gecorreleerd of parallel zijn. De kwantitatieve berekening van de toxiciteit van verbindingen met een vergelijkbare gezamenlijke werking kon rechtstreeks worden voorspeld op basis van de toxiciteit van de bestanddelen, mits hun relatieve verhouding bekend was. Ten slotte, en misschien wel het belangrijkste, omschreef Bliss ‘synergistische werking’, waarbij de effectiviteit of toxiciteit van een chemisch mengsel niet kon worden beoordeeld op basis van die van de afzonderlijke bestanddelen, maar afhankelijk was van kennis over de gezamenlijke toxiciteit van de chemische stoffen bij gebruik in verschillende verhoudingen. Synergetische werking had de meest ernstige gevolgen voor de farmacologie en toxicologie, omdat de ene component het effect van de andere versterkte of verzwakte.[Q24] Zoals Bliss had voorspeld, vonden zijn onderzoek en methodologieën brede toepassing in de ontwikkeling en toepassing van geneesmiddelen, insecticiden en andere chemische mengsels.

Chen en Geiling pasten de definities en methoden van Bliss rechtstreeks toe op antimalariamiddelen. Atabrine en kinine werkten bijvoorbeeld op een onafhankelijke en vergelijkbare manier, net als kinine en hydroxyethylapocupreïne. De combinaties van kinine en pamaquine en van kinine en pentaquine waren echter veel giftiger dan op basis van hun individuele toxiciteit te verwachten was, duidelijke gevallen van

synergie in de twee combinaties. De dosering-sterftecurves leken meer op die voor verschillende geneesmiddelen dan op de som van de curves voor de afzonderlijke geneesmiddelen. Chen en Geiling verklaarden de gezamenlijke toxiciteit van atabrine en kinine door een gemeenschappelijke werkingsplaats te suggereren, maar ze konden de synergie tussen kinine en pamaquine niet verklaren: “Aangezien slechts een zeer kleine hoeveelheid kinine, 1/30 van de minimale letale dosis, voldoende is om de synergetische werking met een minimale letale dosis pamaquine bij acute mortaliteit aan te tonen, zijn de plaats en het mechanisme van deze werking van kinine duidelijk verschillend van die welke plotselinge dood bij dieren veroorzaken bij een letale dosis kinine.”[Q25] **[082]** Chen en Geiling speculeerden dat de gezamenlijke toxiciteit het gevolg zou kunnen zijn van een effect op een enzymatisch proces dat essentieel is voor het leven. In hun artikel legden zij de nadruk op acute toxiciteit en vermeldden zij chronische toxiciteit slechts terloops, waarbij zij waarschuwden dat deze al dan niet in verband zou kunnen staan met acute toxiciteit.[Q26] Dit belangrijke onderscheid werd in de vroege toxicologische en farmacologische literatuur vaak over het hoofd gezien. Zoals we in hoofdstuk 4 en de volgende hoofdstukken zullen zien, werd de gezamenlijke toxiciteit een centraal thema in het onderzoek naar en de wetgeving inzake pesticiden.

Chen en Geiling probeerden ook de aard van de resistentie tegen geneesmiddelen te achterhalen in een voortdurend onderzoek naar geneesmiddelen voor de behandeling van trypanosomen (parasitaire protozoën die trypanosomiasis ver-

oorzaken), met name de “trypanocidale activiteit” bij laboratoriummuizen. Hun eerste rapport over dit onderzoek beschreef een eenvoudige, kwantitatieve methode voor het testen van de therapeutische werking van antimoniumverbindingen en gaf een vergelijking van de trypanocidale potentie en de toxiciteit van bekende organische antimoniumpreparaten. Zij baseerden de test voor de potentie van trypanocidale stoffen op de onderdrukking van de infectie en de genezing van de ziekte. In theoretische zin was de belangrijkste bevinding van Chen en Geiling's eerste onderzoek naar trypanosomen de kwantitatieve evaluatie van de ‘therapeutische index’, oftewel de verhouding tussen de maximaal getolereerde dosis en de minimale genezende dosis. Eerdere onderzoekers hadden de therapeutische index in kwalitatieve zin ontwikkeld, zonder rekening te houden met biologische variatie. Onder verwijzing naar recente vorderingen in de kwantitatieve farmacologie, namen Chen en Geiling het 50%-niveau aan (d.w.z. de verhouding tussen de maximaal getolereerde dosis en de minimale curatieve dosis was twee op één). Zij redeneerden dat het gewicht van een waarneming het grootst was wanneer het effect 50 procent bedroeg, wat zeer wenselijk was in een test zoals zij die hadden bedacht, waarbij het aantal dieren klein was.[Q27]

Om het probleem van resistentie tegen geneesmiddelen aan te pakken, ontwikkelden Chen en Geiling eerst een in-vitro-procedure om het antitrypanosomale effect van antimoniumverbindingen te bepalen.[Q28] Met deze procedure voegde een promovendus (F. W. Schueler) zich bij Geiling en Chen om het onderzoek voor zijn proefschrift af te ronden, en ontwik-

kelden zij een resistentiecriterium op basis van de remmende werking van mapharsen (een standaardreferentiegeneesmiddel) op het glucoseverbruik door trypanosomen. **[083]** De resistentiefactor was gelijk aan de verhouding tussen de 50 procent suppressieve dosis mapharsen op het glucosegebruik voor de resistente muizenstam en de 50 procent suppressieve dosis mapharsen voor de normale muizenstam. Schueler, Chen en Geiling stelden voor dat de bepaling van de resistentie van parasieten gebaseerd kon worden op een criterium van 15 procent onderdrukking voor toxiciteitsstudies of 90 procent onderdrukking voor onderzoek naar dodelijke doseringen, in plaats van op het door hen gebruikte niveau van 50 procent onderdrukking.[Q29] Op die manier kon de methodologie het volledige spectrum van toxiciteitsstudies bestrijken.

Het onderzoek naar antimalariabehandelingen begon als een poging om bestaande antimalariamiddelen te vervangen en te verbeteren voor de oorlogsinspanningen. Het einde van de oorlog bracht veranderingen in de prioriteiten en financiering met zich mee, maar Chen, Geiling en anderen zetten hun onderzoek naar antimalariamiddelen voort en breidden het uit. Naast het uitbreiden van het scala aan geneesmiddelen tegen malaria, richtten Chen en Geiling zich op subtielere aspecten van de geneesmiddelen, zoals gezamenlijke toxiciteit en resistentie. Gezamenlijke toxiciteit of potentiëring en resistentie werden belangrijke problemen toen toxicologen de toxiciteit van synthetische insecticiden onderzochten. Onderzoekers maakten in hun latere onderzoek naar pesticiden gebruik van technieken die waren ontwik-

keld voor antimalariabehandelingen.

Naast het onderzoek naar antimalariamiddelen besteedden wetenschappers van het Toxicity Laboratory van de Universiteit van Chicago veel aandacht aan de analyse van stikstofmosterd.[Q30] In 1942 merkte C. C. Lushbaugh, een patholoog in het laboratorium, op dat muizen die met stikstofmosterd waren vergast veel minder witte bloedcellen hadden dan normaal en dat het beenmerg en de lymfeklieren van de dieren geen bloedcellen meer aanmaakten. Deze ontdekking was voor Leon Jacobsen en Charles Spurr van de afdeling Geneeskunde van de Universiteit van Chicago aanleiding om de effectiviteit van stikstofmosterd tegen bepaalde ziekten zoals leukemie, lymfosarcoom en de ziekte van Hodgkin te testen.[Q31] Dit onderzoek resulteerde in enkele van de eerste chemotherapeutische middelen tegen kanker.[Q32] Een symptoom dat bij al deze ziekten voorkomt, is de aanwezigheid van abnormaal grote aantallen witte bloedcellen. De mosterdverbindingen hadden een vergelijkbaar effect op de bloedcellen als röntgenstraling. Het onderzoek in het Tox Lab vormde een aanvulling op onderzoek dat werd uitgevoerd in de afdeling Farmacologie van de Yale University (ook gesponsord door de OSRD), waaruit het potentieel van stikstofmosterd voor gebruik in chemotherapie bleek.[Q33]

[084] Tijdens de oorlog legde het Toxicity Laboratory zich toe op het ontdekken en analyseren van de meest giftige verbindingen, hetzij voor mogelijk gebruik in de strijd, hetzij in anticipatie op wat de vijand zou kunnen doen. Aan het einde van de oorlog keerden de leden van het Tox Lab echter terug naar enkele stikstofmosterdverbindingen die zij in het begin

van de Tweede Wereldoorlog als “relatief niet-giftig” hadden beschouwd. Sommige van deze verbindingen hadden ondanks hun lagere toxiciteit toch een effect op de witte bloedcellen.[Q34] Na de oorlog ontdekten onderzoekers van het Tox Lab dat bepaalde stikstofmosterden alle zich vermenigvuldigende normale weefsels aanvielen en dat zij behoorden tot een groep verbindingen die bekend staan als “mitotische arrestatoren”. Hoewel de stikstofmosterden geen remedie voor kanker bleken te zijn, bleek uit klinische proeven dat ze langdurige remissies van de ziekte bevorderden en de gevoeligheid van tumoren voor röntgentherapie heractiveerden. Beide factoren stimuleerden verder onderzoek.[Q35]

Terwijl natuurkundigen van de Universiteit van Chicago en elders in 1944 haastig werk maakten van het onderzoek naar de eerste atoombom, begonnen wetenschappers het potentieel van nucleair onderzoek voor de samenleving te onderzoeken. Het resultaat van deze overpeinzingen was de oprichting van het Jeffries Committee, voorgezeten door Zay Jeffries. Andere leden van het comité waren R. S. Mulliken (secretaris), Enrico Fermi, James Franck, T. R. Harness, R. S. Stone en C. A. Thomas. De Jeffries Committee kwam bijeen om zoveel mogelijk de toekomst te bepalen van een nieuw vakgebied, dat zij ‘*nucleonics*’ noemden. In de biologie en geneeskunde leek het gebruik van radio-isotopen voor het onderzoeken van fundamentele problemen in het metabolisme van dieren en planten, zoals ademhaling, fotosynthese, vet- en eiwitmetabolisme, en minder belangrijke problemen, zoals de rol van micronutriënten.[Q36]

In 1945 nam de CWS de financiering van het Tox Lab over,

maar tegen het einde van de oorlog was de moederorganisatie, de OSRD, ontbonden. Het lab kwam in 1947 opnieuw in andere handen en sloot een contract met de Atomic Energy Commission (AEC). De nieuwe financieringsbron wekte de interesse van onderzoekers van het Toxicity Laboratory voor de nieuwe technologie van radio-isotopenmarkers. Vóór de oorlog waren farmacologen voor farmacologisch onderzoek aangewezen op chemische stoffen als tracers. Deze tracers waren bijvoorbeeld bepaalde kleurstoffen of chemicaliën met specifieke eigenschappen.

Radio-isotopen beloofden een aanzienlijke verbetering van het vermogen van farmacologen om de routes van een bepaald medicijn te traceren. In tegenstelling tot chemische tracers, die de samenstelling van een geneesmiddel verdunden of op andere wijze beïnvloedden, leidden radio-isotopen tot “natuurlijke tracers”, wat suggereerde dat ze dezelfde atomaire structuur hadden als niet-radioactieve geneesmiddelen. **[085]** In feite waren radioactieve geneesmiddelen bijna identiek aan hun niet-radioactieve tegenhangers, met dit verschil dat sommige atomen in het gemerkte geneesmiddel radioactief waren en straling uitzonden die wetenschappers konden volgen met behulp van zeer gevoelige instrumenten, zoals de geigerteller, de scintillatieteller of de ionisatiekamer. Met deze apparaten konden Geiling en zijn collega's de aanwezigheid van de kleinste hoeveelheden van een geneesmiddel en al zijn metabolieten in alle organen en weefsels van het lichaam detecteren.

Geiling somde de talrijke uitdagingen op die bepaalde geneesmiddelen vormden en die met het gebruik van ra-

dio-isotopen in de farmacologie konden worden aangepakt: "Een aantal van onze meest bruikbare geneesmiddelen hebben (1) complexe chemische structuren, (2) kunnen nog niet gemakkelijk in het chemisch laboratorium worden bereid, (3) worden in zulke kleine doses aan patiënten toegediend dat, wanneer ze in de weefsels en lichaamsvloeistoffen worden verdeeld, de conventionele biologische en chemische methoden ontoereikend zijn, (4) sommige van de beschikbare methoden weliswaar de onveranderde geneesmiddelen kunnen detecteren, maar niet de metabolieten, (5) een ander belangrijk voordeel van het gebruik van gemerkte geneesmiddelen is dat ze op een therapeutisch of subtoxisch niveau kunnen worden bestudeerd."[Q37] Eerdere studies naar de verspreiding van geneesmiddelen kregen de kritiek dat de gebruikte doses ver boven het therapeutische niveau lagen en soms zelfs in het toxische bereik. Door het gebrek aan gevoeligheid van de tracerchemicaliën moesten de onderzoekers grote doses gebruiken.

Met de medewerking van botanici, zoölogen, organische chemici en personen die waren opgeleid in radio-isotopentechnieken, ontwikkelden Geiling en zijn collega's methoden om radioactieve geneesmiddelen te produceren met behulp van koolstof-14. Hiervoor kweekten ze planten zoals digitalis (*Digitalis purpurea*) en nicotine (*Nicotiana rustica*) in een gesloten systeem waarin ze radioactieve kooldioxide introduceerden (die de planten tijdens het ademhalingsproces opnamen). Door de digitalis te drogen en te verwerken kon radioactieve digitoxine worden verkregen; door nicotine aan hetzelfde proces te onderwerpen ontstond radioactieve

nicotine. In beide gevallen kon Geiling een hoge zuiverheidsgraad van de geneesmiddelen aantonen. Zelfs in de vroegste, verkennende experimenten met koolstof-14 was Geiling ervan overtuigd dat deze techniek veel beter was dan andere markeringsmethoden: “Dit kan een voordeel zijn bij het gebruik van dergelijke materialen in biologische problemen, omdat hiermee alle koolstofhoudende metabolische fragmenten van het medicijn kunnen worden getraceerd in plaats van alleen het enkele atoom dat gewoonlijk in synthetische medicijnen wordt gemerkt.”[Q38] **[086]** Verdere experimenten met radioactieve digitoxine toonden aan dat het effect van het medicijn niet cumulatief was: “Onze voorlopige experimenten wijzen er duidelijk op dat digitoxine niet als een cumulatief geneesmiddel kan worden beschouwd, aangezien het grotendeels wordt gemetaboliseerd en in relatief korte tijd wordt uitgescheiden. Het werkingsmechanisme van digitoxine moet dus opnieuw worden geëvalueerd met behulp van deze nieuwe technieken.”[Q39] Dit verdere onderzoek verhoogde Geilings verwachtingen voor de nieuwe techniek in experimenten met mensen: “Het gebruik van radioactieve digitoxine bij geschikte patiënten zou veel licht moeten werpen op de metabolische route van dit belangrijke middel.”[Q40]

[087] Het gebruik van radio-isotopen als tracers bleef niet beperkt tot geneesmiddelen die uit planten zoals digitalis en belladonna werden gesynthetiseerd. Een jonge doctoraalstudent genaamd John Doull (geb. 1922) ontwikkelde een methode voor de biosynthese van radioactieve bufagine als basis voor zijn proefschrift.

E. M. K. Geiling en een collega bereiden radioactieve digitoxine voor.
Met dank aan de University of Chicago Photographic Archives apf 1– 06306, Special Collections Research Center, University of Chicago Library.

Onder supervisie van Geiling en Kenneth DuBois (een tijdens de oorlog aangeworven faculteitslid) voerde Doull tropische padden (Bufo marinus) radioactieve algen die waren

geleverd door W. F. Libby van het Institute for Nuclear Studies van de Universiteit van Chicago. Radioactieve koolstof-14 werd verspreid over de algen, die waren gekweekt in een gesloten atmosfeer met radioactieve kooldioxide. Als voorlopige test voedde Doull slakken met radioactieve sla die volgens de methode van Geiling was bereid. De padden consumeerden de radioactieve koolstof-14 via de lever, vermengd met de algen, of via de slakken. Doull ging vervolgens over tot het extraheren van radioactief gif uit de oorspeekselklieren van de padden, waaruit hij vervolgens probeerde de bufagine te isoleren door middel van fractionele kristallisatie. Hij erkende echter dat de inspanning die nodig was om gif met een hoge radioactiviteit te extraheren veel groter was dan het opnemen van radioactieve kooldioxide in planten via fotosynthese.[Q41]

Nadat ze de biosynthese van radioactieve digitoxine en andere geneesmiddelen hadden uitgewerkt, gebruikten Geiling en de onderzoekers van het Tox Lab de nieuwe technologie om hun kennis over de werking van geneesmiddelen te vergroten. Zo bleek uit radioactieve digitoxine dat het geneesmiddel de placenta van ratten en cavia's passeerde. Deze ontdekking had verschillende ernstige gevolgen voor het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Ten eerste vertoonde embryonaal weefsel een uitgesproken vermogen om digitoxine af te breken (om te zetten in metabolieten), of was er mogelijk sprake van een selectieve penetratie van de digitoxine-metabolieten door de placenta (wat blijkt uit de hoge metaboliet-digitoxineverhouding). Ten tweede bleken digitoxine en zijn metabolieten, op basis van de ver-

houding tussen weefsel en gewicht, meer geconcentreerd in het embryonale hart dan in het hart van de moeder.[Q42] Deze laatste bevinding suggereerde dat een bepaalde medicamenteuze behandeling voor de moeder het zich ontwikkelende foetus aan een veel hogere dosis van het geneesmiddel zou blootstellen. Zoals we hebben gezien in het geval van gezamenlijke toxiciteit en resistentie, zou het verschillende effect van geneesmiddelen en andere chemische stoffen op moeders en foetussen van groot belang worden bij het onderzoek naar insecticiden.

Na verschillende succesvolle dierproeven met radioactieve digitoxine waren Geiling en zijn collega's klaar om de nieuwe technologie te gebruiken in tests met mensen. In de eerste menselijke experimenten kwamen de wetenschappers van Tox Lab terug op de vraag van de renale excretie. **[088]** Hun oorspronkelijke onderzoek met honden had aangetoond dat de dieren tot 46 procent van een enkele dosis van het medicijn (een glycoside) via de urine uitscheidden. Deze bevinding was in schril contrast met eerdere experimenten waarbij alleen bioassaytechnieken werden gebruikt, zonder het voordeel van radio-isotopen. Voor de tests op mensen dienden de onderzoekers van het Tox Lab radioactieve digitoxine toe aan drie patiënten die leden aan arteriosclerotische hartziekte met congestief hartfalen in verschillende gradaties. De proefpersonen scheidden radioactieve digitoxine uit gedurende een periode van 31 tot 42 dagen, wat wijst op een aanzienlijke persistentie van het geneesmiddel. Niettemin daalde het digitoxinegehalte snel tijdens de eerste dag (10 procent). Aan het einde van de derde dag had

elke proefpersoon nog eens 10 procent van de digitoxine uitgescheiden. Tussen de zevende en achtste dag stabiliseerde de uitscheiding. Uit een vergelijking tussen 'ongewijzigde' digitoxine en de metabolieten ervan concludeerden de onderzoekers dat de belangrijkste uitscheidingsroute van digitoxine bij hartpatiënten via de nieren verliep.[Q43]

In een iets groter onderzoek onder acht patiënten met hartfalen hebben onderzoekers van Tox Lab de verdwijning van ongewijzigde digitoxine uit het bloed gemeten en twee snelheidsconstanten ontdekt. Eén component had een halfwaardetijd van vijfentwintig tot dertig minuten en een andere had een halfwaardetijd van achtenveertig tot vierenvijftig uur. De eerste halfwaardetijd vertegenwoordigde mogelijk de snelheid waarmee digitoxine in het bloed in evenwicht kwam met de verschillende lichaamsweefsels, en de langzamere snelheid vertegenwoordigde mogelijk de snelheid waarmee 'los' gebonden glycoside uit de lichaamsweefsels werd vrijgegeven.[Q44]

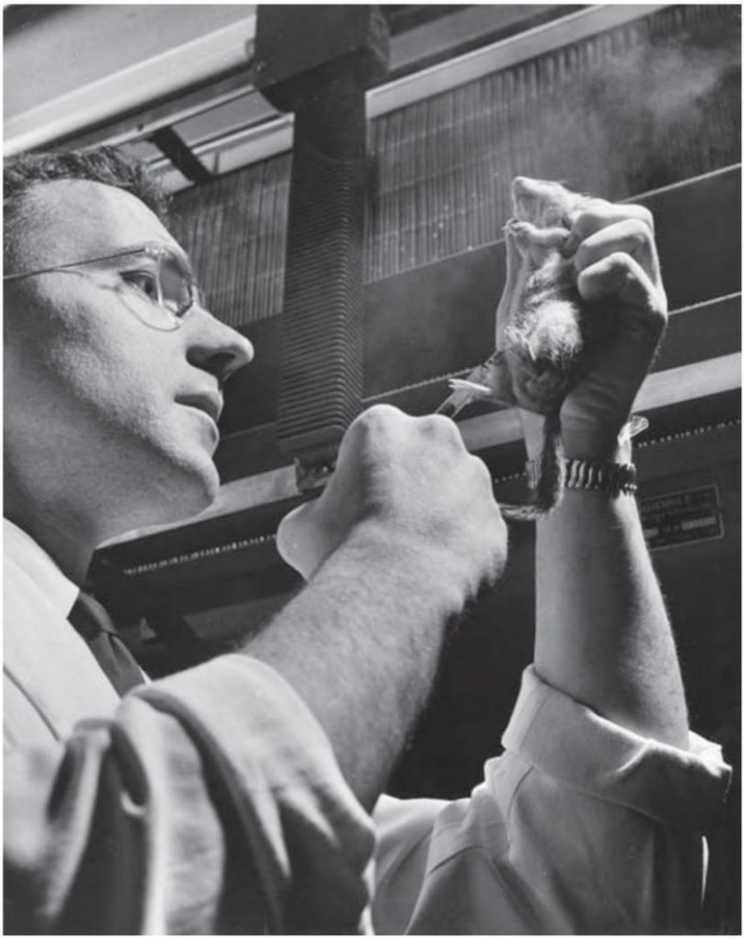
In nog een ander onderzoek werd het metabolisme van radioactieve digitoxine onderzocht. Bij drie terminale proefpersonen dienden onderzoekers van Tox Lab intraveneus meerdere doses biosynthetisch gemerkt koolstof-14-digitoxine toe. Weefselanalyse bracht aan het licht waar digitoxine en zijn metabolieten zich in het lichaam concentreerden. Het meest opmerkelijke was dat de onderzoekers ontdekten dat het myocardium digitoxine niet bijzonder aantrok, terwijl de nieren, galblaas, jejunum, ileum en colon allemaal de hoogste concentraties onveranderd digitoxine vertoonden. Metabolieten van digitoxine kwamen in de hoogste

concentraties voor in de galblaas, het jejunum en de milt. De lever bevatte de grootste hoeveelheid digitoxine en zijn metabolieten, wat wetenschappers deed vermoeden dat de lever het belangrijkste orgaan was dat betrokken was bij de ontgifting van het medicijn. Dit bevestigde eerdere bevindingen dat de nieren het belangrijkste orgaan waren dat betrokken was bij de uiteindelijke verwijdering van digitoxine en zijn metabolieten.[Q45]

[089] Het is duidelijk dat radioactieve digitoxine wetenschappers in staat stelde om het metabolisme van chemische stoffen in levende systemen, waaronder mensen, op een veel geavanceerder niveau te monitoren. Na verloop van tijd ontwikkelden farmacologen echter nieuwe methoden om radioactieve geneesmiddelen te synthetiseren, wat resulteerde in veel hogere concentraties radio-isotopen. Chemisch gesynthetiseerde radioactieve geneesmiddelen maakten experimenten mogelijk die veel nauwkeuriger waren dan die van Geiling en de onderzoekers van het Tox Lab.[Q46] Niettemin toonde het onderzoek van het Tox Lab het belang aan van radioactieve technologieën na de Tweede Wereldoorlog. Bovendien werd de geest van het onderzoek, het opsporen van minuscule doses in systemen, conceptueel zeer belangrijk toen toxicologen de risico's van steeds giftigere insecticiden bij steeds lagere blootstellingsniveaus gingen evalueren.

In een verwant project, nadat de luchtmacht in 1951 het contract van het Tox Lab had overgenomen, zette John Doull samen met Vivian Plzak en Mildred Root een screeningprogramma op voor stralingsbeschermende elementen. Voor elke chemische stof die in het Tox Lab werd geanaly-

seerd, bepaalden de wetenschappers de LD_{50} bij mannelijke muizen.



John Doull inoculeert een overwinterende gopher met gemerkt digitoxine. Met dank aan het fotearchief van de Universiteit van Chicago, apf 1–05858. Special Collections Research Center, Universiteitsbibliotheek van Chicago.

Deze cruciale informatie was voor veel van de geanalyseerde stoffen de enige toxicologische informatie die beschikbaar was. De resulterende database met LD_{50}-waarden was waardevoller dan de weinige geïdentificeerde stralingsbeschermende elementen.[Q47]

Onder de bekrompen leiding van E. M. K. Geiling groeide het Toxicity Laboratory van de Universiteit van Chicago uit tot een van de toonaangevende centra voor toxicologisch onderzoek. In de loop van de Tweede Wereldoorlog waren er tot zestig wetenschappers werkzaam in het toxicologisch onderzoek. Nog veel meer mensen volgden een graduate opleiding of een geavanceerde training in deze zich ontwikkelende discipline. Het onderzoek naar antimalariamiddelen, de studie van stikstofmosterd, onderzoek met radio-isotopen in planten en de zoektocht naar stralingsbeschermende elementen leverden waardevolle gegevens en nieuwe benaderingen en methodologieën op voor de studie van toxicologie. Met name het onderzoek naar malaria droeg bij tot een beter begrip van belangrijke toxicologische concepten zoals persistentie en synergie in chemische stoffen, en van cruciale theoretische kwesties zoals gezamenlijke toxiciteit en resistentie tegen geneesmiddelen/chemische stoffen. Dit onderzoek reikte verder dan antimalariamiddelen en vond ook toepassing in pesticiden. Tijdens de voorlopige screening tijdens de oorlog verwierpen wetenschappers van het Tox Lab stikstofmosterd als “niet-toxisch”, maar het effect ervan op witte bloedcellen suggereerde dat het veelbelovend was als chemotherapeutisch middel. **[090]** Bovendien maakten radio-isotopen het mogelijk om minuscule, subtherapeutische

doses van een geneesmiddel te traceren. Kortom, Geiling en de groeiende groep wetenschappers van het Tox Lab verkenden een breed scala aan studies met implicaties voor de farmacologie en, nog belangrijker, voor de toxicologie als afzonderlijke discipline. Bovendien verduidelijkte dit onderzoek toxicologische methodologieën en de toxiciteit van talrijke chemische stoffen.

[091]

HOOFDSTUK – 4

DE TOXICITEIT VAN ORGANOFOSFAATCHEMICALIËN

In de voorgaande hoofdstukken hebben we verschillende episodes gevolgd in de ontwikkeling van een begrip van milieurisico. Samen met andere vroege gevallen heeft de Elixir Sulfanilamide-tragedie de wetenschappelijke methodologie verfijnd met een analytische techniek voor het afleiden van LD_{50}-waarden en geleid tot de goedkeuring van de Food, Drug, and Cosmetics Act van 1938. Met het uitbreken van de Tweede Wereldoorlog ontstond er hernieuwde belangstelling voor insecticiden die de verspreiding van malaria en andere door insecten overgedragen ziekten konden bestrijden. DDT was het meest veelbelovende middel en de mogelijke effecten ervan op doelorganismen, proefdieren, wilde dieren en mensen werden uitgebreid onderzocht. De belangstelling voor DDT was vooral geconcentreerd bij overheidsorganisaties, zoals de PHS, de FWS, de USDA en het Amerikaanse leger. Uit dit onderzoek bleek dat DDT een nieuw tijdperk had ingeluid op het gebied van insectenbestrijding en toxicologie. Geen enkel ander insecticide doodde zo'n breed spectrum aan insecten zonder de gewassen die het beschermde te beschadigen. Geen enkel ander insecticide gaf aanleiding tot zo'n uitgebreid onderzoek. Voor DDT breidden wetenschappers het toepassingsgebied van de toxicolo-

gie uit tot de effecten op wilde dieren.

De zoektocht naar een effectief insecticide tegen malariamuggen tijdens de oorlog was slechts een onderdeel van de strijd tegen malaria (een van de belangrijke toepassingen van DDT). Wetenschappers van het Toxicity Laboratory van de Universiteit van Chicago zochten ook naar antimalariamiddelen en leverden een bijdrage aan nieuwe technieken om de gezamenlijke toxiciteit van geneesmiddelen en geneesmiddelenresistentie te meten. Naast antimalariamiddelen ontwikkelden de wetenschappers van het Tox Lab methoden om minuscule hoeveelheden geneesmiddelen zoals bufagine en digitoxine [*-1)] – op te sporen door ze radioactief te maken. **[093]** Even belangrijk was dat het Tox Lab de basis legde voor een onafhankelijke discipline van de toxicologie door het opleiden van afgestudeerde studenten en het ondersteunen van onderzoek. Door zijn paternalistische leiding inspireerde E. M. K. Geiling deze en andere ontwikkelingen.

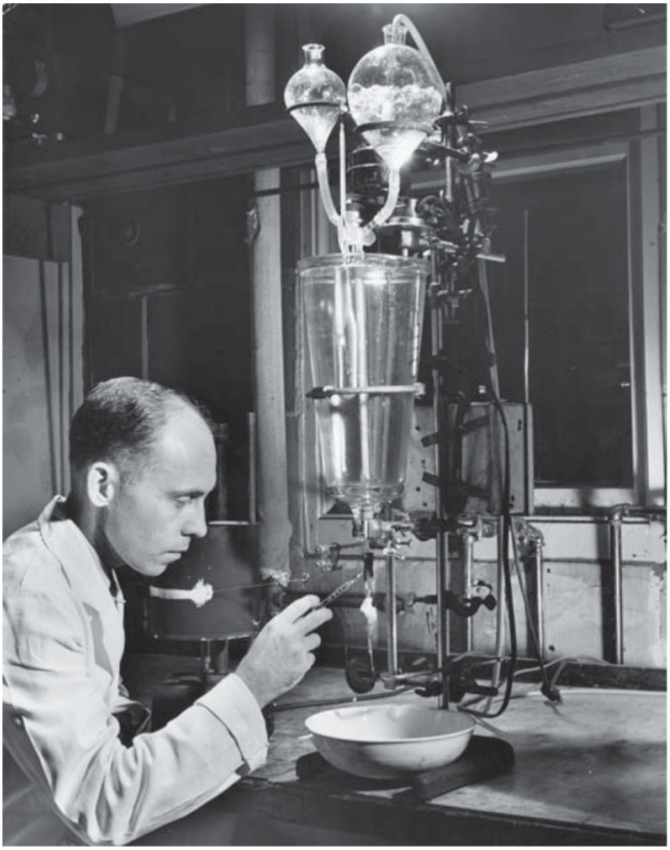
Ondanks de uitgebreide publiciteit die eraan werd besteed, was DDT slechts een van de vele insecticiden die wetenschappers tijdens de Tweede Wereldoorlog ontwikkelden.[Q1] Overheidsorganisaties testten DDT uitvoerig, maar de taak om andere pesticiden te evalueren kwam voornamelijk terecht bij een jonge wetenschapper genaamd Kenneth DuBois (1917-1973), die in het Tox Lab werkte. Net als veel andere wetenschappers sloot DuBois zich kort na het behalen van zijn doctoraat in fysiologie en biochemie aan bij de

1 *) – Extract – dat vroeger uit vingerhoedskruid werd gewonnen – gebruikt bij hartfalen....

oorlogsinspanningen. In het Tox Lab bleek uit het onderzoek van DuBois dat hij zich sterk inzette voor verschillende zaken. Ten eerste verdiepte DuBois zich in de biochemische aspecten van toxicologie en benadrukte hij het belang van in vivo bevestiging van de effecten van toxische stoffen die in in vitro enzymstudies waren waargenomen. Ten tweede streefde hij naar de ontwikkeling van methoden om deze effecten kwantitatief te meten.[Q2]

Net als DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen werden organische fosfaatinsecticiden (later 'organofosfaten' of 'OP's' genoemd) voor het eerst door Duitse chemici onderzocht als potentiële zenuwgassen voor gebruik in oorlogssituaties.[Q3] Organische fosfaatverbindingen binden veel fosforatomen aan zuurstofatomen (ester van polyfosforzuren genoemd). Een van de onderzochte verbindingen was diisopropylfluorfosfaat (DFP), dat slechts één fosforatoom bevatte. De Duitsers hebben DFP uiteindelijk afgewezen als zenuwgas, maar hun experimenten wezen uit dat het cholinesterase remde, een enzym dat van cruciaal belang is voor de goede werking van het zenuwstelsel van mensen, andere gewervelde dieren en insecten. Het was de kwaliteit van de remming van cholinesterase die artsen ervan overtuigde DFP te gebruiken voor de behandeling van glaucoom, door de abnormaal hoge spanning van de oogbol te verminderen, en ook voor de behandeling van myasthenia gravis, een auto-immuunziekte van het zenuwstelsel, waarvoor het effectiever was dan behandeling met eserine.[Q4] Het eerste organische fosfaat, HETP (hexaethyltetrafosfaat), kwam in het begin van de jaren veertig uit het laboratorium van Gerhard

Schrader bij Farbenfabriken in Duitsland. Schrader ontdekte de insectendodende eigenschappen van organische fosfaten tijdens de oorlog en de chemicaliën kwamen in 1945 in Amerika terecht, toen de Britse en Amerikaanse technische inlichtingendienst Duitse chemici ondervroeg in de onmiddellijke nasleep van de oorlog.



Kenneth Dubois, die het effect van radioactieve digitoxine op het kloppende hart van zoogdieren bestudeerde. *Met dank aan het fotearchief van de Universiteit van Chicago apf1– 05876, Special Collections Research Center, Universiteitsbibliotheek van Chicago.*

[093] Een van de eerste groepen die toegang kreeg tot de organische fosfaten was het Tox Lab, waar DuBois en zijn medewerkers cholinerge symptomen (d.w.z. veranderingen in de werking van de neurotransmitter acetylcholine) herkende die door de nieuwe chemicaliën werden veroorzaakt en ontdekten dat atropine een effectief tegengif zou zijn.[Q5]

In de VS was er veel belangstelling voor de nieuwe insecticiden omdat de organische fosfaten naar verluidt bladluizen konden bestrijden, waartegen DDT niet effectief bleek te zijn. **[094]** Het Tox Lab nam de verantwoordelijkheid voor het testen van de toxiciteit van de nieuwe chemicaliën grotendeels op zich omdat de Universiteit van Chicago vlakbij een van de belangrijkste laboratoria, Chemagro, lag waar organische fosfaten werden gesynthetiseerd. ($C_{12}H_{30}P_4O_{13}$) HETP was een van de organische fosforverbindingen die Duitse chemici hadden ontwikkeld, en tijdens ondervragingen vergeleken zij deze nieuwe verbinding met nicotine vanwege de werking ervan bij het vernietigen van bladluizen. De onderzoekers van het Tox Lab konden geen andere verwijzingen naar het werkingsmechanisme van HETP vinden dan deze mogelijke nicotine-effecten. Verschillende onderzoekers van het laboratorium merkten tijdens routineonderzoeken echter op dat dieren symptomen vertoonden die vergelijkbaar waren met die van DFP. Deze symptomen omvatten spiertrekkingen, tonische en tonisch-clonische convulsies, onvrijwillige ontlasting, mictie (urineverlies) en speekselvloed. Het bewijs voor parallelle werking van de twee chemicaliën werd bekrachtigd toen onderzoekers miosis veroorzaakten door een verdunde oplossing van HETP in

de ogen van konijnen te druppelen. In het geval van HETP hield het verwijdende effect vijf tot twaalf uur aan, tegenover drie dagen bij DFP. De overeenkomsten in de werking van de twee chemicaliën brachten DuBois ertoe na te denken over de mogelijke effecten ervan op cholinesterase.

Door middel van een reeks in vitro- en in vivo-tests onderzochten DuBois en George Mangun (ook onderzoeker bij het Tox Lab en directeur van 1946 tot 1953) het effect van HETP op cholinesterase. In de in vitro experimenten maten ze het effect van HETP op de cholinesterase van ratten- en kakkerlakkenweefsel door oplossingen van de remmer opgelost in de buffer aan het testsysteem toe te voegen, wat manometrische meting van de cholinesterase-activiteit vergemakkelijkte. De uiteindelijke concentratie van 1×10^{-7} M HETP remde cholinesterase met 47 procent in het hersenweefsel van ratten, met 53 procent in het submaxillaire weefsel, met 60 procent in serum, met 45 procent in erytrocyten en met 58 procent in kakkerlakkenweefsel. Bij vergelijkingen van HETP met twee erkende cholinesteraseremmers (DFP en carbaminezuurester) vonden DuBois en Mangun HETP het meest effectief. Voor de in vivo experimenten dienden de onderzoekers HETP intraperitoneaal (rechtstreeks in het buikvlies of de buikholte) toe aan ratten en maten vervolgens de cholinesterase-activiteit van de hersenen, submaxillaire klieren en serum met het manometrische testsysteem. De resultaten van de in vivo experimenten bevestigden de in vitro experimenten en toonden cholinesteraseremming aan in alle weefsels. DuBois en Mangun concludeerden dan ook: “Hexaethyltetrafosfaat heeft een sterk

remmend effect op cholinesterase bij zoogdieren en insecten, zowel in vitro als in vivo. Deze bevinding, in combinatie met de grove effecten op dieren, suggereert dat de fysiologische effecten ten minste gedeeltelijk te wijten zijn aan de remming van dit enzym."[Q6] **[095]** Dit onderzoek bracht de nieuwe insecticiden in verband met cholinesteraseremming. De vergelijking met carbaminezuur esters liep bijna tien jaar vooruit op de ontwikkeling van carbamaatinsecticiden (zie hieronder).

DuBois en andere onderzoekers van het Tox Lab onderzochten ook de toxiciteit van andere organische fosfaatinsecticiden. Bij een groot deel van dit onderzoek werd DuBois bijgestaan door John Doull. Voor zijn proefschrift gebruikte Doull radio-isotopen om de cardiotoxische en andere effecten van bufagine te evalueren. Hij behaalde zijn doctoraat in 1950 en zijn medische graad in 1953. Later herinnerde Doull zich dat hij aanvankelijk had bijgedragen aan de analyse van de toxiciteit van organische fosfaatchemicaliën.[Q7]

Een van de belangrijkste chemicaliën die in het Tox Lab werden onderzocht, was een nieuw insecticide genaamd parathion. Parathion bleek bijzonder effectief te zijn tegen planteninsecten en het potentiële gebruik ervan stimuleerde onderzoekers om de toxiciteit en farmacologische werking ervan bij zoogdieren te onderzoeken. Hun benadering van de analyse van parathion vertoonde veel overeenkomsten met de toxicologische analyses van DDT. Samen met Paul R. Salerno en Julius M. Coon evalueerden DuBois en Doull de acute en subacute toxiciteit van parathion en de remmende werking ervan op cholinesterase. Ze stelden vast dat de

LD50-waarden laag waren (minder dan 20 mg/kg) bij alle soorten (ratten, muizen, katten en honden), ongeacht of parathion intraperitoneaal of oraal werd toegediend. Bedenk dat een lage LD_{50} overeenkomt met een zeer hoge toxiciteit. Bij dagelijkse toediening van subletale doses parathion was de toxische werking cumulatief. DuBois en zijn team merkten ook op dat de symptomen die door parathion werden veroorzaakt, bij alle geteste soorten vergelijkbaar waren. Deze symptomen waren typisch voor parasympathicomimetische geneesmiddelen (d.w.z. cholinerge geneesmiddelen of geneesmiddelen die acetylcholine nabootsen en cholinesterase remmen). Net als HETP toonden de onderzoekers van het Tox Lab aan dat parathion een sterke remmer van cholinesterase is. In vitro remde een eindconcentratie van $1{,}2 \times 10^{-6}$ M 50 procent van de cholinesterase in rattenhersenen. Ten slotte onderzochten ze mogelijke tegengiffen voor de dodelijke effecten van het middel.[Q8] Uit toxicologische beoordelingen zoals deze kwam geleidelijk een consistent beeld naar voren binnen de klasse van organische fosfaatinsecticiden.

DuBois en zijn team voerden ook de eerste toxicologische evaluatie uit van OMPA of Pestox III (octamethylpyrofosforamide). Net als andere organische fosfaten werd OMPA voor het eerst gesynthetiseerd door Schrader, die de insecticide eigenschappen ervan aantoonde. **[096]** Hij merkte ook op dat planten OMPA uit de bodem opnamen, waardoor ze insecticide werden. Een groep onderzoekers toonde zelfs aan dat OMPA slechts een beperkte waarde had als contactinsecticide, hoewel planten die in bodem met deze chemi-

sche stof werden gekweekt, gedurende enkele weken zeer giftig waren voor insecten. Dezelfde groep onderzoekers beweerde dat OMPA giftig was voor zoogdieren wanneer het werd gemengd met voedsel en oraal werd toegediend.[Q9] Over het geheel genomen vonden DuBois en zijn collega's de toxiciteit van OMPA vergelijkbaar met die van parathion. De LD_{50}-waarden voor verschillende soorten waren vrijwel identiek aan die voor parathion. Alle soorten vertoonden symptomen die typisch zijn voor parasympathicomimetica, met uitzondering van symptomen die verband houden met stimulatie van het centrale zenuwstelsel. Wat betreft het potentieel van OMPA als systemisch insecticide merkte de groep van DuBois op dat planten die in OMPA-houdende grond waren gekweekt, een anticholinesterase middel bevatten. Deze bevinding wees erop dat planten OMPA op dezelfde manier omzetten als de lever van zoogdieren.[Q10]

In het Tox Lab bestudeerde DuBois voornamelijk de toxiciteit van organofosfaten voor dieren, terwijl andere laboratoria de risico's voor de mens beoordeelden op basis van informatie die was verkregen via arbeidsongevallen. David Grob en andere onderzoekers van de Johns Hopkins University School of Medicine onderzochten de toxische effecten van parathion bij tweeëndertig mannen en acht vrouwen na accidentele blootstelling. Het onderzoek aan de Johns Hopkins University werd, net als dat in het Tox Lab, ondersteund door de medische afdeling van het Chemical Corps van het Amerikaanse leger. Grob en zijn collega's ontdekten een verontrustende eigenschap van parathion: het kon gemakkelijk worden opgenomen via de huid, de luchtwegen, het

bindvlies, het maag-darmkanaal of na injectie, waarschijnlijk vanwege de hoge oplosbaarheid in lipiden (vetten). Bovendien veroorzaakte parathion geen ontsteking van de huid, waardoor de opname onopgemerkt kon blijven.[Q11] Dat parathion via de huid kon worden opgenomen, stond in contrast met DDT, dat een lage huidabsorptie had, wat in de ogen van economische entomologen een groot voordeel was. Dit fundamentele verschil tussen de twee chemicaliën verklaarde de veel hogere toxiciteit van parathion. Nog verontrustender dan de absorptie via de huid was het uitblijven van een ontstekingsreactie, wat erop wees dat iemand aan een giftige stof kon worden blootgesteld zonder dat hij zich daarvan bewust was. Toch konden de onderzoekers van Johns Hopkins verschillende algemene waarschuwingssymptomen vaststellen – intermitterende misselijkheid, braken, duizeligheid, zwakte, slaperigheid en fasciculaties (spiertrekkingen) van de oogleden – die één tot zeven dagen vóór het optreden van ernstigere symptomen optraden.

[097] Grob en zijn collega's hebben ook symptomen onderzocht die specifiek zijn voor organische fosfaatchemicaliën en in het bijzonder voor parathion. Ze hebben de symptomen ingedeeld in twee klassen op basis van hun werking op het sympathische zenuwstelsel: muscarine-achtige symptomen (anorexia en misselijkheid, braken, buikkrampen, overmatig zweten en speekselvloed) en nicotine-achtige symptomen (misselijkheid en braken, spierfasciculaties of spiertrekkingen in de oogleden en tong, gevolgd door fasciculaties in de spieren van het gezicht en de nek, in de extraoculaire spieren en ten slotte gegeneraliseerde fasciculaties en

zwakte). Hoewel het categoriseren van symptomen esoterisch lijkt, wezen de symptomen erop dat de organofosfaten zowel de muscarinereceptoren als de nicotinereceptoren in het zenuwstelsel aantastten. De term ‘muscarine’ bracht de organofosfaten in verband met de lange geschiedenis van gifstoffen. Muscarine werd voor het eerst geïsoleerd uit een paddestoel, Amanita muscaria, in 1869 en was de eerste parasympathicomimetische stof die ooit werd bestudeerd; het veroorzaakt een sterke activering van het perifere parasympathische zenuwstelsel, wat kan leiden tot convulsies en de dood. Nog verontrustender was dat de proefpersonen al deze symptomen ontwikkelden en sommigen van hen stierven, ondanks het feit dat de meesten van hen tijdens hun blootstelling aan parathion ademhalingsmaskers met koolstoffilters, rubberen handschoenen en beschermende overall hadden gedragen. Sommige proefpersonen hadden zelfs rubberen laarzen tot aan de heupen en rubberen schorten gedragen. De onderzoekers van Johns Hopkins vermoedden dat er sprake was van overtredingen van de veiligheidsprocedures. Bovendien ontdekten zij dat de gezichtsmaskers de werknemers niet volledig beschermden tegen het inademen van organofosfaten in de vorm van aerosolen, stof of sproeistoffen. Grob en zijn medewerkers konden factoren isoleren die verklaarden waarom parathion als insecticide efficiënter was dan tetraethylpyrofosfaat (TEPP), hoewel de anticholinesterase-activiteit en toxiciteit ervan lager waren. Deze factoren verklaarden ook het grotere gevaar van parathion voor mensen en huisdieren in vergelijking met andere organische fosfaten. De onderzoekers van Johns Hopkins merkten op dat parathion langzamer hydrolyseerde (afbraak tot chemi-

sche componenten) dan TEPP, zodat parathion na besproeiing van bomen of velden wekenlang actief bleef ondanks contact met vocht, terwijl TEPP binnen enkele uren hydrolyseerde. Een andere factor die zij opmerkten, was de hogere oplosbaarheid van parathion in lipoïde (vet), waardoor het zich ophoopte in de wasachtige buitenste laag van fruit en bladeren, waar het tot negen dagen na besproeiing werd aangetroffen. **[098]** Ten slotte was de zuurstofanaloog van parathion giftiger en actiever tegen cholinesterase dan parathion, maar Grob en zijn team konden niet vaststellen in hoeverre blootstelling aan de lucht (zoals bij besproeiing), in plantenweefsels of na opname in het lichaam parathion omzette in zijn zuurstofanaloog.

Tot slot stelden de onderzoekers van Hopkins een reeks voorzorgsmaatregelen voor bij het omgaan met parathion. Hun aanbevelingen omvatten adequate waarschuwingslabels, volledige beschermende kleding, ademhalingsmaskers en het wisselen van kleding voor het eten of roken. Ze deden specifieke aanbevelingen met betrekking tot het gebruik van parathion op gewassen voor consumptie: fruit en groenten mochten alleen worden besproeid met zeer verdunde oplossingen, mochten niet eerder dan drie weken na de laatste besproeiing worden geoogst en moesten voor gebruik grondig worden gewassen.[Q12] Zelfs binnen een klasse van zeer giftige chemicaliën was parathion, zoals Grob en zijn team aantoonden, uiterst gevaarlijk voor mensen op de werkplek en waarschijnlijk ook als voedselresidu.

Engelse artsen onderzochten ook de effecten van vergiftiging door organofosfaatchemicaliën. Een van hen, Lesley

Bidstrup, meldde slechts vier gevallen van organofosfaatvergiftiging tot 1950, maar elk geval viel op door de snelheid waarmee de insecticiden het menselijk lichaam verwoestten. In één geval werden een fabrieksopzichter en een collega bespat met parathion. Hoewel de ploegbaas zijn assistent met water en zeep liet wassen en onmiddellijk zijn kleren liet verwisselen, negeerde hij zijn eigen advies. Na acht uur kreeg hij last van misselijkheid, braken, buikkrampen, diarree en vernauwing van de pupillen. Toen de ploegbaas negen uur later in het ziekenhuis werd opgenomen, had hij last van hevige spiertrekkingen en tekenen van longoedeem. Ondanks behandeling met atropine stierf hij eenentwintig uur na het ongeval.[Q13] Met dit soort verhalen in het achterhoofd betreurde Bidstrup het gebrek aan kennis over langdurige blootstelling aan kleine hoeveelheden parathion, hoewel hij suggereerde dat de voedselvoorziening veilig zou blijven als er strikt voldoende tijd tussen het sproeien en het oogsten zou worden aangehouden. De mogelijke blootstelling van werknemers was zorgwekkender, en Bidstrup concludeerde: “De ervaring in de Verenigde Staten van Amerika tijdens het sproeiseizoen van 1949 heeft aangetoond dat, tenzij alle aanbevelingen voor een veilige omgang met organische fosforinsecticiden nauwkeurig worden opgevolgd, ernstige ziekte en zelfs de dood kunnen optreden.”[Q14]

[099] Ambtenaren van de FDA bestudeerden ook de nieuwe chemicaliën. Vanaf 1946 was Arnold J. Lehman hoofd van de afdeling Farmacologie van de FDA. In dat jaar werden bij de FDA gespecialiseerde afdelingen opgericht. Onder de nieuwe regeling omvatte de afdeling toxicologie de secties

acute, chronische en dermale toxiciteit. Lehman trad in dienst bij de FDA na een indrukwekkende carrière in onderzoek en academische wereld. Voordat hij bij de FDA kwam, was Lehman hoogleraar farmacologie en directeur van de onderwijs- en onderzoeksactiviteiten van de afdeling Farmacologie van de medische faculteit van de Universiteit van North Carolina. Daarnaast was hij adviseur van de Federal Security Agency en lid van het Committee on Atomic Research.[Q15] In juni 1948 presenteerde hij een paper aan de Association of Food and Drug Officials of the United States in Portland, Maine, getiteld "The Toxicology of the Newer Agricultural Chemicals" (De toxicologie van de nieuwere landbouwchemicaliën). Lehman vergeleek de toxiciteit van ongeveer twee dozijn insecticiden, waaronder DDT, TEP (of TEPP), parathion, HETP, nicotine, chloordaan en heptachloor. Met DDT als referentiestandaard voor de toxicologie van insecticiden, rangschikte hij de nieuwere insecticiden op basis van hun acute orale toxiciteit. In deze hiërarchie had DDT een mediane letale dosis van 250 mg/kg. Ter vergelijking: de LD_{50} van TEPP was 2 mg/kg (of 125 keer giftiger dan DDT), die van parathion 3,5 mg/kg (70 keer giftiger dan DDT) en die van HETP 7 mg/kg (35 keer giftiger dan DDT).

Lehmans hiërarchie benadrukte de relatief lage acute toxiciteit van DDT. Lehman behandelde ook drie aspecten van dermale toxiciteit: huidirritatie, gevaarlijke hoeveelheden bij toepassing op de huid (eenmalige blootstelling en meervoudige blootstelling) en gevaarlijke hoeveelheden voor de mens (geschat). Op een visueel krachtige manier toonde

Lehman aan dat organische fosfaten minstens een orde van grootte giftiger waren dan DDT. Lehman schatte bijvoorbeeld dat een enkele blootstelling via de huid van 169 gram en meervoudige blootstelling van 9 gram/dag DDT schadelijk zou zijn voor de mens, terwijl hij voor TEPP en parathion schatte dat een enkele blootstelling van respectievelijk slechts 0,6 en 3 gram TEPP en parathion en meervoudige blootstelling van 0,3 gram/dag schadelijk waren. Ondanks hun relatief hogere dermale toxiciteit irriteerden de twee organische fosfaten de huid slechts in geringe mate (in vergelijking met geen irritatie voor DDT). Een persoon kon dus aan een organisch fosfaat worden blootgesteld zonder dit te merken.

[100] Lehman beschreef in zijn toespraak ook chronische toxiciteit bij ratten, maar een bijgevoegde tabel liet zien dat er weinig gegevens beschikbaar waren uit langetermijnstudies. In 1948 waren er maar weinig insecticiden onderworpen aan toxiciteitsexperimenten die langer dan 52 weken duurden. DDT was een van de weinige insecticiden die was onderworpen aan een tweejarig onderzoek naar chronische toxiciteit bij ratten (zie hoofdstuk 2). Lehman kon dus stellen dat de laagste concentratie DDT die grove effecten veroorzaakte 100 delen per miljoen (ppm) was, zoals aangetoond in een onderzoek dat 104 weken duurde. Voor parathion noemde Lehman daarentegen 25 ppm als de laagste concentratie die grove effecten veroorzaakte. Hij baseerde deze bewering op een onderzoek van slechts 4 weken. Opmerkelijk genoeg veroorzaakte HETP zelfs bij concentraties van 1000 ppm geen effecten tijdens een onderzoek van 12 we-

ken.[Q16]

Naast de aanzienlijke waarde van zijn vergelijkende tabellen, voorzag Lehman enkele van de belangrijkste problemen in verband met de nieuwere chemische insecticiden. Ten eerste ondermijnde hij een van de fundamentele overtuigingen achter het toenemende gebruik van pesticiden: "Het is een redelijk veilige aanname dat chemicaliën die giftig zijn voor insecten ook giftig zijn voor mensen en dieren. De grote nadruk die is gelegd op de specificiteit van DDT voor insecten verliest zijn belang wanneer de dodelijke doses worden vergeleken op basis van lichaamsgewicht met warmbloedige dieren. Op basis hiervan zijn de benodigde hoeveelheden vrijwel identiek."[Q17] Hoewel hij concludeerde op basis van beperkte gegevens, putte Lehman uit zijn uitgebreide ervaring in de farmacologie. Hij uitte ook zijn bezorgdheid over het feit dat het lichaam bepaalde insecticiden zoals DDT in vet opslaat. Nog verontrustender was de uitscheiding van DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen in melk: “Dit is vooral belangrijk in het geval van zuigelingen, wier hoofdvoeding uit melk bestaat.”[Q18] Lehman's bezorgdheid beperkte zich niet tot DDT en gechloreerde koolwaterstoffen. Van parathion was bekend dat het een cumulatieve werking had, wat erop wees dat het in weefsels werd opgeslagen.[Q19] Hij bewaarde zijn meest verontrustende opmerking voor het einde van zijn artikel: niemand kende de gevaren van het gebruik van dergelijke chemicaliën in aerosolvorm. Deze informatie was alleen beschikbaar voor DDT, dat onder dergelijke omstandigheden een veiligheidsfactor had die honderden malen groter was. Lehman maakte

een effectieve vergelijking tussen de toxicologie van de nieuwe landbouwchemicaliën en identificeerde op basis van dit overzicht een aantal belangrijke punten van zorg met betrekking tot het wijdverbreide gebruik ervan. Bovendien liep hij meer dan tien jaar vooruit op de litanie van problemen die Rachel Carson in *Silent Spring* aan pesticiden toeschreef.

[101] In 1949 rangschikte Lehman de insecticiden in afnemende volgorde van potentiële schadelijkheid voor de volksgezondheid, met de nadruk op andere risico's dan die welke verband hielden met de residuen van de sproeimiddelen op voedingsmiddelen. Hij rangschikte de toxiciteit van insecticiden als volgt: "TEPP > Parathion > Compound 497 > Nicotine > Compound 118 > Chloordaan > Toxafeen > DDT > Rotemone. "[Q20] Met betrekking tot de belangrijke kwestie van spuitresiduen (meestal kleine hoeveelheden pesticiden die op voedsel achterblijven) merkte hij op dat de waarden die op basis van de huidige experimentele gegevens als veilig waren vastgesteld, aan verandering onderhevig waren en dat ze slechts voor één enkel voedingsmiddel golden:

Rotenone	5 delen per miljoen
Pyrethrinen	10 delen per miljoen
TEPP	snel afbreekbaar; bekende afbraakproducten worden niet als gevaarlijk beschouwd
Parathion	2 delen per miljoen
Gamma-isomeer	3– 5 delen per miljoen
DDT	minder dan 1 deel per miljoen als alle geconsu-

	meerde voedingsmiddelen verontreinigd zijn; 5 delen per miljoen benadert de bovengrens in één enkel product[Q21]

Volgens deze tabel werden de meest giftige organische fosfaten ook het snelst afgebroken tot onschadelijke, niet-giftige producten. TEPP zou zo snel ontbinden dat Lehman en andere wetenschappers het niet nodig achtten om een residugehalte vast te stellen. Vanwege de tragere ontbinding werd voor parathion een residulimiet van 2 ppm vastgesteld. DDT, dat het meest grondig werd onderzocht, kreeg het laagste residugehalte. Bovendien waarschuwde Lehman dat, omdat er nog geen specifieke chemische methoden waren ontwikkeld voor de isolatie van veel van de chloorhoudende koolwaterstofinsecticiden, de detectie van hun aanwezigheid in voedingsmiddelen afhankelijk was van generieke organische chloridebepalingen. Voedingsmiddelen die detecteerbare organische chloorbederfstoffen bevatten, moesten dus als verontreinigd worden beschouwd.[Q22]

Het meest opvallende verschil tussen organische fosfaten en andere synthetische insecticiden was volgens DuBois en zijn collega's van de Universiteit van Chicago dat organische fosfaten cholinesterase remden bij alle soorten, inclusief de mens. Alle organische fosfaten veroorzaakten in zekere mate remming van cholinesterase, maar de nieuwe insecticiden verschilden aanzienlijk in andere aspecten, zoals persistentie.

[102] De Commissie voor Bestrijdingsmiddelen van de Raad voor Farmacie en Chemie van de AMA heeft in 1950

de beschikbare informatie over de bekende organische fosfaten beoordeeld. Na een algemene beschrijving van drie organische fosfaten vatten DuBois en Grob, leden van de commissie, de farmacologie en toxiciteit ervan samen (beide waren samenvattingen van eerdere artikelen).[Q23] Andere leden van de commissie leverden een bijdrage aan de evaluatie. Zo bespraken twee artsen van American Cyanamid (een van de belangrijkste producenten van organische fosfaatchemicaliën) en een andere van het California Department of Health hun klinische ervaringen en presenteerden zij kort acht dodelijke gevallen, die meestal het gevolg waren van verschillende soorten beroepsmatige blootstelling als gevolg van het ontbreken van beschermende kleding, maar ook een Duitse bioloog die door middel van zelfexperimenten de menselijke tolerantie voor parathion probeerde te bepalen. Een ander tragisch geval betrof een tienjarig kind dat uit een whiskyfles met TEPP dronk en binnen ongeveer vijftien minuten stierf, voordat medische hulp kon worden ingeroepen.[Q24] Dergelijke verslagen brachten de grotere toxiciteit van de meeste organische fosfaten in vergelijking met gechloreerde koolwaterstoffen zoals DDT aan het licht.

De snelle hydrolyse van de meeste organische fosfaten leek het risico ervan in de bodem te verminderen, maar in hun bijdrage aan het rapport van de commissie merkten Lehman, Albert Hartzell en J. C. Ward op dat de relatief tragere hydrolyse van parathion een gevaar voor de gezondheid vormde wanneer het op gras werd gebruikt. Zij brachten ook bewijs uit dierstudies naar voren: " Levenslange voedingsstudies bij ratten met lage concentraties parathion in de voe-

ding wijzen op geen detecteerbare cumulatieve effecten onder 25 delen per miljoen. Dieren die concentraties boven 25 delen per miljoen en tot 100 delen per miljoen kregen, overleefden wel, maar vertoonden symptomen van vergiftiging van het zenuwstelsel en een remming van het cholinesterase in het bloed in verhouding tot de toename van parathion boven 25 delen per miljoen in de voeding."[Q25] Op basis van deze informatie extrapoleerde Lehman het risico voor de mens en adviseerde hij een veilig residugehalte in elk voedingsmiddel van ongeveer 2 delen per miljoen parathion.[Q26] Zelfs toen zij een veilig residugehalte voorstelden, waarschuwden Lehman, Hartzell en Ward dat alleen als parathion strikt werd toegepast in overeenstemming met de aanbevelingen van de BEPQ van het USDA, met “bijzondere aandacht voor de tijd tussen de laatste bespuiting en de oogst van het fruit”, normale verwering de parathionresiduen tot dit veiligheidsniveau zou verminderen.

[103] Een andere vraag die Lehman en zijn medewerkers aan de orde stelden, was of de schil van een vrucht al dan niet zou worden gebruikt bij de bereiding van een bepaald levensmiddel. Zelfs bij de laagste effectieve spuitconcentraties kon de schil van een vrucht alleen al 2 tot 3 ppm parathion bevatten; dezelfde concentratie kwam overeen met 0,16 ppm voor de hele vrucht. Dit onderscheid was cruciaal: het schillen van de vrucht voor gebruik, het gebruik van de hele vrucht of het gebruik van alleen de schil kon de blootstelling aan parathion met een factor tien veranderen. In het licht van deze variabelen concludeerden zij dat het belangrijk was om de aanbevolen sproeischema's na te leven: “Als

de door gekwalificeerde entomologen aanbevolen sproeischema's worden gevolgd, is het vrij onwaarschijnlijk dat een probleem met residuen van parathion in de sproeivloeistof ernstig zal worden."[Q27]

Gezien de samenstelling van de AMA-commissie voor pesticiden – twee artsen uit de industrie, twee toxicologen van de universiteit en twee vertegenwoordigers van de USDA en de FDA – weerspiegelt de conclusie waarschijnlijk een compromis tussen de commissieleden. Als medewerker van de FDA realiseerde Lehman zich wellicht dat het politieke klimaat voor het agentschap niet erg gunstig was. Zo was Clarence Cannon, die in 1937 het pesticidenonderzoek van de FDA had stopgezet, voorzitter geworden van de House Appropriations Committee. Vanuit deze positie, die hij van 1947 tot 1964 bekleedde, oefenden Cannon en gelijkgestemde conservatieven uit het zuiden en middenwesten van de VS aanzienlijke invloed uit op de federale overheid en met name op de FDA.[Q28]

In een toespraak voor de Chicago Dietetic Association op 15 maart 1950 bracht DuBois de kwestie van voedselresiduen en voedselverontreiniging door nieuwe insecticiden, zoals DDT en organische fosfaten, en door de nieuwe systemische insecticiden ter sprake. Hij gaf een beknopt overzicht van de stand van de kennis in 1950 over de acute en chronische toxiciteit van elk van de insecticiden. Vanuit het praktische oogpunt van chronische toxiciteit waren de *gechloreerde koolwaterstoffen* sinds hun introductie een groot probleem: "Chloorhoudende koolwaterstoffen zijn stabiel bij hydrolyse en sproeiresiduen kunnen lang op fruit en groenten achter-

blijven. Voortdurende inname van deze verontreinigde producten kan dus een gevaar voor de gezondheid opleveren. Bovendien zijn deze stoffen in vet oplosbaar en leidt de inname van verontreinigd voer door melkvee tot het verschijnen van insecticiden in de melk, waar ze zich concentreren in het vet."[Q29] Al deze factoren in verband met gechloreerde koolwaterstoffen droegen bij aan het aanzienlijke risico van chronische toxiciteit. **[104]** DuBois haalde een van de weinige studies aan over chronische blootstelling aan DDT via de voeding, waaruit bleek dat een gehalte van 100 mg/kg DDT in voedsel tijdens een tweejarig onderzoek chronische vergiftiging (in de vorm van leverschade) veroorzaakte bij ratten. Net als Lehman drong DuBois aan op voorzichtigheid gezien de wetenschappelijke onzekerheid, waarbij hij opmerkte dat chronische vergiftiging door deze chemicaliën een reële mogelijkheid was.[Q30]

In tegenstelling tot gechloreerde koolwaterstoffen was voedselverontreiniging geen probleem bij *organische fosfaatchemicaliën*, zoals HETP en TEPP, omdat deze snel hydrolyseren wanneer ze in contact komen met vocht; residuen van sproeimiddelen op fruit en groenten zouden hun toxiciteit verliezen voordat het voedsel werd geconsumeerd. Zelfs parathion, zo legde DuBois uit, hoewel stabieler tegen hydrolyse dan de andere organische fosfaten, werd niet-toxisch voordat het voedsel werd geoogst. Maar DuBois maakte een scherp onderscheid tussen typische organische fosfaten en systemische insecticiden, zoals OMPA (organische fosfaatchemicaliën die op de bodem worden aangebracht en door de planten worden opgenomen, waardoor de planten zelf in-

secticide worden). Wat betekende dit voor mogelijke voedselbesmetting? DuBois merkte op dat het insecticide dat in planten werd gevormd uit OMPA snel zijn giftigheid verloor, waardoor de planten niet meer giftig waren voor insecten tegen de tijd dat ze volgroeid waren. DuBois vroeg zich echter af wat het potentiële risico was van planten die werden geoogst voordat ze volgroeid waren. Omdat die planten gevaarlijk besmet konden zijn, adviseerde DuBois terughoudendheid bij het gebruik van systemische insecticiden en beperkte hij het gebruik tot niet-voedselgewassen of voedselgewassen die nooit vóór de volwassenheid werden geoogst.[Q31]

DuBois benadrukte daarmee het fundamentele verschil tussen gechloreerde koolwaterstoffen en organische fosfaten. Gechloreerde koolwaterstoffen zoals DDT veroorzaakten geen acute vergiftiging na een enkele dosis. Onderzoek had echter aangetoond dat dieren die de nieuwe insecticiden gedurende lange tijd binnenkregen, vergiftigd konden raken. Daarentegen vormde *acute toxiciteit* het grootste risico bij organische fosfaatinsecticiden, maar hun snelle hydrolyse beperkte het gevaar van *chronische toxiciteit* en voedselbesmetting aanzienlijk. Ten slotte merkte DuBois op dat organische fosfaten die als systemische insecticiden werden gebruikt, een groter risico vormden dan contact met organische fosfaten vanwege hun vermogen om door planten te worden opgenomen. DuBois' eenvoudige taxonomie van de risico's van de drie nieuwe klassen insecticiden gaf de essentiële verschillen goed weer.

[105] Het meeste onderzoek naar organische fosfaten dat tot

dan toe was gedaan, was geconcentreerd in twee plaatsen: het Toxicity Laboratory van de Universiteit van Chicago onder leiding van DuBois en de FDA Division of Pharmacology met Lehman als hoofd. Aanvullende bijdragen aan de literatuur over organische fosfaten kwamen van Grob van Johns Hopkins. Zowel DuBois als Lehman presenteerden hiërarchieën van de risico's van de verschillende nieuwe insecticiden binnen de brede categorieën *gechloreerde koolwaterstoffen, organische fosfaten en systemische insecticiden.* Hoewel de verschillende groepen onafhankelijk van elkaar leken te werken, werkten DuBois, Doull en andere onderzoekers van het Tox Lab nauw samen met Dan MacDougall en Dallas Nelson, de wetenschappelijke medewerkers van Chemagro (later Bayer Corporation) in Kansas City, om studies te plannen en uit te voeren en uiteindelijk nieuwe insecticiden te verdedigen voor de FDA. John Doull herinnerde zich de interacties met de FDA: "Deze bijeenkomsten werden meestal gehouden in het kantoor van de commissaris van de FDA, met dr. Arnold Lehman, dr. Garth Fitzhugh, dr. Bert Vos en dr. Arthur Nelson als vertegenwoordigers van de FDA en DuBois, Doull en MacDougall als vertegenwoordigers van Chemagro. In tegenstelling tot de complexe en langdurige procedure die momenteel vereist is om toleranties voor pesticiden te verkrijgen, waren deze bijeenkomsten kort, informeel en gericht op de wetenschap (*toxicologie en pathologie*) in plaats van op juridische of politieke overwegingen, die tegenwoordig vaak van primair belang lijken te zijn."[Q32] Pas toen Rachel Carson in 1962 *Silent Spring* publiceerde, kwam het politieke karakter van de regelgeving inzake pesticiden onder de aandacht van het grote

Amerikaanse publiek.

In 1952 keerden DuBois en Julius M. Coon, een arts in het Tox Lab, terug naar de toxicologie van organische fosforhoudende insecticiden voor zoogdieren. DuBois en Coon deelden de organische fosfaten in drie groepen in op basis van de chemische formule van elk insecticide: alkylpyrofosfaten, alkylthiophosphaten en fosforamiden. Van de alkylpyrofosfaten was TEPP het belangrijkste, en DuBois en Coon bevestigden opnieuw de aanzienlijke toxiciteit van TEPP en met name de remming van cholinesterase. In een analyse van aanvullende alkylpyrofosfaten toonden DuBois en Coon aan dat deze allemaal cholinerge eigenschappen vertoonden die vergelijkbaar waren met die van TEPP. Verschillende belangrijke organische fosfaten, waaronder parathion, malathon en systox, werden geclassificeerd als alkylthiophosphaten. Gezien het uitgebreide gebruik van parathion als landbouwinsecticide, hebben DuBois en Coon de alkylthiophosphaten opnieuw onderzocht om een verbinding te vinden die even giftig is voor insecten als parathion, maar minder giftig voor zoogdieren. **[106]** Zij toonden aan dat de LD_{50} voor ratten voor parathion 5,5 mg/kg was, terwijl die voor malathion (later malathion) veel hoger was, namelijk 750 mg/kg. Dit was een van de eerste verwijzingen naar de toxiciteit van dit nieuw ontwikkelde insecticide. DuBois en Coon drongen erop aan deze resultaten voorzichtig te interpreteren, aangezien chemische stoffen met een lage toxiciteit voor zoogdieren over het algemeen ook een lagere toxiciteit voor insecten vertonen en daarom in hogere concentraties moeten worden gebruikt in formuleringen voor insec-

tenbestrijding. Een ideale verbinding zou een hoge toxiciteit voor insecten en een lage toxiciteit voor zoogdieren hebben.[Q33] De twee wetenschappers wezen daarmee op een van de paradoxen van de ontwikkeling van insecticiden. Insecticiden met een lagere toxiciteit voor zoogdieren vereisten vaak hogere concentraties of hoeveelheden om dezelfde mate van insectenbestrijding te bereiken. Het verhogen van de concentratie of hoeveelheid ondermijnde het voordeel in toxiciteit.

In hun beschouwing van de fosforamiden brachten DuBois en Coon een dergelijke biochemische interactie aan het licht. Zij wezen op de farmacologische eigenschappen van OMPA (het enige fosforamide dat destijds voor gebruik was vrijgegeven) die ongebruikelijk waren voor organische fosfaten: “Het vertoont geen noemenswaardige anticholinesterase-werking in vitro, maar wordt door de lever van zoogdieren en door planten omgezet in een sterke cholinesteraseremmer. Een ander onderscheidend kenmerk is dat het in vivo geen toegang krijgt tot de hersenen, waardoor de cholinerge werking beperkt blijft tot perifere weefsels.”[Q34] Van de organische fosfaten kon volgens de ervaring van DuBois alleen OMPA door de lever van zoogdieren en door planten worden omgezet in een cholinesteraseremmer.

Hun verwijzing naar malathon geeft aan dat DuBois en Coon in het Tox Lab toegang hadden tot de nieuwste insecticiden, zelfs tot die welke nog in ontwikkeling waren. Het eerste volledige overzicht van de toxiciteit van malathon verscheen pas in 1953, toen Lloyd W. Hazleton en Emily G. Holland van de Hazleton Laboratories in Falls Church, Vir-

ginia, het onderzoek naar de nieuwe chemische stof bij zoogdieren samenvatten. In samenwerking met de American Cyanamid Company selecteerde Hazleton Laboratories malathon uit een gecoördineerd screeningprogramma. Op basis van entomologische gegevens waren Hazleton en Holland van mening dat malathon op grote schaal zou worden gebruikt als insecticide en dat dit zou kunnen leiden tot aanzienlijke blootstelling van de mens. **[107]** Omdat hun voorlopige gegevens wezen op aanzienlijke verschillen tussen de toxiciteit voor insecten en zoogdieren, voerden zij verdere experimenten uit naar de acute toxiciteit van de stof voor verschillende diersoorten: “Ongeacht de technische kwaliteit, het oplosmiddel, de soort, het geslacht of de toedieningswijze zijn de acute tekenen van toxiciteit kenmerkend voor de anticholinesterase-activiteit. Bij ratten, muizen, cavia's en honden overheersen speekselvloed, depressie en tremoren. *De symptomen zijn van korte duur en tenzij de dood binnen enkele uren intreedt, lijkt het herstel volledig te zijn.* Deze observatie moet worden benadrukt, omdat latere studies aantonen dat de remming van cholinesterase veel langer aanhoudt dan de grove tekenen van toxiciteit.”[Q35] Deze verklaring suggereert de mogelijkheid van een drempelwaarde voor de effecten van cholinesteraseremming. Boven een bepaald blootstellingsniveau stierven de proefdieren. Onder dat niveau herstelden de dieren volgens Hazleton en Holland volledig van de blootstelling. Het vermogen van dieren om te herstellen van de anticholinesterase-activiteit van malathon vormde het thema van hun onderzoek.

Hazleton en Holland injecteerden verschillende concentra-

ties van de nieuwe chemische stof bij cavia's, honden en albinoratten en hielden de dieren in de gaten om de blootstellingsniveaus te bepalen die een cholinesteraseremming van 50 procent (remming 50 of IN_{50}) veroorzaakten in de rode bloedcellen, het plasma en de hersenen van de dieren. Als voorbeeld hebben de onderzoekers van het Hazleton Laboratory ratten intraperitoneaal doses malathon toegediend, variërend van 50 tot 500 mg/kg. De IN_{50} voor rode bloedcellen was 480 mg/kg en voor de hersenen 500 mg/kg. Zij vergeleken deze cijfers met de IN_{50}-waarden voor parathion (bepaald na 1,5 uur): 1,65 mg/kg voor rode bloedcellen en 3 mg/kg voor de hersenen. Volgens deze experimenten was malathon minstens twee ordes van grootte minder toxisch dan parathion. In chronische voedingsexperimenten met ratten vonden Hazleton en Holland geen bewijs van cholinesteraseremming bij 100 ppm malathon in de voeding, maar het remde wel cholinesterase met 73 procent in rode bloedcellen bij 1000 ppm/dag en 100 procent bij 5000 ppm/dag. In een tweejarig voedingsexperiment vertoonden ratten die dagelijks 100 ppm malathon kregen, lichte tekenen van cholinesteraseremming. De resultaten van de experimenten die in de Hazleton Laboratories werden uitgevoerd, toonden niet alleen aan dat malathon veel minder giftig was dan parathion, maar ook dat het de minst giftige van alle organofosfaatinsecticiden leek te zijn.

Hazleton en Holland gebruikten hun resultaten met malathon om het standpunt van DuBois en Coon over organofosfaatinsecticiden aan te vechten: **[108]** “Deze gegevens suggereren dat het tijd is om het standpunt van DuBois en Coon

te heroverwegen dat stoffen met een lage toxiciteit voor zoogdieren over het algemeen ook een lage toxiciteit voor insecten hebben."[Q36] Hazleton en Holland voerden aan dat parathion weliswaar ongeveer 100 keer zo krachtig was in vitro en 135 keer zo giftig voor ratten als malathon, maar dat "onder gebruiksomstandigheden niet meer dan twee tot drie keer zoveel malathon als parathion wordt aanbevolen".[Q37] Hazleton en Holland waren van mening dat ze een insecticide hadden ontdekt dat zeer giftig was voor insecten, maar minimaal giftig voor zoogdieren. Om te bepalen of dat het geval was, was aanzienlijk meer onderzoek nodig naar zowel doel- als niet-doelorganismen. Zou malathon insecten effectief bestrijden bij niet-toxische concentraties? Hazleton en Holland hadden nog grotere verwachtingen van de nieuwe chemische stof. Naast de specifieke waarde als insecticide verwachtten ze dat het de manier van denken over de toxiciteit van insecticiden zou veranderen: "Het is te hopen dat deze verbinding zal leiden tot een beter begrip van het verschil tussen toxiciteit voor zoogdieren en insecten en ons zal bevrijden van het dogma dat anticholinesterase-activiteit in vitro noodzakelijkerwijs een indicator is voor toxiciteit voor zoogdieren."[Q38] Het is verleidelijk om te concluderen dat deze bevindingen beïnvloed zijn door het feit dat American Cyanamid het onderzoek in het Hazleton Laboratory financierde of dat de onderzoekers van Hazleton Laboratories er niet in slaagden een overtuigende afstand te bewaren tussen hun objectieve bevindingen en hun belangrijkste bron van financiering. De bevindingen van Hazleton Labs suggereerden dat de toxiciteit van malathion een uitzondering vormde op de regel dat de meeste organofosfaten

tot de meest giftige chemicaliën behoren die de mensheid kent.

Twee jaar later kwam Kenneth DuBois terug op het onderwerp malathon (in 1953 omgedoopt tot malathion). Samen met Robert Bagdon onderzocht DuBois de farmacologische effecten van chloorthion, malathion en tetrapropyl dithionopyrofosfaat bij zoogdieren. Bagdon en DuBois verwezen naar het eerdere werk van DuBois over de lage toxiciteit van deze verbindingen en naar de vaststelling van Hazelton en Holland dat malathion weinig toxisch was. Voor deze studie onderzochten zij de effecten van thionofosfaten op de bloeddruk, de ademhaling, het geïsoleerde hart en de darm in vitro en in vivo. Bagdon en DuBois concludeerden: "Op basis van de toxiciteit en de daarmee samenhangende farmacologische effecten hebben de nieuwere thionofosfaten die voor dit onderzoek zijn gebruikt, een duidelijk voordeel ten opzichte van andere stoffen, zoals parathion en systox, wat betreft de dosis die nodig is om acute vergiftiging te veroorzaken. **[109]** De kans op accidentele vergiftiging tijdens het gebruik is dus aanzienlijk kleiner dan bij middelen zoals parathion."[Q39] Deze uitspraak was voorzichtig geformuleerd in termen van toxicologie en farmacologie (het expertisegebied van DuBois), maar ging niet in op het andere deel van de vergelijking: zouden deze insecticiden in grotere hoeveelheden nodig zijn om dezelfde bestrijding van de doelinsectenpopulaties te bereiken? DuBois beperkte zijn conclusies tot zijn specialisatiegebied (toxiciteit bij zoogdieren). Hij en Bagdon gingen echter wel in op de kwestie van de zuiverheid. Zij erkenden dat de toxiciteit toenam met de onzuiver-

heid of verontreiniging en haalden de bevinding van Hazelton en Holland aan dat malathion minder toxisch werd naarmate de zuiverheid toenam. Hoewel Bagdon en DuBois de toxiciteit van thionofosfaten, waaronder malathion, verduidelijkten, lieten ze de vraag open hoeveel er nodig was om een effectiviteit te bereiken die gelijk was aan die van een meer toxische cholinesteraseremmer zoals parathion.

Naast malathion ontwikkelden chemische bedrijven ook andere insecticiden. Carbamaatinsecticiden waren een veelbelovende nieuwe klasse van pesticiden. Union Carbide ontwikkelde en bracht in 1956 carbaryl of Sevin op de markt. Net als organofosfaten remden carbamaten cholinesterase. Onderzoekers van het Mellon Institute in Pittsburgh ontdekten echter dat de anticholinesterase-activiteit van Sevin sterker was tegen insecten dan tegen zoogdieren. Tests met katten, cavia's, ratten, konijnen en kippen brachten de LD_{50}-waarden voor verschillende blootstellingsroutes (oraal, intraveneus, intraperitoneaal en subcutaan) in kaart, variërend van 125 mg/kg bij katten tot meer dan 500 mg/kg bij ratten en konijnen. Twee jaar durende chronische voedingsstudies toonden aan dat ratten dagelijkse doses Sevin tot 200 ppm verdroegen. Soortgelijke studies toonden aan dat honden dagelijks tot 400 ppm Sevin in hun voeding verdroegen.[Q40] Net als malathion was de toxiciteit van Sevin voor zoogdieren dus relatief laag. Vroege onderzoekers merkten ook op dat de stabiliteit, anticholinesterase-activiteit en insectentoxiciteit verschilden voor organofosfaten en carbamaten.[Q41]

Toen in de jaren vijftig meer organofosfaten en andere chemicaliën op de markt kwamen, bleven DuBois en zijn on-

derzoeksteam aan de Universiteit van Chicago de toxiciteit ervan evalueren. Tot de chemicaliën die zij onderzochten behoorden Systox, Di-Syston en andere organofosfaten. Aan het einde van het decennium wilde DuBois de implicaties van meer dan twaalf jaar onderzoek naar organische fosfaat-insecticiden uitbreiden. Samen met zijn student Sheldon Murphy, die fellow was geworden aan de Universiteit van Chicago, beoordeelde hij de invloed van verschillende factoren op de enzymatische omzetting van organische thiophosphaten in anticholinesterase-middelen. **[110]** Hun onderzoek overschreed de grenzen van het onderzoek naar organische fosfaten en verdiende verdere studie. Zij concludeerden: "De resultaten van het huidige onderzoek hebben enige informatie opgeleverd over de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor leeftijds- en geslachtsverschillen en andere factoren die de gevoeligheid voor cholinerge thiophosphaten beïnvloeden. De bevindingen suggereren dat verder onderzoek in dezelfde richting kan bijdragen tot een beter begrip van de redenen voor leeftijds-, geslachts-, soort- en individuele verschillen in gevoeligheid voor geneesmiddelen en andere chemische stoffen, die vaak zijn waargenomen maar nog niet voldoende zijn verklaard."[Q42] Zij ontdekten dat de enzymactiviteit in de lever van volwassen mannelijke ratten twee tot drie keer hoger was dan die van volwassen vrouwtjes van dezelfde leeftijd. Er waren geen waarneembare verschillen tussen de geslachten van dieren jonger dan dertig dagen. Murphy en DuBois constateerden echter een dramatische toename van de leveractiviteit bij mannelijke ratten tussen dertig en zestig dagen oud. Deze periode kwam overeen met de puberteit.

Vervolgens verhoogden de onderzoekers in Chicago de lage enzymactiviteit bij volwassen vrouwtjes en jonge mannetjes door gedurende langere tijd testosteron toe te dienen. Ze verlaagden ook de hoge enzymactiviteit bij volwassen mannetjes door castratie en door langdurige toediening van progesteron en diethylstilbestrol. Deze experimenten wezen erop dat geslachtshormonen de synthese van het thiophosphate-oxiderende enzym beïnvloedden. Even belangrijk was dat Murphy en DuBois de rol van voeding en voedingsstoffen in de enzymatische activiteit vaststelden: "Door volwassen mannelijke ratten een eiwitvrij dieet te geven, nam het vermogen van de lever om guthion om te zetten in een anticholinesterase-middel met 75 procent af. De toename van de activiteit van het thiophosphaat-oxiderende enzym die optreedt na toediening van kankerverwekkende koolwaterstoffen werd geremd wanneer de dieren een eiwitvrij dieet kregen."[Q43] Door de lever in staat te stellen guthion om te zetten, droegen eiwitten in de voeding bij aan de remming van cholinesterase.[Q44]

Ook bij de FDA werd het onderzoek naar de toxiciteit van organofosfaatinsecticiden voortgezet. In veel opzichten vormde het onderzoek van de FDA een aanvulling op de talrijke studies van DuBois naar de toxiciteit van organofosfaten. Wetenschappers van de FDA trachtten methoden te ontwikkelen en te testen voor de analyse van de toxicologie van de nieuwe synthetische pesticiden. J. William Cook was van 1951 tot 1972 biochemicus bij de afdeling Voeding van de FDA. **[111]** Hij was ook directeur van de afdeling Pesticidechemie en Toxicologie.[Q45] Cook zocht naar manieren om de

enzymsystemen die hij in zijn vorige functie in het regionale kantoor in San Francisco had ontwikkeld, toe te passen. Het kwam bij hem op dat een van de beste toepassingen van zijn enzymonderzoek de analyse van organofosfaatverbindingen zou zijn, omdat deze toxisch waren vanwege het feit dat ze cholinesterase remden. Cook legde de aard van cholinesteraseremming als volgt uit: "De cholinesterase-enzymen hydrolyseren tot een verbinding die acetylcholine wordt genoemd. Acetylcholine is betrokken bij de overdracht van zenuwimpulsen. Spieractiviteit is dus gebaseerd op de snelle vorming en hydrolyse van acetylcholine. Wanneer deze enzymen worden geremd, wordt de persoon stijf of krijgt hij last van tremoren."[Q46]

Toen Cook de literatuur over esteresystemen en de remming daarvan door organofosfaten bestudeerde, ontdekte hij dat voor dergelijk onderzoek relatief ingewikkelde en dure apparatuur nodig was, die de FDA, met een totaal budget van vijf miljoen dollar voor al haar programma's, zich niet kon veroorloven. Het was Cook duidelijk dat de budgettaire beperkingen de FDA in een nadelige positie brachten bij haar inspanningen om pesticiden te reguleren, terwijl chemische bedrijven over veel geavanceerdere analyseapparatuur beschikten. Maar de financiële beperkingen bij de FDA inspireerden tot methodologische creativiteit. Nadat hij een test voor ureum had ontwikkeld door het enzym urease samen met een kleurstof die van kleur verandert bij zuur-base-reacties op papier aan te brengen, bedacht Cook hoe hij een soortgelijke test voor organische fosfaten kon ontwikkelen, maar de enzym-spot-test was niet zijn eerste idee. Aanvan-

kelijk analyseerde hij de organische fosfaten met behulp van chromatografie.[Q47] Toen hij van een collega hoorde dat de zwavel in de meeste organische fosfaten gevoelig zou kunnen zijn voor broom, ontwikkelde Cook een spot-test voor organische fosfaten. Net als bij de ureumtest besproeide hij een stuk papier met een broomhoudende verbinding en bracht hij daar een kleurstof op aan. Op plaatsen waar de zwavel in het organische fosfaat het broom verbruikte, kon het de kleurstof niet veranderen.[Q48] Bovendien zette de broomingstechniek de niet-cholinesterase-in-vitro-remmers om in in-vitro-remmers van cholinesterase. Met deze kennis kon Cook enkele algemene chemische eigenschappen van deze verbindingen in beeld brengen. Met deze aanpak leerde hij op veel nuttige aanwijzingen letten wanneer er verzoeken om goedkeuring van nieuwe organische fosfaatverbindingen binnenkwamen. Zo kon hij de gegevens die bedrijven in hun aanvragen indienden op basis van de bromeringstechniek accepteren of afwijzen.[Q49]

[112] Cook combineerde de twee tests (de anticholinesterase-analysemethode met papierchromatografie en zijn nieuw ontwikkelde bromeringsspot-testtechniek) om talrijke organische fosfaatchemicaliën te analyseren, waaronder parathion. Uit de literatuur bleek dat parathion zeer giftig was voor honden (blootstelling aan slechts 1 ppm leidde tot een verlaging van het cholinesterase). Daarentegen leidde toediening van grote hoeveelheden aan koeien niet tot remming van het cholinesterase of tot de aanwezigheid ervan in de melk van de koeien. Cook vermoedde dat er iets met het parathion gebeurde voordat het in de bloedbaan van de koe terecht-

kwam, omdat bij de meeste zoogdieren parathion dat in giftige hoeveelheden werd toegediend, vanuit de bloedbaan in de melk en het vlees terechtkwam. Cook gaf parathion aan een koe met een opening in de pens (waar hij veronderstelde dat de koe het parathion zou afbreken). Toen hij terugkeerde naar zijn laboratorium, was het parathion uit de monsters verdwenen. Bij bestudering van de literatuur ontdekte Cook dat parathion was omgezet in een veel minder giftige aminogroep. Op basis van zijn eigen experimentele gegevens en zijn literatuuronderzoek was Cook ervan overtuigd dat hij het gebruik van parathion op planten die aan melkkoeien werden gevoerd, kon goedkeuren, omdat hij wist dat het niet in de melk terecht zou komen.[Q50]

Naast de papierchromatografietest en de test op anticholinesterase-activiteit hebben Cook en een collega, D. F. McCaulley, de vliegenbioassay van Edward Laug (zie hoofdstuk 2) nieuw leven in om organische fosfaatbestrijdingsmiddelen te bepalen. Andere onderzoekers hadden bioassays met vliegen ontwikkeld, maar de meeste daarvan waren gebaseerd op sterfte veroorzaakt door verschillende hoeveelheden pesticiden. Dergelijke bioassays waren zeer gevoelig, maar niet specifiek. McCaulley en Cook waren van mening dat door een meting van de in vivo onderdrukking van cholinesterase bij vliegen te koppelen aan het aantal dode vliegen, de gevoeligheid van de test kon worden aangevuld met groepsspecificiteit. Deze procedure toonde de aanwezigheid aan van alle chemische stoffen uit de groep fosfaatbestrijdingsmiddelen met wettelijke toleranties voor residuen in voedsel (parathion, systox, methylparathion, guthion, fos-

drin, trithion, diazinon, malathion en OMPA). De vliegenbioassay bleek een effectieve screeningprocedure. Monsters met een significante sterfte konden later worden gecontroleerd op cholinesteraseremming. Cholinesteraseremming die ongeveer gelijk was aan de sterfte duidde op fosfaat als belangrijkste toxische factor; een sterftecijfer dat veel hoger was dan de remming duidde op de aanwezigheid van een combinatie van toxische stoffen, niet alleen fosfaat; en de afwezigheid van remming bij aanzienlijke sterfte zou wijzen op een andere toxische factor dan fosfaat.[Q51] **[113]** Een techniek die ten gunste van chemische methoden was verlaten, werd nieuw leven ingeblazen en effectief opnieuw ingezet voor gebruik in een nieuwe context (detectie van residuen van bestrijdingsmiddelen op voedingsmiddelen). De verfijning van dergelijke technieken leidde uiteindelijk tot de ontwikkeling en publicatie van de *Pesticide Analytical Manual*, die de standaardreferentie werd voor het testen van de toxiciteit van bestrijdingsmiddelen.

Een ander punt van zorg voor toxicologen was de toxiciteit van insecticiden die in combinatie werden gebruikt, of potentiëring. Een team van FDA-farmacologen onder leiding van John P. Frawley analyseerde de meer dan additieve toxiciteit, of potentiëring, die het gevolg was van gelijktijdige toediening van twee anticholinesteraseverbindingen, wat in wezen een onderzoek was naar gezamenlijke toxiciteit. Na bestudering van de vrij schaarse literatuur over de toxiciteit van organofosfaatinsecticiden, merkten Frawley en zijn collega's op: “In al deze studies zijn de waarnemingen gebaseerd op de voortdurende toediening van één enkele verbin-

ding. In de praktijk kan een werknemer op dezelfde of afwisselende dagen aan twee of meer verbindingen worden blootgesteld, en kan de gemiddelde consument tijdens dezelfde maaltijd verschillende voedingsmiddelen binnenkrijgen die elk een ander insecticide bevatten."[Q52] In tegenstelling tot de gezamenlijke toxiciteit van antimalariamiddelen, zoals onderzocht in het Toxicity Laboratory, die door een arts moeten worden voorgeschreven, kunnen mensen onbedoeld worden blootgesteld aan twee organofosfaten via beroepsmatige blootstelling en mogelijk zelfs via normale dagelijkse consumptie.

Frawley en zijn team kozen twee organofosfaten, EPN en malathion, omdat deze minder toxisch waren dan andere organofosfaten. Eerst bepaalden ze de acute toxiciteit (LD_{50}) van elke chemische stof voor ratten en honden, en vervolgens stelden ze de toxiciteit van de twee chemische stoffen in combinatie vast. Bij honden veroorzaakten EPN en malathion, wanneer ze gelijktijdig werden toegediend, tot vijftig keer de versterking (additieve toxische effecten) van afzonderlijke blootstellingen. Ze constateerden ook versterking bij ratten. Op basis van deze bevindingen concludeerden Frawley en zijn team: "Van groter belang is echter de conclusie dat in sommige gevallen het gevaar van de toediening van combinaties van chemische stoffen en geneesmiddelen niet kan worden beoordeeld op basis van de toxiciteit van de afzonderlijke verbindingen. De resultaten wijzen op de noodzaak van voorzichtigheid bij het gebruik van geneesmiddelcombinaties in deze fase van de farmacologie en toxicologie, die vaak over het hoofd wordt gezien."[Q53] De

FDA-groep onderzocht ook de gezamenlijke toxiciteit van malathion en EPN in verschillende verhoudingen op huisvliegen, opnieuw met behulp van Laug's vliegenbioassay, maar vond geen aanwijzingen voor versterking. **[114]** Deze bevinding suggereerde dat versterking het gevolg was van complexe chemische reacties tussen de twee fosfaten en het biologische systeem.

In het Tox Lab onderzocht DuBois ook de versterkende werking van organische fosfaten. Hij redeneerde dat de eenvoudigste methode om versterking door acute toxiciteitstests te detecteren, zou zijn om de helft van de LD_{50} van elk van de twee organische fosfaten toe te dienen. Als de sterfte als gevolg van de combinatie van de twee verbindingen additief (50 procent) of minder dan additief was, had er geen versterking plaatsgevonden. DuBois gebruikte deze aanpak om de potentiëring van verschillende organische fosfaten te testen en ontdekte dat de meeste additieve of minder dan additieve acute toxische effecten vertoonden. Dit betekende dat de combinatie van de helft van de LD_{50} van de twee chemicaliën een toxisch effect had dat gelijk was aan of minder was dan de volledige LD_{50}-dosis voor elk van beide chemicaliën. DuBois had deze resultaten verwacht wanneer de verbindingen dezelfde werkingswijze, parallelle dosering-sterfte-reacties en een vergelijkbaar tijdstip van optreden van toxische effecten hadden. Uit de resultaten van de acute toxiciteitstests werd het DuBois duidelijk dat hij het toxiciteitsmechanisme van elke organische fosfaat die bij versterking betrokken was, moest verduidelijken om de subacute effecten volledig te kunnen onderzoeken. Dergelijk

onderzoek bracht aan het licht dat sommige stoffen hydrolytische ontgiftingsreacties remden. DuBois vond deze ontdekking potentieel waardevol voor fundamenteel onderzoek naar het normale metabolisme, maar de implicaties voor voedselresiduen en beroepsmatige blootstelling bleven onopgelost.[Q54] Hij merkte op: “Onze huidige kennis van het probleem van de versterking van de toxiciteit van organofosfaten geeft geen antwoord op de vraag of dit effect een gevaar voor de gezondheid vormt in verband met de consumptie van besmet voedsel.”[Q55]

De organofosfaatinsecticiden, zoals DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen, vereisten nieuwe toxicologische technieken en strategieën. Tijdens de Tweede Wereldoorlog kwam het Toxicity Laboratory van de Universiteit van Chicago aan deze grote behoefte tegemoet. Met name Kenneth DuBois en zijn studenten en collega's erkenden de belangrijke toxicologische effecten van organofosfaten: remming van cholinesterase. DuBois en zijn onderzoeksgroep ontwikkelden toxicologische profielen voor veel van de nieuwe insecticiden, waaronder OMPA en parathion. Naast het onderzoek dat werd uitgevoerd in het Tox Lab, onderzocht David Grob van Johns Hopkins de toxiciteit van parathion voor mensen, waarbij hij zich baseerde op beroepsmatige blootstellingsgevallen. **[115]** Arnold Lehman van de FDA evalueerde ook de risico's van organofosfaten, met name in vergelijking met andere insecticiden zoals gechloreerde koolwaterstoffen. Net als DuBois stelde Lehman hiërarchieën op voor de toxiciteit van de nieuwe chemicaliën. Over het algemeen hadden de organofosfaatinsecticiden een grotere acute

toxiciteit (als gevolg van cholinesteraseremming), maar een aanzienlijk lagere chronische toxiciteit in vergelijking met gechloreerde koolwaterstoffen. Een veelbelovende uitzondering op deze zich ontwikkelende regel was malathion, althans volgens American Cyanamid en wetenschappers die aan het bedrijf verbonden waren. Halverwege de jaren vijftig introduceerde Union Carbide de eerste van weer een veelbelovende klasse insecticiden: Sevin. De carbamaten remden cholinesterase net als de organofosfaten. Net als malathion had Sevin een relatief lage toxiciteit voor zoogdieren. De combinatie van bepaalde organofosfaten versterkte hun effecten, zoals onderzoekers van het Tox Lab en de FDA onafhankelijk van elkaar ontdekten. Terwijl toxicologen van het Tox Lab en de FDA zich inspanden om de risico's van blootstelling aan de nieuwe organofosfaten te beoordelen, hielden wetgevers hoorzittingen om de gevolgen voor de volksgezondheid te bepalen.

[116]

HOOFDSTUK – 5

WAT ZIJN DE RISICO'S?

Wetgevers en wetenschappers evalueren pesticiden

In de nasleep van de Tweede Wereldoorlog, toen DDT en andere chemische insecticiden op grote schaal beschikbaar kwamen voor gebruik in de landbouw en volksgezondheid in de VS, begonnen wetgevers zich bewust te worden van de beperkingen van de Federal Food, Drug, and Cosmetic Act van 1938 om nieuwe synthetische insecticiden te reguleren. Het Congres hield verschillende hoorzittingen om verdere wetgeving te bespreken. Vertegenwoordigers van de industrie verzetten zich tegen het idee van verdere regulering en de wetenschappelijke meningen over de risico's van insecticiden liepen sterk uiteen. Maar gechloreerde koolwaterstoffen zoals DDT en organofosfaatinsecticiden vormden een zware belasting voor de regelgevende bevoegdheid van de FFDCA, en het Congres boog zich opnieuw over de toenemende uitdagingen van synthetische insecticiden door hoorzittingen te houden, wat in 1947 leidde tot de Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA). Ondanks uitgebreide hoorzittingen en de goedkeuring van de FIFRA kwamen wetgevers in 1951 opnieuw op het onderwerp pesticiden terug tijdens hoorzittingen over levensmiddelenadditieven, met verdere wetgeving in de vorm van het Miller-

amendement en de Delaney-clausule.

De FIFRA-hoorzittingen brachten vertegenwoordigers van overheidsinstanties (USDA en FDA), de industrie (de Agricultural Insecticide and Fungicide Association) en, in beperkte mate, consumenten bijeen. Een van degenen die voor de hoorzitting van het Congres verscheen, was S. R. Newell, toenmalig adjunct-directeur van de Livestock Branch, Production and Marketing Administration van het USDA, die het wetsvoorstel als volgt omschreef: **[117]** "Het algemene doel van dit wetsvoorstel is de gebruikers van economische gifstoffen te beschermen door te eisen dat volledige en nauwkeurige informatie wordt verstrekt over de inhoud en het gebruik, en in het geval van voor de mens giftige stoffen, een verklaring over het tegengif voor de daarin aanwezige gifstoffen. Het is ook bedoeld om gerenommeerde fabrikanten of distributeurs te beschermen tegen een klein aantal opportunisten die de industrie in diskrediet zouden brengen door te profiteren van situaties door valse beweringen over nutteloze of gevaarlijke producten."[Q1] Opgemerkt moet worden dat met "gebruikers van economische gifstoffen" hier niet consumenten of het grote publiek worden bedoeld, maar boeren. Newell merkte op dat er unanieme overeenstemming bestond over de noodzaak van een dergelijke wet en dat men het er in het algemeen over eens was dat de Insecticide Act van 1910 niet langer voldeed aan de behoeften van een effectieve regelgeving, grotendeels als gevolg van de opkomst van nieuwe plagen, nieuwe insecticiden en nieuwe bestrijdingsmethoden die in de loop van de voorgaande vijfendertig jaar waren ontstaan. Nieuwe insec-

ticiden, zoals DDT, riepen vragen op. Het is echter vermeldenswaard dat de Insecticide Act van 1910, net als de Pure Food and Drug Act, in de eerste plaats diende als een etiketteringswet (zie hoofdstuk 1). Newell suggereerde dat de insecticidenindustrie positief zou reageren op registratie: "Jarenlange ervaring leert dat veel fabrikanten de mogelijkheid om hun producten en de claims die daarvoor worden gedaan te laten controleren door de administratieve instantie, zouden verwelkomen. Recente ervaringen met het onderzoek van etiketten voor DDT tonen dit duidelijk aan."[Q2]

Niet iedereen deelde het optimisme van Newell over de medewerking van de industrie aan de registratie van pesticiden. L. S. Hitchner, uitvoerend secretaris van de Agricultural Insecticide and Fungicide Association (de nationale pesticidenhandel of -organisatie), gaf de voorkeur aan vrije marktconcurrentie boven federale regelgeving: "Laten we DDT als voorbeeld nemen. Ik denk niet dat het Bureau of Entomology of enige andere overheidsinstantie of -dienst vandaag de dag in staat is om normen vast te stellen en te bevriezen. Normale concurrentie heeft de Amerikaanse boer de hoogste kwaliteit producten opgeleverd in een zeer concurrerende industrie, en het vaststellen van normen zou naar mijn mening onmogelijk zijn."[Q3] Merk op dat Hitchner, net als Newell, specifiek naar DDT verwees. Maar Hitchner beperkte zijn uitspraak tot de "kwaliteit" van insecticiden, waarmee hij vermoedelijk doelde op de werkzaamheid tegen doelorganismen en niet op de potentiële toxiciteit voor niet-doelorganismen, waaronder mensen. Bovendien betwijfelde Hitchner het vermogen van de overheid of de industrie

om insecticiden te standaardiseren, hoewel hij erkende dat twee oudere insecticiden, loodarsenaat en calciumarsenaat, wel waren gestandaardiseerd. **[118]** Hij stelde dat experimentele staatsstations consumenten konden voorlichten over het gebruik van pesticiden, terwijl hij normen afwees: "Zo houdt de staat New York momenteel overal in New York conferenties voor dealers om kopers voor te lichten over insecticiden. Er is geen eenvoudige manier om tot een norm te komen voor twee- of drieduizend chemische stoffen. Ik zou willen dat we dat konden, maar het lijkt me gewoon onmogelijk."[Q4] Hitchner betoogde dat voorlichting door de experimentele stations van de staat federale normen overbodig maakte, die bovendien onmogelijk te ontwikkelen zouden zijn.

Hitchner kwam later in zijn getuigenis terug op het thema van de soevereiniteit van de staat toen hij de consolidatie van de regelgevende bevoegdheid bij het ministerie van Landbouw aan de kaak stelde door te wijzen op de trage acceptatie van oliesprays: “Toen oliesprays voor het eerst werden geïntroduceerd, werden ze fel tegengewerkt door verschillende landbouwscholen en ambtenaren van de overheid. De bedrijven die ze introduceerden, namen hun eigen entomologen en pathologen in dienst en gingen van boerderij tot boerderij om het materiaal te verspreiden, ondanks hevig verzet van de mensen van de proefstations, die vastgeroest waren in hun oude gewoontes en niet openstonden voor nieuwe ontwikkelingen. Tegenwoordig worden er miljoenen liters van die oliesprays commercieel gebruikt.”[Q5]

Opnieuw ging Hitchner ervan uit dat de terughoudendheid

om oliesprays toe te passen voortkwam uit angst voor nieuwe technologie en niet uit bezorgdheid over de veiligheid. Maar de concentratie van de macht baarde de vertegenwoordiger van de industrie het meeste zorgen: “Je geeft iemand definitief het recht om te zeggen: ‘Je mag geen cryoliet gebruiken, je moet loodarsenaat gebruiken’, of ‘Je mag geen loodarsenaat gebruiken, je moet DDT gebruiken’. “ Hij vervolgde: ”Het beste voorbeeld hiervan is een onderzoek dat we hebben gedaan naar DDT, waarbij we 48 staten hebben gevraagd hun gebruiksaanwijzingen op te sturen. Als je de 48 rapporten leest, zie je dat er op dit moment nauwelijks een staat is die het met een andere staat eens is. Als zij onder deze bevoegdheid het recht zouden hebben om registratie te weigeren, zouden we onze producten in veel van die staten niet kunnen verkopen. Het is een zeer gevaarlijk precedent.“[Q6] Opnieuw gebruikte Hitchner de soevereiniteit van de staten om onafhankelijke gebruiksaanwijzingen vast te stellen (en daarmee de mogelijkheid van bedrijven om insecticiden op de markt te brengen) om de registratie en de gecentraliseerde autoriteit te ondermijnen.

Vertegenwoordiger Walter K. Granger uit Utah draaide dit argument om toen hij op Hitchners uitspraak reageerde: ”Mij lijkt dat er nog een andere kant aan dit dilemma zit. Ik neem aan dat de minister van Landbouw, voordat hij de registratie zou afwijzen, deskundige chemici zou raadplegen – ik neem aan dat hij dat zou doen – om vast te stellen wat het was, en in plaats van het idee van het bureau en hun chemici te volgen, zou het publiek gedwongen worden om te accepteren wat uw chemici zeiden, nietwaar? **[119]** Dat zou het

geval zijn als een andere persoon zou zeggen hoe de situatie zou moeten zijn."[Q7] Hitchner bleef zich verzetten tegen centrale autoriteit: “Daar heb je een verschrikkelijk geconcentreerde hoeveelheid macht in één man.”[Q8] Maar niet alle organisaties waren zo tegen verdere regulering van insecticiden. Russell Smith van de National Farmers Union drong er bij de commissie op aan het wetsvoorstel zonder ingrijpende wijzigingen in te dienen, en hij prees de uitbreiding van het wetsvoorstel tot rodenticiden en het feit dat de minister van Landbouw een definitie zou geven van wat onder “ongedierte” moest worden verstaan. Ten slotte waardeerde hij de aanvullende veiligheidsmaatregelen op het etiket, met name de aanduiding “zeer giftig voor de mens”.[Q9]

Verschillende sprekers schreven de noodzaak van nieuwe wetgeving toe aan het steeds “wetenschappelijker” karakter van nieuwe insecticiden. Dr. E. L. Griffin, adjunct-hoofd van de afdeling Insecticiden van de veeteeltdivisie van het Amerikaanse ministerie van Landbouw, verwees naar technische (of wetenschappelijke) uitdagingen toen hij zijn steun voor de nieuwe wet uitsprak: "De sector van insecticiden, fungiciden en rodenticiden is sinds 1910 ingrijpend veranderd. Het is nu een zeer wetenschappelijke sector. De producten die op de markt komen, zijn in veel gevallen nieuw en onbekend, en naar onze mening hebben ze veel zorgvuldiger toezicht nodig dan onder de huidige wet mogelijk is. Wij zijn van mening dat deze wet moet worden geactualiseerd, en wij vinden dit een goede wet."[Q10]

Toen het nieuwe wetsvoorstel inzake insecticiden (H.R. 1237) in mei 1947 in het Huis van Afgevaardigden ter dis-

cussie kwam, diende August Andresen (Republikein, Michigan) het wetsvoorstel in en merkte op dat het de steun had van de insecticidenindustrie, distributeurs, het USDA en boerenorganisaties. Sommige fabrikanten waren tegen registratie, maar voor de bescherming van het publiek was dit een noodzakelijk onderdeel van H.R. 1237.[Q11] De enige noemenswaardige discussie vond plaats toen vertegenwoordiger Frank B. Keefe (Wisconsin) vroeg waarom de uitvoering van de wet onder de USDA zou vallen en niet onder de FDA, die al verantwoordelijk was voor de FFDCA. Andresen ontweek de vraag van Keefe door erop te wijzen dat de USDA de Insecticide Act van 1910 uitvoerde. Keefe hield vol dat de nieuwe wet aparte testfaciliteiten in twee instanties zou vereisen. De voorzitter van de Landbouwcommissie, John W. Flannagan, Jr. (Virginia), merkte op dat de wet vooral gevolgen zou hebben voor boeren en dat deze momenteel door het USDA werd uitgevoerd in de vorm van de Insecticide Act; de nieuwe wet was slechts een wijziging van de oude. **[120]** Zonder verder debat werd H.R. 1237 aangenomen door het Huis van Afgevaardigden en ging het naar de Senaat, waar het zonder verder debat werd aangenomen.[Q12]

De Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act, die in 1947 werd ondertekend, schreef voor dat zogenaamde economische gifstoffen een vergunning moesten hebben voordat ze in de interstatelijke of internationale handel mochten worden gebracht. De wet bepaalde ook dat op zeer giftige pesticiden prominente waarschuwingslabels met gebruiksaanwijzingen moesten worden aangebracht. Boven-

dien verplichtte de FIFRA fabrikanten om poedervormige insecticiden te kleuren om verwarring met andere huishoudelijke producten, zoals bloem, suiker, bakpoeder en zout, te voorkomen. Adelynne Whitaker benadrukte dat de FIFRA consumenten de garantie gaf dat pesticiden van goede kwaliteit waren en hen tegelijkertijd beschermde tegen accidentele vergiftiging. Registratie verplichtte fabrikanten om insecticiden te testen op hun werkzaamheid voordat zij hun producten op de markt brachten. Toch waren volksgezondheidsfunctionarissen teleurgesteld dat de registratieclausule van FIFRA de FFDCA niet versterkte en geen controle uitoefende op residuen van pesticiden. In zijn kritiek op een eerdere versie van het wetsvoorstel adviseerde Paul A. Neal van de PHS om rekening te houden met volksgezondheidsaspecten en riep hij op tot coördinatie van toxiciteitstests tussen de PHS, de FDA en het USDA.[Q13] In de definitieve versie van FIFRA werden de aanbevelingen van Neal niet opgenomen.

Hoewel federale ambtenaren, consumenten en zelfs fabrikanten vraagtekens plaatsten bij de doeltreffendheid van de FIFRA bij het aanpakken van mogelijke schade aan het milieu en de gezondheid, vormde de FIFRA, net als de Federal Food, Drug, and Cosmetic Act van 1938, een cruciale eerste stap in de ontwikkeling van een meer uitgebreide regelgeving. Volgens milieuwetenschapper John Wargo was de belangrijkste risicobeheerstrategie die na de Tweede Wereldoorlog door FIFRA werd versterkt, echter slechts etikettering. Door etiketten met gebruiksaanwijzingen verplicht te stellen, suggereerde de wet dat degenen die pesticiden ge-

bruikten, nadelige effecten konden voorkomen door de aanwijzingen op te volgen. Ondanks de duidelijke bezorgdheid over DDT en andere nieuwe pesticiden die tijdens de hoorzittingen over de FIFRA naar voren kwam, slaagde de wet er niet in de potentiële risico's voor de gezondheid en het milieu aan te pakken.[Q14] Wargo bekritiseerde de wetgeving als bevoordelend voor pesticidenfabrikanten: "Deze aanpak heeft wellicht veel meer gedaan om de rechten van de pesticidenfabrikanten te beschermen dan om de volksgezondheid of de kwaliteit van het milieu te beschermen. Het beschermde fabrikanten tegen ongecoördineerde regelgeving van de staten en heeft er wellicht alleen maar toe geleid dat het publiek een vals gevoel van veiligheid kreeg dat de risico's van pesticiden goed onder controle waren door het USDA. **[121]** De realiteit was dat het USDA pesticiden registreerde wanneer daarom werd gevraagd."[Q15]

In 1951 leidde de bezorgdheid over mogelijke risico's van insecticiden en andere chemicaliën die in de voedselvoorziening terechtkwamen tot een nieuwe reeks hoorzittingen van het Huis van Afgevaardigden voor de Select Committee to Investigate the Use of Chemicals in Food Products (Selecte Commissie voor het Onderzoek naar het Gebruik van Chemicaliën in Voedingsmiddelen), die van april 1951 tot maart 1952 plaatsvonden in de hoofdstad en in het hele land. Congreslid James J. Delaney uit New York was voorzitter van de hoorzittingen, die bekend werden als de “Chemicals in Food Products” of de “Delaney Hearings”. Een ander belangrijk lid van de commissie was congreslid A. I.

Miller uit Nebraska. Het was echter de hoofdadvocaat van de commissie, Vincent A. Kleinfeld, die de getuigen ondervroeg op basis van zijn uitgebreide en encyclopedische kennis van de FFDCA en de wijzigingen daarvan, alsmede de voorbereide verklaringen en bewijsstukken.

Tijdens de vele dagen durende hoorzittingen op verschillende locaties, waaronder Washington, DC, de staat Washington en Californië, met een transcriptie van meer dan 2700 pagina's, kwamen verschillende kritieke kwesties naar voren. Congresleden kwamen herhaaldelijk terug op hun bezorgdheid over het wijdverbreide gebruik van DDT en de mogelijke gevolgen voor de gezondheid. Niettemin heerste er tijdens de hoorzittingen wetenschappelijke onzekerheid. De meningen van wetenschappers en volksgezondheidsfunctionarissen over DDT en andere synthetische insecticiden liepen sterk uiteen. Sommige wetenschappers wezen op het gebrek aan concreet bewijs voor schadelijke effecten van DDT, terwijl anderen anekdotisch bewijs aanvoerden voor milde tot ernstige effecten in verband met DDT en andere chemische insecticiden. De meeste deelnemers waren het er echter over eens dat de nieuwe insecticiden sinds hun introductie in de jaren na de Tweede Wereldoorlog de oogstopbrengsten aanzienlijk hadden verhoogd en hadden bijgedragen aan de volksgezondheid. De Delaney-hoorzittingen vormen dan ook een nuttige graadmeter voor de belangstelling van het Congres voor pesticiden, de wijdverbreide onzekerheid onder wetenschappers en het besef dat dergelijke chemicaliën in korte tijd van cruciaal belang waren geworden voor de Amerikaanse voedselproductie en volksgezond-

heid. Er was echter algemene erkenning, met name onder gezondheidsfunctionarissen van de staten, dat de Insecticide Act van 1910 en de FFDCA van 1938 aan herziening toe waren.

In zijn analyse van het belang van de Delaney-hoorzittingen voor de ontwikkeling van het pesticidenbeleid heeft Christopher Bosso betoogd dat de industrie zich aanvankelijk tegen de hoorzittingen verzette vanuit de diepgewortelde opvatting dat elke publiciteit negatieve publiciteit was. **[122]** In het geval van de Delaney-hoorzittingen erkende Bosso dat de vrees van de industrie gerechtvaardigd was, gezien de door Delaney verklaarde bedoeling van de commissie: de mogelijke gevaren voor de volksgezondheid beoordelen en beslissen of de dreiging een hervorming van de federale regelgeving rechtvaardigde.[Q16] Bij het herzien van de Delaney-hoorzittingen wijs ik erop hoe wetenschappers en degenen die belast waren met de beoordeling van wetenschappelijk bewijs, de risico's van blootstelling aan pesticiden hebben geëvalueerd, met name chloorhoudende koolwaterstoffen en organische fosfaten, die sinds de goedkeuring van de FIFRA in 1947 in omloop waren gekomen. Tot op zekere hoogte hielden de standpunten van de getuigen verband met hun primaire banden. Het was voor niemand een verrassing dat vertegenwoordigers van de industrie en het USDA de waarde en veiligheid van nieuwe insecticiden verdedigden, maar er waren opmerkelijke uitzonderingen: wetenschappers uit de academische wereld, de PHS en de NIH uitten aanzienlijke twijfels over de risico's in reactie op de scherpe vragen van de commissie.

Een van de eerste getuigen benadrukte het belang van nieuwe insecticiden voor de voedselvoorziening. K. T. Hutchinson, adjunct-secretaris van Landbouw, kwantificeerde de verliezen als gevolg van plagen: "Ondanks de grote verliezen als gevolg van plagen, die alleen al voor insecten worden geschat op ongeveer 4.000.000.000 dollar per jaar, zou het zonder het gebruik van pesticiden onmogelijk zijn om de benodigde voedselproductie te realiseren. Het belang van ongediertebestrijding wordt erkend en steeds meer boeren en veehouders maken gebruik van de essentiële hulpmiddelen om hun investeringen in de productie van gewassen en vee te beschermen. Dat ongediertebestrijding een van de meest effectieve manieren is om de opbrengst te verhogen en producten van hoge kwaliteit te leveren, wordt algemeen aanvaard."[Q17]

Talrijke gezondheidsfunctionarissen van verschillende staten dienden verklaringen in bij de hoorzitting. De meesten richtten hun aandacht op additieven en vervangingsmiddelen die opzettelijk in voedingsmiddelen werden toegevoegd, maar sommigen wezen ook op de potentiële risico's van chemicaliën die onbedoeld in de voedselvoorziening terechtkomen, zoals insecticiden. R. L. Cleere, uitvoerend directeur van het Colorado Department of Health, uitte zijn bezorgdheid over de pesticiden: “Ons departement is het eens met elke wetgeving die het gebruik van schadelijke chemicaliën controleert die via voedingsmiddelen bij de consument terecht kunnen komen. Tegenwoordig worden veel nieuwe insecticiden, rodenticiden en fungiciden gebruikt die zonder twijfel giftig zijn en waarvan de toxiciteit

in de eindproducten niet is vastgesteld."[Q18] Naast de onzekerheid over de nieuwe insecticiden wees Cleere op het gebrek aan wetgeving in Colorado: "Colorado heeft nog geen definitieve wetgeving op dit gebied. **[123]** Er is geen georganiseerd werk op staatsniveau verricht met betrekking tot toxiciteit. Onze voedsel- en geneesmiddelenwetgeving verbiedt weliswaar giftige, vervalste voedingsmiddelen die willens en wetens op de markt worden gebracht als verontreinigd met giftige of schadelijke stoffen en die bij consumptie ziekte of de dood tot gevolg hebben. Dit geldt voor bekende gifstoffen, maar hoe zit het met sommige van onze huidige insecticiden, enz.?"[Q19] Een andere gezondheidsfunctionaris, Carl E. Weigele uit New Jersey, adviseerde uitgebreide tests voordat het product op de markt werd gebracht.[Q20] Interessant genoeg gebruikte Weigele de sectie "Nieuwe geneesmiddelen" van de FFDCA (§ 201(p)) om de haalbaarheid van dergelijke toxiciteitstests te ondersteunen zonder de particuliere industrie te belasten. George A. Spendlove van het Utah Department of Health uitte soortgelijke gevoelens in deze verklaring: "Onze afdeling is er sterk van overtuigd dat er federale wetgeving moet worden aangenomen die, net als in het geval van nieuwe geneesmiddelen, bepaalt dat chemische stoffen die worden toegevoegd aan levensmiddelen die in het interstatelijk handelsverkeer worden vervoerd, eerst door de FDA veilig moeten worden bevonden."[Q21]

Een van de duidelijkste (en meest alarmerende) presentaties over DDT kwam van een arts uit Connecticut, Morton S. Biskind. Voordat hij in 1930 zijn doctoraat in de geneeskunde behaalde aan de Case Western Reserve University, be-

haalde Biskind in 1928 een masterdiploma in farmacologie. Hoewel hij werkzaam was als onderzoeker aan de Case Western Reserve University, als lid van het hoofdkantoor van de raad voor farmacie en chemie van de AMA en als hoofd van het endocriene laboratorium en de endocriene kliniek van het Beth Israel Hospital in New York, beperkte Biskind zijn verklaring tot zijn directe klinische ervaringen met patiënten gedurende tweeënhalf jaar. Hij stelde:

> "De introductie voor ongecontroleerd algemeen gebruik door het publiek van het insecticide DDT, of chloorfenothaan, en de reeks nog dodelijkere stoffen die daarop volgden, kent geen precedent in de geschiedenis. Het staat buiten kijf dat geen enkele andere stof die de mensheid kent ooit zo snel is ontwikkeld en zich in zo'n korte tijd zo willekeurig over zo'n groot deel van de aarde heeft verspreid. Dit is des te verrassender omdat er op het moment dat DDT voor openbaar gebruik werd vrijgegeven, al een grote hoeveelheid gegevens in de medische literatuur beschikbaar was waaruit bleek dat dit middel uiterst giftig was voor veel verschillende diersoorten, dat het zich cumulatief ophoopte in het lichaamsvet en dat het in de melk terechtkwam. **[124]** Op dat moment waren er ook enkele gevallen van DDT-vergiftiging bij mensen gemeld. Deze waarnemingen werden vrijwel volledig genegeerd of verkeerd geïnterpreteerd.[Q22]

Biskind beschreef vervolgens wat hij “Virus X” noemde, een syndroom met vele symptomen, waaronder acute gastro-enteritis, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, loopneus, hoesten, keelpijn, gewrichtspijn, spierzwakte, slapeloosheid, hoofdpijn, overgevoeligheid, gevoelloosheid,

spiertrekkingen, gewichtsverlies en psychische effecten.[Q23] Verschillende patiënten van Biskind hadden geklaagd over deze symptomen in verband met blootstelling aan DDT en andere pesticiden. , spiertrekkingen, gewichtsverlies en psychologische effecten.[Q23] Biskind had deze gevallen beschreven in een reeks artikelen die in 1949 waren gepubliceerd.[Q24]

Tijdens de verklaring van Biskind onderbrak congreslid A. I. Miller, die ook arts was, om te vragen of Biskind deze bevindingen in wetenschappelijke medische tijdschriften had gepubliceerd. Biskind antwoordde dat hij dat had gedaan, maar Miller wierp tegen dat de bevindingen van de AMA het tegendeel bewezen: "Over het algemeen wordt de theorie dat DDT in geconcentreerde doses zeer giftig is, natuurlijk aanvaard. Maar de American Medical Association, een groep die deze gifstoffen met een fijne kam doorzoekt, is niet tot dezelfde conclusies gekomen als u nu aan de commissie voorlegt. Is dat waar?"[Q25] Toen Biskind antwoordde dat hij op de hoogte was van de bevindingen, vroeg Miller of hij een grote groep wetenschappers kon noemen die de conclusies van Biskind onderschreef. Nadat hij had toegegeven dat hij dat niet kon, noemde Biskind drie wetenschappers die het met hem eens waren. Miller vroeg de voorzitter vervolgens of het verslag moest worden belast met iets dat vanuit wetenschappelijk oogpunt twijfelachtig was. Delaney wierp tegen dat Biskind zijn verklaring moest lezen. Miller herhaalde zijn bedenkingen: "Het is waar dat wat hij zegt niet door een meerderheid van de wetenschappers wordt aanvaard. Ik blijf erbij dat slechts een zeer klein deel dit

standpunt deelt; en als er een groot deel was dat dit standpunt deelde, dan zou de regering niet het recht hebben om het gebruik van DDT waar dan ook toe te staan. Het is hun schuld als zij het standpunt en de bevindingen van deze man accepteren. Ik ben geneigd met hem mee te voelen, omdat ik denk dat er iets in zit, maar als wat hij zegt waar is, dan is dat in tegenspraak met de andere grote groep wetenschappers die zegt dat het veilig is om te gebruiken en dat het groen licht heeft gekregen van overheidsinstanties."[Q26] **[125]** Voordat Biskind verder kon gaan, stelde congreslid E. M. Hedrick, een andere arts, een vraag aan Biskind: "In feite zijn veel mensen blootgesteld aan DDT zonder dat dit schadelijke effecten lijkt te hebben gehad, klopt dat?"[Q27] Biskind antwoordde dat dit klopte. Hedrick vroeg zich af of de mensen die Biskind had beschreven overgevoelig waren voor DDT. Biskind antwoordde: "Ik denk dat daar geen twijfel over bestaat. Maar ik denk dat het aantal mensen dat overgevoelig is veel groter is dan gewoonlijk wordt aangenomen."[Q28] Biskind vervolgde zijn verklaring met een beschrijving van verschillende andere patiënten die verschillende symptomen hadden ervaren in verband met blootstelling aan DDT via verschillende routes. Patiënten waren DDT tegengekomen in hun voedsel, als stof in spuitbussen en zelfs in behang en kleding die met de chemische stof was geïmpregneerd. Biskind baseerde zijn oorspronkelijke onderzoek op meer dan tweehonderd gevallen, maar hij had nog veel meer gevallen vernomen. Hij stelde dat blootstelling aan DDT vrijwel universeel was en dat het onmogelijk was om de effecten van directe blootstelling te scheiden van die welke optraden na inname van besmet voedsel. Zelfs moedermelk

van patiënten met een blootstellingsgeschiedenis bleek DDT te bevatten. Koemelk bood geen alternatief, betoogde Biskind, aangezien uit rapporten van het Amerikaanse ministerie van Landbouw (USDA) bleek dat monsters 0,5 tot 25 ppm DDT bevatten.

Biskind maakte zich zorgen over andere chemicaliën, waaronder chloordaan, BHC en parathion. Hij erkende dat deze chemicaliën een dilemma vormden: " We hebben te maken met een tweesnijdend zwaard, want juist de stoffen die nu worden gepromoot om onze oogsten op lange termijn te vergroten, blijken schadelijk te zijn voor de landbouw zelf. Al deze stoffen, en ook het fantastisch giftige parathion, remmen de groei van bepaalde planten, en verbindingen van de DDT-groep vergiftigen de bodem, voor zover nu bekend, gedurende 5 of 6 jaar en mogelijk voor onbepaalde tijd. "[Q29] De ernstige bedreiging van parathion in het bijzonder reikte verder dan het risico voor de mens: "Parathion wordt algemeen erkend als dodelijk voor mensen en alle andere dieren. Een fabrikant waarschuwt dat besproeide gebieden gedurende 30 dagen na het aanbrengen niet mogen worden betreden zonder masker en beschermende kleding. Het niet in acht nemen van deze voorzorgsmaatregel heeft al tot talrijke ernstige ongevallen met mensen geleid. Wat gebeurt er met vogels en andere dieren die niet kunnen lezen?"[Q30]

In zijn conclusie drong Biskind er bij het Congres op aan maatregelen te nemen tegen het gebruik van bepaalde pesticiden op gewassen: **[126]** "Ik ben van mening dat het gebruik van gechloreerde cyclische koolwaterstoffen – waaronder de DDT-groep van verbindingen en de organische fos-

faten van de parathiongroep – op gewassen of in voedselbedrijven van welke aard dan ook, specifiek bij wet verboden moet worden, en dat dit zelfs noodzakelijk is als we willen overleven."[Q31] In reactie hierop stelde hoofdadvocaat Kleinfeld een aantal vragen, te beginnen met: "Dokter, u hebt verklaard dat de standpunten die u hier hebt verwoord, niet algemeen worden erkend door de medische of wetenschappelijke beroepsgroep, klopt dat?"[Q32] Biskind gaf toe dat dit waar was. Kleinfeld vroeg Biskind vervolgens om zijn publicaties over DDT te citeren en andere wetenschappers te noemen die experimenteel onderzoek hadden gedaan naar de insecticiden die hij besprak. Ten slotte verzocht Kleinfeld Biskind de tekst voor te lezen van een persbericht dat op 1 april 1949 was uitgegeven door de Federal Security Agency en het USDA na een bijeenkomst met vertegenwoordigers van de betreffende afdelingen van het Amerikaanse leger en de marine, alsmede de FDA, de PHS, het Office of the Surgeon General en het Pan American Sanitary Bureau. In de verklaring werden de bezorgdheden over DDT van de hand gewezen: "Het is algemeen bekend dat DDT, net als andere insecticiden, een gif is. Met dit feit is volledig rekening gehouden bij het opstellen van aanbevelingen voor het gebruik ervan. Er is geen bewijs dat het gebruik van DDT in overeenstemming met de aanbevelingen van de verschillende federale instanties ooit ziekte bij mensen heeft veroorzaakt als gevolg van DDT zelf. Dit ondanks het feit dat er de afgelopen vier of vijf jaar jaarlijks duizenden tonnen zijn gebruikt in huishoudens en voor de bescherming van gewassen en dieren."[Q33] Na nog enkele algemene vragen heeft de commissie Biskind weggestuurd. – **Delaney Hearings 1951 – 1952**

Voor informatie over de toxiciteit van DDT voor de mens schakelde de Delaney-commissie Wayland Hayes en Paul Neal van PHS in. In hun verklaring erkenden Hayes en Neal dat DDT in grote hoeveelheden zeer giftig was en vermeldden zij de symptomen van acute toxiciteit.[Q34] Nadat hij de acute toxiciteit van DDT voor dieren duidelijk had vastgesteld, bekeek Hayes de medische literatuur over de toxiciteit voor de mens, met inbegrip van zijn experimenten met inademing en inname (zie hoofdstuk 2). Op basis van dit onderzoek merkte Hayes op: “Ondanks grondig lichamelijk onderzoek, waaronder neurologische, biochemische, hematologische, psychofysiologische, elektro-encefalografische en elektrocardiografische onderzoeken, werden geen objectieve of subjectieve symptomen gevonden.”[Q35]

[127] Ondanks de uitgebreide dierproeven verklaarden Hayes en Neal dat er geen bewijs was voor schadelijke effecten van de inname van DDT: " We hebben vastgesteld dat, hoewel er veel dierproeven met DDT zijn uitgevoerd, er geen bonafide wetenschappelijke rapporten zijn van gevallen bij mensen na inname van kleine hoeveelheden DDT, hoewel, zoals zojuist opgemerkt, acute vergiftiging na hoge doses is geconstateerd."[Q36] Met deze verklaring en vele andere betwistten de wetenschappers van de PHS rechtstreeks de getuigenis van Biskind. Om Biskind tegen te spreken, gebruikten Hayes en Neal verschillende strategieën. Ten eerste ondermijnden zij de wetenschappelijke validiteit van twee Britse studies waarop Biskind zijn symptomatologie voor DDT baseerde, door de methodologie, de reproduceerbaarheid en de algemene omgeving (het naoorlogse Engeland) in

twijfel te trekken. Maar Biskinds anekdotische bewijs van DDT-vergiftiging bij zijn patiënten vond Hayes en Neal bijzonder problematisch. Als bijvoorbeeld meer dan een derde van Biskinds patiënten symptomen vertoonde die verband hielden met DDT-vergiftiging, zoals hij verklaarde, vroegen Hayes en Neal zich retorisch af waarom andere artsen geen vergelijkbare aantallen vergiftigingen bij hun patiënten meldden. Om de beweringen van Biskind te weerleggen, rapporteerden zij over een surveillanceprogramma dat begon in 1945, toen DDT voor openbaar gebruik werd vrijgegeven, en dat duurde tot november 1947. Van de veertig gemelde gevallen werd na toxicologisch onderzoek en ziekenhuisopname in geen enkel geval de diagnose DDT-vergiftiging gesteld. Bovendien meldden zij: "Voor zover wij weten, zijn er in dit land geen substantiële gevallen van DDT-vergiftiging geweest als gevolg van de inname van voedsel dat DDT als residu bevatte."[Q37] Hoewel zij de aanzienlijke toxiciteit van DDT erkenden, herhaalden Hayes en Neal dit punt in hun conclusie en breidden zij het uit: "Samenvattend moet worden benadrukt dat DDT een giftige stof is en bij onjuist gebruik letsel kan veroorzaken. Er zijn onbetwiste gevallen van acute ziekte gemeld. Het is ook waar dat er nauwkeurige rapporten zijn over de aanwezigheid van DDT in het lichaamsvet en de melk van mensen. Er zijn echter geen authentieke rapporten over leverbeschadiging of andere chronische vergiftiging bij mensen als gevolg van DDT." [Q38]

Hayes en Neal, die tijdens de hoorzitting veel vragen beantwoordden, weken weinig af van hun oorspronkelijke bewe-

ring dat DDT in lage concentraties in voedsel veilig is. Zelfs in het geval van de aanbeveling van het USDA in 1949 om het gebruik van DDT in melkveestallen te beperken, wees Neal op de vertraging tussen experimenteel onderzoek en publicatie als een van de redenen waarom de PHS geen informatie had over de opslag van DDT in vetten. **[128]** Maar Kleinfeld drong aan:

> KLEINFELD: “En ik neem aan dat dat de reden is waarom er geen bezwaar werd gemaakt tegen het gebruik van DDT in melkveestallen en op melkvee, klopt dat?
>
> NEAL: ”Ik denk dat dat een vraag is voor het ministerie van Landbouw, maar ik kan u uit mijn hoofd vertellen wat ik me ervan herinner, meneer. Als je DDT gebruikte in melkveestallen en het uit het voer van de koeien hield, werd aangenomen dat er maar heel weinig zou worden opgenomen."[Q39]

Er waren nog andere gevallen waarin Neal of Hayes Kleinfeld doorverwezen naar een andere overheidsinstantie of een vraag afdeden als buiten het domein van de wetenschap vallend. Kleinfeld vroeg Hayes bijvoorbeeld naar een recent artikel in het Journal of the American Medical Association waarin werd gesuggereerd dat DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen mogelijk schadelijke effecten hadden op de functies van vetweefsel. Kleinfeld citeerde uit het artikel en vroeg Hayes of hij het eens was met de stelling. Hayes antwoordde: “Ik ben het eens met de stelling, maar u merkt dat hij zegt dat ze dat mogelijk hebben.”

> KLEINFELD: "Ja. Ik vroeg u of u het eens was met die uitspraak – dat het mogelijk is.

DR. HAYES: Ja, het is mogelijk.

MR. KLEINFELD: Pardon?

DR. HAYES: Ik zeg dat het mogelijk is. Maar er is geen bewijs in de literatuur dat het ook zo is.

KLEINFELD: Is er enig bewijs dat het niet zo is?

HAYES: Nee. We citeren alleen uit een wetenschappelijk tijdschrift en zij bespreken de mogelijkheden.

KLEINFELD: Dat klopt.

HAYES: En dat is een van de mogelijkheden die in overweging moet worden genomen.

KLEINFELD: Die in overweging moet worden genomen voordat een chemische stof op een voedingsproduct wordt gebruikt?

HAYES: Ik denk dat dat een juridische vraag is, geen medische.

KLEINFELD: Ik denk dat de gemiddelde persoon die vraag zou beantwoorden, meneer, maar als u dat niet wilt, zal ik u een andere vraag stellen.[Q40]

[129] Nadat hij wetenschappelijke onzekerheid had aangevoerd om de bevindingen van een artikel dat belangrijke gevolgen zou kunnen hebben voor de voedselvoorziening te relativeren, wuifde Hayes de belangrijke vragen over wat er moet worden overwogen voordat een chemische stof op een voedingsproduct wordt gebruikt, weg als een juridische kwestie (en suggereerde hij dat dergelijke vragen buiten zijn bevoegdheid vielen).

Op andere momenten ontweek Hayes vragen door te verwijzen naar bestaande federale wetgeving of aanbevelingen. Nadat hij opnieuw naar het *J.A.M.A.*-artikel had verwezen, vroeg Kleinfeld aan Hayes of hij vond dat DDT in melkveestallen moest worden gebruikt. Hayes antwoordde: "Dat is al verboden na een gezamenlijk besluit van de Food and Drug Administration, het ministerie van Landbouw, de volksgezondheidsdienst en misschien nog andere instanties."[Q41] Op dezelfde manier ontweek Hayes een vraag over de ontwikkeling van resistentie tegen DDT bij huisvliegen, waarbij hij opmerkte dat hij geen entomoloog was, nadat hij had erkend dat onderzoekers in de VS en daarbuiten hadden aangetoond dat huisvliegen wel degelijk resistentie tegen DDT ontwikkelden.

De getuigenis van Wayland Hayes voor de Delaney-hoorzittingen was van cruciaal belang, mede vanwege zijn functie als hoofd toxicologie bij de PHS. Er waren maar weinig overheidswetenschappers die betere toegang hadden tot alle gegevens over de mogelijke gezondheidseffecten van DDT en andere chemische insecticiden. Niemand was beter geplaatst om het Congres een duidelijk beeld te geven van de mogelijke gevolgen voor de menselijke gezondheid van blootstelling aan DDT. Hayes maakte duidelijk dat DDT een zeer giftige chemische stof was die in grote doses mensen ziek kon maken. Hij erkende acute effecten, maar hij kende geen definitieve studies die chronische effecten bij mensen als gevolg van kleine blootstellingen hadden aangetoond. Hoewel hij toegaf dat de USDA, de FDA en de PHS het gebruik van DDT in melkveestallen hadden afgeraden, gaf

Hayes geen indicatie van zijn mening over deze maatregel, hoewel de aanbeveling ongetwijfeld was ingegeven door bezorgdheid over de chronische effecten van blootstelling aan DDT in koemelk. Door vragen te analyseren als wetenschappelijk of juridisch, als betrekking hebbend op andere wetenschappelijke specialismen of als vallend onder bestaande wetgeving, typeerde Hayes (in zijn eentje) precies de scheidslijnen die een gecoördineerde reactie op de risico's van chemische insecticiden vertraagden, laat staan wetgeving. Naarmate de hoorzittingen vorderden, presenteerden andere wetenschappers mogelijke DDT-residuen als een reële bedreiging voor de volksgezondheid, waardoor het Congres geen duidelijke weg zag naar redelijke wetgeving.

[130] Een van de terugkerende kwesties tijdens de hoorzittingen was de aanzienlijke kloof tussen wetenschap en beleid. Wetenschappers accepteerden een zekere mate van onzekerheid, terwijl wetgevers “bewijs” van bedreigingen voor de gezondheid en veiligheid van de mens wilden zien alvorens wetten uit te vaardigen die het gebruik beperkten. Af en toe uitten leden van de commissie hun frustratie over het feit dat wetenschappers geen duidelijkheid konden verschaffen over de veiligheid van DDT. In zijn voorbereide verklaring probeerde Frank Princi, universitair hoofddocent industriële geneeskunde aan de Universiteit van Cincinnati, de wetenschappelijke onzekerheid rond DDT voor de commissie in kaart te brengen: "[DDT] is aan meer wetenschappelijk onderzoek onderworpen dan enig ander organisch materiaal. Ondanks deze kennis bestaat er echter nog steeds grote onenigheid over de gevaren van het gebruik ervan.

Enerzijds wordt ons verteld dat het de veiligste insecticide is, anderzijds wordt gesuggereerd dat de toxiciteit ervan mogelijk is onderschat en dat het waarschijnlijk verantwoordelijk is voor aandoeningen als suïcidale neigingen, aplastische anemie, longontsteking, leukemie, virus X, arteriosclerose en zelfs kanker."[Q42] Princi's opmerking laat zien hoe breed het scala aan aandoeningen is dat anekdotisch in verband wordt gebracht met DDT, maar hij identificeerde de extrapolatie van diergegevens naar mensen en blootstelling in het echte leven als een cruciaal element van wetenschappelijke onzekerheid: “Veel van deze controverse is ontstaan door pogingen om de resultaten van dierproeven te vertalen naar ervaringen bij mensen zonder voldoende rekening te houden met de variabiliteit van diersoorten. *Andere meningsverschillen zijn ontstaan door een gebrek aan inzicht in de werkelijke blootstellingsomstandigheden die het gevolg zijn van het normale gebruik van het materiaal.* Er wordt gesuggereerd dat deze vragen niet op een eerlijke en adequate manier door één enkele overheidsinstantie kunnen worden opgelost."[Q43] Voor zover er hiaten bestonden tussen verschillende wetenschappelijke disciplines, waren er ook scheurtjes tussen overheidsinstanties. Regelgeving voor problemen die verschillende instanties aangaan, bleek bijzonder moeilijk.

Het was echter Princi's opmerking over de wetenschappelijke onzekerheid rond DDT die de woede van A. I. Miller wekte. Miller vroeg Princi aanvankelijk om een eenvoudige verduidelijking: “U stelt, uiteraard terecht, dat er grote onenigheid bestaat onder de deskundigen”, waarop Princi ant-

woordde: “Ja, meneer.” Op dat moment barstte Miller's frustratie los en antwoordde hij scherp: "Dat helpt deze commissie niet verder. Als deskundigen het oneens zijn, tasten we in het duister. Waarom kunnen we hier geen deskundigen laten komen die kunnen zeggen of DDT onder bepaalde voorwaarden schadelijk is of niet? Hebt u als deskundige een mening over de kwestie van DDT?“[Q44] Princi antwoordde: ”Naar mijn mening is DDT, in de vorm waarin het nu wordt gebruikt en in de hoeveelheden waaraan mensen momenteel worden blootgesteld, *blijkbaar* onschadelijk."[Q45]

[131] Miller kwam opnieuw terug op het probleem van de wetenschappelijke onzekerheid, toen hij vroeg of het Congres op de juiste grond zou staan als het tegen de fabrikanten van insecticiden zou zeggen dat “[zij] ten genoegen van een groep wetenschappers die eventueel zou worden ingesteld, moeten bewijzen dat de chemicaliën niet schadelijk zijn voor de mens voordat ze in commerciële voedingsmiddelen voor het publiek mogen worden gebruikt.” Princi nam aanstoot aan het woord “bewijzen”: “Ik vind het moeilijk om die vraag te beantwoorden, omdat u het woord ‘bewijzen’ hebt gebruikt, omdat ...”[Q46] Miller onderbrak Princi: “Laten we het dan anders formuleren. Wie moet bewijzen dat het niet schadelijk is?” Nu de vraag zo was geformuleerd dat de kwestie van wetenschappelijke onzekerheid werd vermeden, antwoordde Princi resoluut met een beknopte herhaling van het voorzorgsbeginsel: “De bewijslast ligt zeker bij de leverancier of fabrikant. Ik denk dat daar geen twijfel over bestaat.”[Q47]

Wetenschappelijke onzekerheid bleek ook buiten het domein van de gezondheidseffecten op de mens een uitdaging te zijn. Het probleem van insecten die resistentie tegen DDT ontwikkelen, kwam aan de orde in de getuigenis van Charles E. Palm, hoogleraar entomologie aan het New York State College of Agriculture van Cornell University. In zijn voorbereide verklaring benadrukte Palm dit probleem en merkte hij op dat DDT in de melkveestallen in New York niet meer werkte tegen huisvliegen als gevolg van de ontwikkeling van resistentie. Hij vreesde dat huisvliegen ook resistentie zouden ontwikkelen tegen andere insecticiden.[Q48] Toen hij hierop werd aangesproken, merkte Palm op dat hij vliegen had gevonden die resistent waren tegen de aanbevolen dosering en zelfs tegen veel hogere doseringen. Bovendien merkte de entomoloog van Cornell op dat resistentie tegen één gechloreerde koolwaterstof een mate van resistentie tegen alle chemicaliën in die klasse met zich meebracht.[Q49]

Verschillende leden van de commissie leken de implicaties van Palms verklaring volledig te begrijpen, namelijk dat vliegen resistentie konden ontwikkelen tegen alle insecticiden binnen de klasse van gechloreerde koolwaterstoffen. Dit fenomeen bleef niet beperkt tot New York, maar was een algemeen probleem in de hele Verenigde Staten. Palm gaf aan dat er al binnen drie jaar resistentie was ontstaan.[Q50] Congreslid Walter Horan merkte op dat dit ook het geval was in zijn thuisstaat Washington.[Q51] In antwoord op verdere vragen over resistentie tegen insecticiden introduceerde Palm twee concepten bij de commissie: het ‘evenwicht in de natuur’ en biologische bestrijding. Hij verwierp deze echter

ten gunste van DDT, dat door telers als betrouwbaarder werd beschouwd.[Q52]

[132] Net als andere getuigen betoogde Palm dat de landbouwproductiviteit in de Verenigde Staten afhankelijk was van chemische insecticiden. Hij was ook van mening dat insecticiden "chemische beschermingsmiddelen waren die werden gebruikt bij de productie en bescherming van voedsel en niet als chemische additieven". Entomologen konden aanbevelingen doen over het type, de hoeveelheid en het tijdstip van toepassing van bepaalde insecticiden om residuen en risico's voor de consument tot een minimum te beperken. Als voorbeeld noemde Palm de hogere opbrengsten van Ierse aardappelen zonder dat er sporen van DDT werden aangetroffen. Hij merkte ook op dat entomologen met de FDA en de USDA overlegden over problemen, maar benadrukte het verschil tussen insecticiden en geneesmiddelen (die ook onder de FFDCA van 1938 vallen). Palm drong er bij de commissie op aan om het bestaande onderscheid tussen insecticiden en geneesmiddelen te handhaven, zodat boeren snel over insecticiden konden beschikken. De volksgezondheid zou kunnen worden beschermd door de toevoeging van onderzoeksfaciliteiten, waardoor de tijd voor het beoordelen van gezondheidsrisico's zou worden verkort en tegelijkertijd "het gebruik van pesticiden in hun nuttige rol van het leveren van voldoende voedsel en vezels en hun essentiële rol bij het verminderen van insecten die ziekteverwekkers voor mens en dier overbrengen" zou worden gewaarborgd.[Q53] Met zijn slotverklaring sprak Palm namens vele, zo niet alle, *economische entomologen*. Chemische

pesticiden leverden namelijk buitengewone voordelen op voor zowel de volksgezondheid als de voedselproductie. Risico's konden worden beheerst met extra onderzoeksfaciliteiten, althans in theoretische zin.

Een andere economisch entomoloog, George C. Decker, hoofd van de afdeling Economische Entomologie van de Illinois Natural History Survey en het Illinois Agricultural Experiment Station, presenteerde een standpunt dat grotendeels overeenkwam met dat van Palm. Decker benadrukte echter het algemene gebrek aan bewijs voor gezondheidsrisico's van insecticiden. Hij merkte op dat ondanks het gebruik van miljoenen kilo's pesticiden per jaar in de afgelopen vijf jaar, er maar heel weinig sterfgevallen waren geregistreerd die aan insecticiden konden worden toegeschreven, en dat deze allemaal te wijten waren aan bedrijfsrisico's of verkeerd gebruik. De algemeen adviseur, Kleinfeld, drong er bij Decker op aan om andere veiligheidscriteria dan overlijden te erkennen, en hij vroeg of het mogelijk was te zeggen dat er geen acute of chronische ziekten waren veroorzaakt door het jaarlijkse gebruik van miljoenen kilo's insecticiden. Decker beantwoordde de vraag in abstracte termen: "Niemand kan die vraag met zekerheid beantwoorden. **[133]** Het indirecte bewijs wijst er naar mijn mening op dat daar weinig of geen sprake van is. Het lijkt mij, mijnheer, dat bij het bestuderen van ongevallen van welke aard dan ook, het aantal dodelijke slachtoffers een indicator is voor de andere letsels."[Q54] Kleinfeld bleef erop aandringen dat er ook zonder dodelijke slachtoffers sprake kon zijn van ziekten en dat deze ziekten mogelijk lange tijd niet in de vitale

statistieken of zelfs in de kranten zouden worden geregistreerd. Decker hield voet bij stuk en voerde aan dat ernstige problemen in de vier tot vijf jaar sinds de introductie van DDT in de media aan het licht hadden moeten komen.[Q55] Kleinfeld bracht echter een subtieler argument naar voren met betrekking tot de mogelijkheid van chronische ziekten die verband houden met de inname van zeer kleine hoeveelheden van een insecticide gedurende een zeer lange periode, waar Decker uiteindelijk mee instemde: "Dat is correct. Dat kan ik niet ontkennen."[Q56]

Tot op dit punt is het zeker begrijpelijk waarom de leden van de Delaney Committee in verwarring waren over de risico's van chemische stoffen, met name insecticiden, in voedingsmiddelen. In feite waren de toxicologen van de PHS en de economische entomologen het in hoge mate eens over de aanzienlijke voordelen en de relatief geringe en grotendeels beheersbare risico's van insecticiden. De getuigenis van John Dendy, hoofd van de afdeling Analytische Chemie van de Texas Research Foundation in Renner, Texas, kwam dan ook als een verrassing voor de commissie. Dendy sloot zijn korte verklaring af met vier conclusies: er was sprake van wijdverbreide verontreiniging van zowel dierlijke als menselijke voedingsmiddelen met DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen, de verontreiniging werd verspreid en versterkt door het voortdurende gebruik van chemische insecticiden, het voortdurende gebruik van DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen vormde een steeds groter gevaar voor de volksgezondheid, en de bestaande wetgeving en/of handhavingsprocedures waren ontoereikend om de ontwik-

keling van dit ernstige gevaar voor de volksgezondheid te voorkomen. Hij verklaarde dat de Texas Research Foundation van plan was haar onderzoek naar deze omstandigheden voort te zetten.[Q57]

E. H. Hedrick uit West Virginia sprak zijn waardering uit voor Dendy's duidelijke uiteenzetting: “Voor de goede orde, dat is ongeveer de meest openhartige uitspraak over DDT en de gevolgen van DDT voor de mens die ik ooit heb gehoord.” [Q58] Toen Hedrick echter aan Dendy vroeg of de huidige wetgeving toereikend was, merkte Dendy op dat hij geen jurist was (en dus niet bevoegd om een deskundig oordeel over wetgeving te geven), maar dat hij wel iets kon zeggen over de ontoereikendheid van de wetgeving in haar oorspronkelijke vorm, omdat deze het willekeurig gebruik van insecticiden toestond, en over de handhaving ervan, omdat deze toestond dat verontreinigde producten door mensen werden geconsumeerd.[Q59]

[134] Net zoals hij aarzelde om zijn mening te geven over juridische kwesties, liet Dendy zich ook leiden door artsen als het ging om kwesties met betrekking tot toxiciteit voor de mens. Toen congreslid Miller hem vroeg welke concentraties DDT schadelijk zouden zijn voor de mens, wees Dendy op zijn gebrek aan medische kwalificaties, maar ging hij vervolgens verder met een uiteenzetting over de implicaties van biomagnificatie: "Welnu, dat brengt mij in een lastig parket, aangezien ik geen medisch deskundige ben en tot op heden nog niemand het zogenaamde LD_{-50}-bewijs voor al deze insecticiden heeft geleverd, omdat ten eerste elk individu binnen een bepaalde soort, of het nu gaat om konijnen,

witte muizen of mensen, een specifieke tolerantie heeft die niet precies overeenkomt met die van zijn buurman, zelfs niet met die van zijn nestgenoot, waardoor een LD_{-50} moeilijk vast te stellen is, en zelfs goed gekwalificeerde mensen hebben dat niet vastgesteld. De meeste onderzoekers in het veld hebben melk aangetroffen die kleine concentraties DDT bevat. Hoewel de inname gering is, wordt de vetophoping in de weefsels als gevolg daarvan tot wel 34 keer de oorspronkelijke inname vergroot. Met andere woorden, bij een dieet van 10 delen per miljoen zou je in sommige gevallen 340 ppm kunnen verwachten.[Q60] Door te suggereren dat LD_{50}-waarden niet voor alle insecticiden waren vastgesteld en dat deze per soort en zelfs per individu konden variëren, bracht Dendy de discussie terug naar wetenschappelijke onzekerheid, maar hij herformuleerde het probleem in termen van de gevolgen voor de menselijke gezondheid door uit te leggen hoe DDT zich in organismen, waaronder mensen, vermenigvuldigt, wat betekent dat kleine blootstellingen (10 ppm) zich in weefsels kunnen ophopen tot niveaus van wel 340 ppm. Dendy's getuigenis is een zeer vroeg voorbeeld van een specifieke zorg – *biomagnificatie* – met betrekking tot de gevolgen voor het milieu van het wijdverbreide gebruik van DDT en andere insecticiden.[Q61] In deze opmerkingen liep hij vooruit op een van de centrale argumenten van Rachel Carson in *Silent Spring*.

Bovendien wees Dendy in een andere vooruitziende uitspraak op de kloof tussen beroepen, bijvoorbeeld tussen chemici en artsen. Hij vroeg zich met name af wanneer de medische wereld zou aangeven of DDT al dan niet dodelijk

was voor mensen. Ondanks uitgebreid onderzoek naar de detectie van DDT was Dendy als chemicus van mening dat hij op een barrière was gestuit in de medische wereld. Volgens Dendy droeg een gebrek aan coördinatie bij aan het probleem. Hij lichtte dit punt toe: **[135]** "Ja, vergeet niet, meneer, er is veel werk verzet, maar het gebrek aan coördinatie tussen de mensen die het werk doen, hun onwil om informatie met elkaar te delen, is het grootste nadeel geweest. Er zijn maar twee kanten aan deze medaille. Je moet relatief vrijuit kunnen praten met de mensen die aan jouw kant staan, maar degenen aan de andere kant zijn nogal terughoudend, en dat was ons doel."[Q62]

Het voordeel van insecticiden voor de landbouwproductiviteit was een constante onderstroom tijdens de hoorzittingen, maar de Delaney-commissie hoorde ook van ten minste één boer die zich afvroeg wat de risico's van de nieuwe insecticiden waren. In zijn voorbereide verklaring betoogde Louis Bromfield, eigenaar van Malabar Farms in Lucas, Ohio, dat de effecten van nieuwe insecticiden op mensen en dieren grotendeels onbekend waren: “Het gebruik ervan moet zeker ernstige twijfels oproepen. Simpel gezegd: wat giftig is voor de organische structuur van een insect, moet ook giftig zijn in voldoende directe hoeveelheden of in voldoende geaccumuleerde hoeveelheden voor andere levensvormen.”[Q63] Bromfield kon getuigen van de voordelen van insecticiden, maar vond de risico's zorgwekkender. Hij stelde dat het land “zich had gestort op het grootschalige gebruik van al deze gifstoffen zonder dat er onderzoek was gedaan naar de uiteindelijke effecten ervan op de gezondheid, de vitaliteit en

het voortplantingsvermogen", ten koste van "vrijwel alle burgers".[Q64] In tegenstelling tot andere boeren die getuigden, sprak Bromfield als iemand die insecticiden had gebruikt en als burger die zich zorgen maakte over de snelle verspreiding ervan en de mogelijke gevolgen voor de gezondheid. Hij gaf de chemische fabrikanten de schuld van hun blinde promotie van insecticiden. Tegelijkertijd was hij zich ervan bewust dat insecticiden hun doeltreffendheid konden verliezen naarmate insecten resistentie (of immuniteit) ontwikkelden. Toen Kleinfeld Bromfield vroeg of overmatig gebruik van insecticiden het natuurlijke evenwicht verstoorde, wees Bromfield op de neiging van insecticiden om alle insecten te doden, zowel schadelijke als nuttige. Hij merkte op dat het doden van lieveheersbeestjes leidde tot een explosieve toename van bladluizen. Bovendien leek het erop dat veel vogels en vissen stierven als gevolg van het sproeien. Door het uitsterven van vogels en nuttige insecten kon de insectenpopulatie verdubbelen, verdrievoudigen en zelfs vervierVoudigen.

Ondanks zijn duidelijke bedenkingen bij het overmatig gebruik van DDT, verzette Bromfield zich tegen het uit de handel nemen of het aan banden leggen van de verkoop ervan. Volgens Bromfield kon beperkt gebruik van DDT in specifieke gebieden (voederstallen en schuren) effectief en veilig zijn. **[136]** Hij breidde het begrip specificiteit ook uit tot doelinsecten. Bromfield erkende dat DDT een "geweldige vliegenverdelger" was of in het verleden was geweest, maar hij had besloten over te stappen op chloordaan omdat DDT bijna niet meer werkte. Bromfields getuigenis weer-

spiegelt duidelijk zijn diepgewortelde ambivalentie ten aanzien van DDT en andere synthetische insecticiden. De snelle ontwikkeling van resistentie bij vliegen en andere doelorganismen leek het noodzakelijk te maken om steeds hogere concentraties toe te passen en de frequentie te verhogen, wat beide een grotere blootstelling betekende. Bromfield probeerde deze risico's te minimaliseren door het gebruik van DDT te beperken tot specifieke gebieden en door zich te richten op specifieke plagen (voornamelijk vliegen en luizen).[Q65]

De leden van de Delaney-commissie moeten de grote verschillen in getuigenissen over DDT verwarrend hebben gevonden. Veel getuigen lieten het aan artsen en toxicologen over om duidelijkheid te verschaffen over de bestaande risico's en de ernst daarvan. Maar toen personen die de effecten op de menselijke gezondheid hadden onderzocht, getuigden, formuleerden zij hun uitspraken zorgvuldig. Harold P. Morris van de afdeling Voeding van het National Cancer Institute van het NIH wees bijvoorbeeld op de moeilijkheid om vast te stellen of een bepaalde stof bij dieren kanker veroorzaakte. Morris concludeerde: “Samenvattend heb ik het volgende aangegeven: (1) Dat een groot aantal chemische verbindingen kanker veroorzaakt bij dieren. (2) Dat het onmogelijk is om hun kankerverwekkende eigenschappen te voorspellen zonder een biologische test. (3) Dat het uiterst moeilijk is om zorgvuldige tests op kankerverwekkende eigenschappen van chemische stoffen bij dieren te evalueren. Elke test op kanker wordt beïnvloed door een groot aantal omgevings- en erfelijke factoren die de onderzoeker moet

trachten te beheersen en te evalueren."[Q66] Ondanks de moeilijkheden die inherent zijn aan de analyse van verbindingen op carcinogeniteit, was Morris van mening dat elke schatting van de mogelijke schadelijke eigenschappen van chemische stoffen die aan voedingsmiddelen worden toegevoegd, tests op kankerverwekkende eigenschappen bij verschillende diersoorten moet omvatten voordat het gebruik ervan in voedingsmiddelen wordt goedgekeurd. Dat gezegd hebbende, leverde hij scherpe kritiek op een recent artikel in het *British Medical Bulletin* over de carcinogene werking van verhitte vetten en lipoïden, omdat de onderzoekers ratten als model hadden gebruikt. Vanwege de aard van hun maag waren laboratoriumratten ongeschikt, en Morris diskwalificeerde studies waarin ratten waren gebruikt. Als gevolg daarvan was het laboratorium van Morris er nooit in geslaagd de resultaten van de Britse studie te reproduceren. Dergelijke uitspraken moeten de groeiende verwarring van de commissie nog hebben vergroot, gezien het feit dat in de overgrote meerderheid van de laboratoriumonderzoeken naar toxiciteit ratten, muizen, konijnen of honden werden gebruikt.

[137] De commissie hoorde nog een andere deskundige op het gebied van milieu-gerelateerde kanker: Wilhelm C. Hueper, hoofd van de afdeling Kankerverwekkende Onderzoeken van de afdeling Kankerbestrijding van het National Cancer Institute en hoofd van het bijbehorende laboratorium. Belangrijker nog was dat Hueper algemeen werd beschouwd als een vooraanstaand deskundige op het gebied van beroeps- en milieugerelateerde kankers (zie hoofdstuk

2). Toen hem echter werd gevraagd in welke hoedanigheid hij voor de commissie verscheen, antwoordde Hueper dat hij als particulier getuigde en zijn getuigenis baseerde op zijn ervaringen en opleiding van de afgelopen vijfentwintig jaar. In antwoord op vragen van Miller merkte Hueper op dat de incidentie van kanker in het algemeen toenam als gevolg van de groeiende bevolking en de toename van oudere leeftijdsgroepen in de bevolking, maar dat zowel longkanker als leukemie de laatste jaren waren toegenomen. Mannen leken bijzonder vatbaar voor longkanker, vermoedelijk als gevolg van beroepsmatige blootstelling. Hueper ging vervolgens in op specifieke kleurstoffen en andere chemische stoffen, waaronder arseen, die kanker veroorzaakten. Hij merkte op dat arseenhoudende insecticiden kankerverwekkend kunnen zijn als de concentraties stijgen tot chronische arseenvergiftiging. Wat chloorhoudende koolwaterstoffen betreft, sloeg Hueper een voorzichtige toon aan. Kleinfeld vroeg: “Welk bewijs is er, indien aanwezig, dat deze chloorhoudende koolwaterstoffen kankerverwekkend kunnen zijn?” Hueper antwoordde: "Ik denk dat we hier moeten afstappen van het woord ‘kankerverwekkend’. We moeten een neutralere term gebruiken en zeggen ‘tumorvormend’, waarbij we in het midden laten of de gevormde tumoren daadwerkelijk carcinomen zijn of niet, of kanker zijn of niet."[Q67] Toen Kleinfeld hem vroeg om het laagste niveau van gechloreerde koolwaterstoffen aan te geven dat bij inname tumoren veroorzaakt, verklaarde Hueper: “Ik denk dat ik moet benadrukken dat we geen gevallen van kanker bij mensen hebben geregistreerd als gevolg van blootstelling aan DDT, hoewel we wel bewijs hebben van gevallen van ernstige le-

ververgiftiging door blootstelling aan andere, krachtigere levertoxische stoffen zoals chloroform en tetrachloorkoolstof, maar voor zover wij weten heeft geen van deze gechloreerde koolwaterstoffen tot nu toe kanker veroorzaakt bij mannen."[Q68]

Ondanks Huepers weigering om een direct verband te leggen tussen gechloreerde koolwaterstoffen en kanker, bleef Kleinfeld aandringen en haalde hij aanzienlijk bewijs aan dat DDT zich ophoopte in het vet van mensen die er niet direct aan waren blootgesteld. Kleinfeld vroeg: "Zou een dergelijke ophoping van DDT in het vet van gewone mensen, jong of oud, gezond of ziek, mogelijk gevaarlijk zijn?" Hueper antwoordde: "Op basis van het bewijs dat we nu hebben, kunnen we dat niet zeggen. We moeten misschien tien of vijftien jaar wachten om te zien of er dergelijk bewijs naar voren komt."[Q69] **[138]** Het is redelijk om te stellen dat niemand in de VS beter geplaatst was dan Hueper om een gefundeerd oordeel te vellen over de mogelijkheid dat gechloreerde koolwaterstoffen kanker kunnen veroorzaken, maar in januari 1952 was hij van mening dat voor een dergelijk oordeel tien tot vijftien jaar onderzoek nodig was. Historicus Robert Proctor heeft gesuggereerd dat de medische wereld Hueper beschouwde als een buitenbeentje vanwege zijn niet-aflatende inspanningen om industriële kankerverwekkende stoffen op te sporen. Nog belangrijker, merkte Proctor op, was dat Huepers opvattingen in de wetenschappelijke en politieke wereld aan populariteit hadden ingeboet. In de jaren vijftig en zestig beschouwden medische onderzoekers carcinogenese door milieu-invloeden als achterhaald; onder-

zoekers achtten niet-chemische factoren, zoals virussen en genetische factoren, belangrijker voor het ontstaan van kanker. Nog belangrijker was volgens Proctor dat Hueper in het conservatieve naoorlogse tijdperk weinig steun kreeg voor zijn pro-arbeidershouding en zijn als anti-industrieel beschouwde standpunt dat de werkplek en het milieu moesten worden schoongemaakt.[Q70]

In 1948 werd Hueper de eerste directeur van de Environmental Cancer Section van het National Cancer Institute (NCI), de onderzoekstak van de PHS. Het onderzoek dat Hueper had gestart voordat hij zijn functie bij het NCI bekleedde, leidde tot zijn vertrek. Hij aanvaardde namelijk een adviesfunctie bij de fabriek van Mutual Chemical Company in Baltimore om het verband tussen chroomstof en longkanker te onderzoeken. Het NCI financierde Thomas Mancuso van het Ohio Health Department om chroomstof in een fabriek in Ohio te onderzoeken. In 1951 publiceerden Mancuso en Hueper gezamenlijk een artikel waarin ze verhoogde longkankercijfers in de chroomfabriek bevestigden. Toen ze een ander artikel wilden publiceren waarin ze suggereerden dat het risico op kanker zich ook uitstrekte tot de bevolking buiten de chroomfabrieken, gaf het hoofd van de afdeling Industriële Hygiëne van het NCI Hueper opdracht zijn naam uit het artikel te schrappen. Hueper gaf toe, maar diende een klacht in bij de chirurg-generaal, die alle activiteiten van Hueper buiten het laboratorium stopzette. Bovendien moest Hueper “zijn werk aan chroom staken, zijn veldwerk beëindigen en alle contacten met de industrie en met staats- en lokale gezondheidsinstanties verbreken”.[Q71] Milieuweten-

schappers Benjamin Ross en Steven Amter hebben gesuggereerd dat de beperkingen die Hueper werden opgelegd het gevolg waren van expliciete of impliciete dreigementen tegen andere PHS-programma's (in de jaren vijftig was Clarence Cannon, die in 1937 het onderzoek naar pesticiden van de FDA naar de afdeling Industriële Hygiëne had verplaatst, voorzitter geworden van de House Appropriations Committee). **[139]** Toen Hueper twee jaar later zijn onderzoek naar chroom hervatte, stopten zijn superieuren zijn programma na minder dan zes maanden.[Q72] Gefrustreerd door de politieke druk op zijn onderzoek en pleidooien, nam Hueper in 1964 ontslag uit zijn vooraanstaande functie in het kankeronderzoek.

Ondanks de professionele uitdagingen waarmee hij gedurende zijn hele carrière te maken kreeg, leverde Hueper cruciale inzichten die nog steeds van invloed zijn op wetgevende en regelgevende inspanningen om additieven in voedingsmiddelen te controleren.[Q73] Toen Miller hem om suggesties vroeg met betrekking tot het gebruik van chemicaliën in voedingsmiddelen, reageerde Hueper met een vooruitziende verklaring die de richting van wetgeving en regelgeving anticipeerde: “Ik ben van mening dat het ongecontroleerde gebruik van bekende of vermoedelijk kankerverwekkende stoffen niet raadzaam is en dat bepaalde controlemaatregelen moeten worden genomen.”[Q74] Bij nader onderzoek merkte Hueper op dat de algemene bevolking waarschijnlijk meer via voedingsmiddelen werd blootgesteld aan bepaalde stoffen dan via andere producten, waaronder cosmetica en geneesmiddelen. Op basis van dat standpunt adviseerde hij

toxiciteitstests voor chemische toevoegingen aan voedingsmiddelen, zelfs in kleine doses.[Q75] Hoewel de commissie op de dag van Huepers getuigenis enigszins was uitgedund door ziekte en andere commissievergaderingen, namen enkele belangrijke beleidsmakers zijn aanbevelingen ter harte bij het overwegen van nieuwe regelgeving.

Tijdens de hoorzittingen kwam DDT en de mogelijke toxiciteit ervan voor mensen steeds weer ter sprake. Zelfs uit de kleine steekproef van getuigenverklaringen van deskundigen die tot nu toe is geanalyseerd, blijkt dat er zeer uiteenlopende meningen bestaan over de risico's van nieuwe insecticiden. Entomologen, toxicologen en boeren hadden zeer uiteenlopende opvattingen over DDT, variërend van vrij onschadelijk bij correct gebruik tot uiterst giftig en steeds giftiger naarmate de chemische stof zich in organismen ophoopt. Ook werd duidelijk dat de belangrijkste schakel tussen de regelgevende instanties van de overheid en de eindgebruikers het USDA was. Binnen het USDA was het Bureau of Entomology and Plant Quarantine (BEPQ) in Orlando, Florida, verantwoordelijk voor de analyse van nieuwe chemische insecticiden. Op 22 mei 1951 hoorde de commissie de getuigenis van Fred C. Bishopp, adjunct-hoofd van het BEPQ en verantwoordelijk voor onderzoek. Twee andere wetenschappers, Edward F. Knipling en W. C. Shaw, vergezelden Bishopp om aanvullende inzichten en verduidelijkingen te geven. **[140]** Vanaf het begin erkende Bishopp de bezorgdheid over het vrijgeven van nieuwe en zeer giftige insecticiden voor openbaar gebruik, maar net als andere entomologen suggereerde hij dat ze relatief veiliger waren dan

de insecticiden die ze vervingen: "Sommige mensen staan wantrouwig tegenover het vrijgeven van nieuwe en zeer giftige insecticiden voor openbaar gebruik. In werkelijkheid zijn veel van deze stoffen niet giftiger dan nicotine, arseenverbindingen en natriumfluoride, die al vele jaren als insecticiden worden gebruikt. De nieuwere stoffen – waaronder DDT, benzeenhexachloride (BHC), toxafeen en chloordaan – hebben deze oudere insecticiden in aanzienlijke mate vervangen en worden op veel grotere schaal gebruikt. Niettemin vallen er tegenwoordig waarschijnlijk minder dodelijke slachtoffers door acute vergiftiging met de nieuwe middelen dan in het verleden door de oudere insecticiden.[Q76] Bishopp betoogde dat nieuwe insecticiden aan strengere controles werden onderworpen dan in het verleden, voordat een fabrikant de chemische stof op de markt mocht brengen en voordat deze door staats- of federale instanties werd geregistreerd. Ondanks veld- en laboratoriumonderzoek naar de samenstelling, de werking, de effectiviteit onder verschillende ecologische omstandigheden, de toxiciteit voor planten en dieren en de residuen van de sproeimiddelen, erkende Bishopp dat een dergelijke analyse niet noodzakelijkerwijs alle gebieden van algemeen belang bestreek voordat het product voor het publiek beschikbaar kwam. Bishopp was ervan overtuigd dat aanvullend onderzoek zou leiden tot de ontwikkeling van efficiëntere pesticiden die essentieel waren om te voldoen aan de eisen die de “nationale noodsituatie” aan de gewasproductie stelde.

Toen hij zich richtte op specifieke insecticiden, gaf Bishopp een duidelijke verklaring over de potentiële risico's van

DDT: "Hoewel bepaalde informatie over nieuwe insecticiden ontbreekt, is een van de meest urgente problemen de verspreiding van de authentieke beschikbare feiten onder het publiek. Het moet algemeen bekend worden dat DDT en aanverwante verbindingen, hoewel ze voor de mens relatief weinig acuut giftig zijn, persistent zijn en dat residuen op gewassen daarom tot een minimum moeten worden beperkt."[Q77] Met deze verklaring pakte Bishopp een van de voortdurende bronnen van verwarring over de toxiciteit van DDT aan, namelijk dat de persistentie van de chemische stof in organismen de toxiciteit ervan in de loop van de tijd kon verhogen. Wat Bishop de voorkeur gaf aan de "[organische] fosfaatinsecticiden", zoals parathion en HETP, waren heel anders omdat ze zeer giftig waren, maar de residuen snel afbraken. Het waren de organische fosfaten, merkte hij op, die verantwoordelijk waren voor de meeste ernstige accidentele vergiftigingen door insecticiden in de afgelopen twee jaar, hoewel hij deze toeschreef aan het niet dragen van ademhalingsmaskers en beschermende kleding door de werknemers.[Q78] **[141]** Zo karakteriseerde Bishopp de afwegingen tussen DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen en de organische fosfaten. DDT was relatief weinig giftig, maar bleef lang in het milieu aanwezig en hoopt zich op. Organische fosfaten met een hoge toxiciteit vormden een ernstig risico voor de gebruikers, maar vormden vanwege hun snelle afbraak een gering risico voor de voedselvoorziening.

Net als andere deskundigen getuigde Bishopp van de buitengewone winst in de voedselproductie als gevolg van het wijdverbreide gebruik van chemische insecticiden, of beter

gezegd, hij wees op de erbarmelijke toestand van de gewassen zonder insecticiden.[Q79] Hij haalde ook verschillende specifieke gevallen aan waarin DDT een insectenplaag aanzienlijk had bestreden. Een mogelijke uitbraak van de fluweelbonenrups in 1946 was daar een voorbeeld van. Bishopp merkte op dat de snelle toepassing van verschillende insecticiden de verliezen voor verschillende gewassen had beperkt, maar dat DDT sneller werkte: “Stofmengsels met 2,5 tot 5 procent DDT, toegepast in hoeveelheden van *12 tot 20 pond per acre*, werkten sneller tegen de rupsen dan cryoliet of calciumarsenaat en leidden over het algemeen tot een betere bestrijding.”[Q80] In een ander geval bevorderde insectenbestrijding de tomatenopbrengst: “In Californië werd in 1945 ongeveer 66.500 acres tomaten vanuit vliegtuigen behandeld met 10 procent DDT, in een hoeveelheid van *65 pond per acre,* in de vorm van stof, voor de bestrijding van de tomatenvruchtworm, waarbij 4.322.500 pond DDT-insecticide werd gebruikt.”[Q81] Deze twee gevallen ondersteunden zeker Bishopp's stelling dat DDT een effectieve bestrijding vormde tegen insectenplagen. Toch is het opmerkelijk dat Bishopp, hoofd onderzoek bij het BEPQ van het USDA, sproeicampagnes beschreef waarbij in het eerste voorbeeld 12 tot 20 pond per acre DDT werd gebruikt en in het tweede 65 pond per acre. Herinner u uit hoofdstuk 2 dat de FWS en de PHS de mogelijke effecten op wilde dieren testten met concentraties DDT van 5 pond per acre of minder (en doorgaans minder dan 2 pond per acre en vaak minder dan een halve pond per acre). De verklaring van Bishopp wees op grote verschillen tussen de aanbevolen doseringen en de werkelijke doseringen. Zelfs als de hoge doseringen op de een of an-

dere manier gerechtvaardigd waren, is de enorme hoeveelheid DDT die werd gebruikt (4,3 miljoen pond op tomaten in Californië alleen al) verbijsterend. Helaas zijn dit de enige twee gevallen waarin Bishopp de werkelijke dosering van DDT noemt. In tal van andere voorbeelden wijst hij op de besparingen in miljoenen dollars of dollars aan vee per cent DDT.

Naast het benadrukken van het aanzienlijke voordeel van DDT voor het voldoen aan de groeiende vraag naar voedselproductie in het land, wees Bishopp ook op het aangetoonde voordeel van de chemische stof in de strijd tegen infectieziekten, met name door insecten overgedragen ziekten: **[142]** "De ontwikkeling van DDT en andere nieuwe insecticiden voor de bestrijding van ziekteverspreidende insecten is een van de belangrijkste vorderingen in de medische geschiedenis. De bestrijding van malaria, tyfus, encefalitis, knokkelkoorts, gele koorts, filariasis en andere ziekten heeft de gezondheid van de mens verbeterd en zijn levensverwachting over de hele wereld verhoogd."[Q82] Bishopp merkte op dat malaria, die hij "de belangrijkste ziekte van de mens in de wereld" noemde, effectief en economisch kon worden bestreden door het sproeien van residueel DDT, BHC of chloordaan in woningen. Statistieken van de Wereldgezondheidsorganisatie ondersteunden deze bewering en Bishopp concludeerde: "De bijna volledige uitroeiing van malaria in de VS werd versneld door het besproeien van 800.000 huizen met DDT in 1950 door de U.S.P.H.S. en de gezondheidsdiensten van de verschillende staten."[Q83] Bishopp kon de voordelen van DDT voor de landbouw en de volksge-

zondheid uitvoerig opsommen, en het is duidelijk dat deze voordelen aanzienlijk waren.

Toch wilde Kleinfeld ook de risico's van DDT duidelijk maken. Daartoe concentreerde Kleinfeld zich op de aanbevelingen van het USDA met betrekking tot DDT-residuen in melk en citeerde hij de volgende paragraaf uit een artikel uit 1945 in *Science*: “Deze voorlopige waarnemingen bewijzen dat bij voortgezette orale toediening van DDT aan geiten en ratten een giftige stof uit hun melk wordt geëlimineerd die symptomen veroorzaakt die niet te onderscheiden zijn van DDT-vergiftiging. De gegevens wijzen sterk op de noodzaak van intensiever onderzoek naar de toxiciteit van melk van melkkoeien die DDT-residuen binnenkrijgen via besproeide of bestoven voedergewassen of door zichzelf te likken nadat ze met dit insecticide zijn besproeid of bestoven.”[Q84] Deze verklaring was in tegenspraak met een van de verklaringen van Bishopp, en Kleinfeld vroeg Bishopp of het veilig was om aan te nemen dat DDT dat als stof of als in water oplosbaar poeder werd toegepast, niet door vee zou worden opgenomen. In zijn antwoord merkte Bishopp op dat het artikel in *Science* was gebaseerd op inname, of meer specifiek op experimentele voeding, en dat de aanbevelingen van het USDA vermeldden dat er een gevaar bestond in verband met het voeren van gewassen die DDT in aanzienlijke hoeveelheden bevatten aan melkvee. Toen hij hierop werd aangesproken, ging Bishopp nader in op dit punt: “Er was geen reden om aan te nemen dat het besproeien van stallen, dat wil zeggen het aanbrengen van een persistent residu op de muren en het plafond, of het besproeien van het vee met het

in water oplosbare poeder, dat in feite gewoon technisch DDT is, zou leiden tot enige verontreiniging van de melk." Q85

[143] Kleinfeld vroeg Bishopp vervolgens om zijn uitspraak toe te lichten dat het Oklahoma Experimental Station had vastgesteld dat melkkoeien die met DDT waren besproeid, de chemische stof via hun melk uitscheidden. In dit geval en in vele andere gevallen verlegde Bishopp de vraag naar Edward F. Knipling, eveneens van het BEPQ in Orlando (zie hoofdstuk 2). Knipling legde uit dat het onderzoek in Oklahoma betrekking had op wat hij "buitensporige doses DDT" noemde, die de aanbevolen doses voor insectenbestrijding bij melkvee ruimschoots overschreden. Het BEPQ herhaalde de studies met DDT in de aanbevolen en algemeen gebruikte dosering. Zij rapporteerden de resultaten van dit onderzoek tijdens de bijeenkomst van de Texas Entomological Society in februari 1947, en *Agricultural Chemicals*, het vakblad van de National Agricultural Chemicals Association, besprak het artikel in zijn uitgave van april 1947. Knipling merkte op dat het onderzoek van het Texas Experimental Station geen officiële publicatie rechtvaardigde, aangezien de consumptie van DDT door de bevolking niet hoger zou zijn dan 0,25 ppm.[Q86]

Kleinfeld wendde zich vervolgens tot de officiële publicatie van het USDA, "The New Insecticides for Controlling External Parasites of Livestock" (De nieuwe insecticiden voor de bestrijding van uitwendige parasieten bij vee) van april 1949, waarin werd afgeraden DDT toe te passen op melkvee dat melk voor menselijke consumptie produceert, omdat de

stof volgens de FDA in potentieel gevaarlijke concentraties in de melk terecht zou kunnen komen. DDT mocht evenmin worden gebruikt op plaatsen waar melk door de chemische stof kon worden verontreinigd.[Q87] Toen Kleinfeld aan Bishopp vroeg of hij van mening was dat deze verklaring een voldoende en directe aanbeveling was aan melkveehouders om DDT niet te gebruiken zoals beschreven in de verklaring, verlegde Bishopp het antwoord naar zijn collega Knipling en merkte op dat de USDA in circulaires meer directe verklaringen aan boeren had afgegeven. Op dat moment eiste Miller opheldering: "Ik heb uit uw getuigenis van vanochtend opgemaakt dat u denkt dat het gebruik van DDT in de buurt van melkveestallen weinig of geen schade veroorzaakt. Klopt dat?“[Q88] Bishopp erkende dat hij zijn antwoord moest nuanceren. Miller drong opnieuw aan op duidelijkheid, waarop Bishopp antwoordde: ”We raden het gebruik van DDT in melkveestallen en op melkvee, melkfabrieken, melkhuizen en alle soortgelijke plaatsen absoluut af."[Q89] Deze verklaring kwam tegemoet aan Millers bezorgdheid dat Bishopp namens het USDA het gebruik van DDT in melkveestallen verdedigde, maar Knipling leek te vinden dat de kwestie nog steeds verduidelijking behoefde, en zijn opmerkingen wierpen een licht op een fundamentele breuk in de geschiedenis van de toxicologische regelgeving.[Q90]

[144] Het USDA kon namelijk wel onderzoek doen naar mogelijke besmettingsroutes van melk en andere landbouwproducten, maar het was de verantwoordelijkheid van de FDA om te bepalen welke besmettingsniveaus gevaarlijk waren voor de mens.[Q91]

De onzekerheid over de toxiciteit van DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen strekte zich niet uit tot andere chemische insecticiden, zoals organofosfaten. Kleinfeld ondervroeg Bishopp over het gebruik en de toxiciteit van parathion. Bishopp verwierp het idee dat de chemische stof op grote schaal werd gebruikt en merkte op dat het gebruik ervan min of meer beperkt was tot bepaalde extensieve gewassen, zoals tarwe, en specifieke plagen, waaronder groene wantsen en fruitinsecten. Doorgaans adviseerde de USDA het gebruik van parathion alleen in gevallen waarin minder gevaarlijke chemische stoffen geen effect hadden op insecten. Kleinfeld wilde vastleggen dat parathion uiterst giftig was en drong bij Bishopp aan met een reeks vragen over de giftigheid van de chemische stof.[Q92] Ondanks dat hij de risico's erkende, waaronder acht sterfgevallen en achtenveertig gevallen van ernstige toxemie, gaf Bishopp toe dat de USDA het gebruik van parathion op fruit niet had afgeraden.

Toen Kleinfeld Bishopp vroeg om een veilig residugehalte voor parathion in alle producten van het typische Amerikaanse dieet te geven, verlegde Bishopp de vraag aanvankelijk naar de FDA, maar Kleinfeld bleef aandringen op zijn mening. Bishopp antwoordde dat hij dacht dat de FDA een verklaring had gepubliceerd waarin stond dat 2 ppm veilig zou zijn, maar dat hij dat niveau iets te hoog vond, waarbij hij opmerkte dat toxicologen erop hadden gewezen dat parathion gemakkelijk werd afgebroken.[Q93] Zelfs in het geval van parathion, een van de giftigste insecticiden die ooit voor algemeen gebruik zijn toegelaten, merkte Bishopp op dat de giftigheid ervan kon worden verminderd door de snelle af-

braak. Kleinfeld haalde een artikel aan, “Absorption of DDT and Parathion by Fruits” (Absorptie van DDT en parathion door fruit), gepresenteerd tijdens de bijeenkomst van de American Chemical Society in 1949, waarin parathion werd aangetroffen in de schil, maar niet in het vruchtvlees van geoogste sinaasappels, citroenen en grapefruits. Op basis van het gewicht van de schil werd zes maanden na behandeling met een standaarddosering 3 tot 5 ppm parathion aangetroffen in de schil van Valencia-sinaasappelen. Bishopp merkte op dat Valencia-sinaasappelen een “vrij dikke schil” hebben, maar Kleinfeld wierp tegen dat sinaasappelschil soms wordt gekonfijt en ook in diervoeder wordt gebruikt. **[145]** Bishopp erkende beide mogelijke blootstellingsroutes, maar voerde aan dat het parathion in die producten tussen de oogst, de verwerking en de consumptie vrijwel volledig was afgebroken. Kleinfeld wees er opnieuw op dat parathion tot zes maanden na de behandeling in hoeveelheden van 3 tot 5 ppm aanwezig was, wat Bishopp erkende als een aanzienlijke tijd. Ondanks de scherpe vragen van Kleinfeld, gaf de getuigenis van Bishopp de commissie weinig duidelijkheid over de vraag of parathion daadwerkelijk risico's voor de consument inhield, ook al erkende Bishopp dat de chemische stof een van de meest giftige in gebruik was, met een veilig residugehalte van 2 ppm (of minder, volgens hem).

Zelfs Arnold J. Lehman, directeur van de afdeling Farmacologie van de FDA, kon de risico's van parathion niet verduidelijken. Lehman was aanwezig tijdens de eerste dagen van de hoorzittingen, wellicht in afwachting van zijn beurt om te getuigen. Herhaaldelijk vroegen congresleden hem om in te

gaan op aspecten van de chemie en toxicologie. Tijdens de formele getuigenis van Lehman vroeg Kleinfeld hem om parathion en het gebruik ervan als insecticide te beschrijven. Lehman antwoordde: “Vanuit mijn eigen standpunt, waarbij ik het belang van de consument voor ogen heb, is parathion waarschijnlijk een veiliger insecticide dan DDT.”[Q94] Toen Kleinfeld vroeg of hij op de hoogte was van meldingen van dodelijke vergiftigingen, meldde Lehman dat er negen dodelijke gevallen van vergiftiging met parathion waren geweest. Thomas G. Abernathy (Mississippi) richtte zijn vragen op de vraag of parathion schadelijk was voor gewassen en voor consumenten die de gewassen aten. Lehman antwoordde ondubbelzinnig: "Ik denk dat ik de vraag kan beantwoorden. Parathion is een vloeistof. Het dringt door de huid heen. Het is zeer giftig. Zeer kleine hoeveelheden kunnen dodelijk zijn.“[Q95] Toen Abernathy echter aandrong en opnieuw vroeg of parathion op gewassen kon worden gebruikt, antwoordde Lehman: ”Ik denk dat het veilig is voor gebruik."[Q96] Abernathy vroeg opnieuw of er schade zou ontstaan voor de consument bij het eten van gewassen waarop parathion was gebruikt. Lehman antwoordde: “Nee. Voor zover ik weet, zijn daar geen aanwijzingen voor.”[Q97] Op dat moment merkte Miller op dat hij zijn vrouw had gevraagd wat zij in huis gebruikte tegen mieren, en dat hij enkele parathionsprays had gevonden. Hij stelde de vraag van Abernathy anders: "Denkt u dat het schadelijk is om het, zoals vrouwen dat doen, overal in het land te spuiten om insecten te bestrijden? Is het gevaarlijk om parathion te gebruiken?“ Lehman antwoordde: ”Ja.“ Hij voegde er een grappige opmerking aan toe: ”Ik hoop dat mevrouw Miller een expert is in het gebruik van

insecticiden."[Q98] Miller merkte op dat zij dat niet was en vroeg om de discussie buiten de notulen te houden. Toen de getuigenverklaringen werden hervat, kwamen ze niet terug op de giftigheid van parathion. **[146]** Lehman legde niet uit waarom hij van mening was dat een zeer giftige chemische stof als parathion veilig was voor gebruik op gewassen en voor mensen die voedsel aten dat van dergelijke gewassen was geproduceerd. Op basis van zijn publicaties was Lehman van mening dat de snelle afbraak van parathion zowel gewassen als consumenten zou beschermen (zie hoofdstuk 4).

Om de verschillende standpunten over de toxiciteit van insecticiden op een rijtje te zetten, haalde Kleinfeld soms eerdere getuigenissen aan in zijn vragen. In het geval van chloordaan, een gechloreerde koolwaterstof zoals DDT, citeerde Kleinfeld de getuigenis van Lehman waarin hij had verklaard dat chloordaan minstens “vier keer zo giftig was als DDT”.[Q99] Lehman noemde chloordaan “een van de giftigste insecticiden waarmee we te maken hebben”[Q100.] Chloordaan hoorde volgens Lehman niet thuis in de voedingsindustrie, waar besmetting mogelijk was. De chemische stof was evenmin geschikt als huishoudelijk spuitmiddel of in vloerwas. Toen Kleinfeld Bishopp vroeg naar de aanbevolen toepassingen van chloordaan volgens het USDA, las Bishopp een lange verklaring voor van Ralph Heal, technisch directeur van de National Pest Control Association. Heal voerde aan dat de pesticidenindustrie chloordaan op grote schaal had gebruikt en dat slechts één werknemer een overgevoeligheid of allergische reactie had

vertoond in een bijzonder groot bedrijf met meer dan honderd werknemers die ongeveer de helft van hun tijd besteedden aan het toepassen van chloordaan. Een dergelijk resultaat stond in schril contrast met een van hun minst giftige insecticiden, pyrethrum, waarvoor 14 procent van de werknemers een allergische reactie ontwikkelde. Het antwoord van Bishopp aan Kleinfeld geeft een idee van de aanzienlijke mate waarin het USDA was gekaapt door de chemische bedrijven. Historicus Pete Daniel heeft uitgebreid gedocumenteerd hoe de regelgeving van het USDA, met name de instantie die pesticiden goedkeurt, de Agriculture Research Service, in handen was gekomen van de pesticidenfabrikanten (zie hieronder).[101] De verklaring van Bishopp is echter een vroeg voorbeeld van deze invloed en een openlijke erkenning van de banden met de industrie.

Het is onduidelijk in hoeverre de opvattingen van Bishopp gangbaar waren onder telers en, nog belangrijker, onder voedselproducenten. Een duidelijke afwijkende mening kwam van Dr. L. G. Cox, vertegenwoordiger van Beech-Nut Packing Company. In zijn voorbereide verklaring wees Cox op de problemen waarmee Beech-Nut te maken kreeg door de komst van synthetische insecticiden zoals DDT. Al in 1947 startte het management van Beech-Nut een uitgebreid en duur onderzoeksprogramma naar residuen van pesticiden. **[146]** Als gevolg van dit onderzoek voerde Beech-Nut een “bijna nul-tolerantieniveau” in voor babyvoeding. Onder verwijzing naar het onderzoek van Fitzhugh en Lehman en de aanbevelingen van onder meer de American Medical Association merkte Cox op dat bij de productie van baby-

voeding voorzichtigheid geboden was: “Aangezien wij babyvoeding produceren, moeten we rekening houden met alle factoren – prenataal, omgevings-, fysiologisch en structureel – die ervoor kunnen zorgen dat een baby anders op voedselresiduen reageert dan een volwassene.”[Q102] Een dergelijke uitspraak getuigt van een geavanceerd begrip van blootstelling aan het milieu en dosis-responsrelaties. De uitspraak van Cox suggereert dat zuigelingen bijzonder kwetsbaar zijn voor blootstelling aan het milieu. Naar aanleiding van deze bezorgdheid nam Beech-Nut voorzorgsmaatregelen om de veiligheid van hun producten te waarborgen. Bijzondere aandacht ging uit naar het ontbreken van adequate analysemethoden voor residuanalyse. Cox merkte op dat Beech-Nut over goede analysemethoden beschikte voor DDT, DDD, BHC, parathion, methoxychloor en enkele andere insecticiden die niet algemeen werden gebruikt. Er ontbraken echter bevredigende analysemethoden voor chloordaan, toxafeen, aldrin, dieldrin en heptachloor. In het licht van deze situatie zette Beech-Nut via zijn afdeling landbouwinkoop een uitgebreid veldonderzoeksprogramma op, dat het bedrijf handhaafde door middel van een contract met telers waarin het gebruik van bepaalde insecticiden werd verboden. Cox citeerde Lehman's mening dat chloordaan geen plaats had in de voedingsindustrie, in schril contrast met de aanbevelingen van Bishopp namens het USDA. Verontreiniging van gewassen met pesticiden met een bekende en onbepaalde toxiciteit was slechts een van de ernstige problemen waarmee Beech-Nut te maken had. Bepaalde pesticiden tastten de smaak van voedingsmiddelen aan. BHC vormde een bijzonder probleem en Cox haalde verschillende gevallen aan

waarin het bedrijf pompoenen, perziken, selderij, spinazie, zoete aardappelen, appels en pinda's had afgekeurd. Het probleem van vreemde smaken was bijzonder acuut bij pinda's. Onderzoekers van Beech-Nut constateerden een zekere mate van vreemde smaak in pindakaas die 2 ppm BHC bevatte na een houdbaarheid van vijf maanden. Chloordaan en lindaan veroorzaakten ook vreemde smaak.[Q103] De kosten voor onderzoek en kwaliteitscontrole, inkoop, verwerkingsverliezen en apparatuur bedroegen de afgelopen vijf jaar gemiddeld meer dan 110.000 dollar per jaar. **[148]** Deze kosten leidden tot zeven specifieke aanbevelingen, waaronder bewijs van adequate toxicologische tests, de ontwikkeling van geschikte analyses van pesticidenresiduen, informatie over het geschatte bereik van residuen op producten, richtlijnen voor het verwijderen van pesticidenresiduen, de eis dat de FDA binnen negentig dagen na registratie een voorlopige tolerantie vaststelt en publiceert in het Federal Register, analyse van monsters door de FDA na publicatie van de tolerantie, en de eis dat als de toleranties na een waarschuwingsperiode van negentig dagen worden overschreden, de voorlopige toleranties officieel worden vastgesteld en inbeslagnemingsprocedures worden ingeleid.[Q104] De verklaring van Cox namens Beech-Nut onthulde in ieder geval dat één voedselproducent wanhopig op zoek was naar toezicht op de nieuwe chemicaliën die zich op boerderijen in heel Amerika hadden verspreid.[Q105] Bovendien Cox dat de interne wetenschappelijke groep van Beech-Nut een geavanceerd bewustzijn had van blootstelling aan het milieu en de bijzondere kwetsbaarheid van zuigelingen, wat hen ertoe bracht voorzorgsmaatregelen te bepleiten met betrekking tot residuen van de nieu-

we insecticiden. In beide opzichten lijkt Beech-Nut vrij vooruitstrevend te zijn geweest in zijn visie en zijn bereidheid om voorzorgsmaatregelen te nemen. Helaas lijkt de voorzichtige houding van Beech-Nut ten opzichte van de nieuwe insecticiden, zoals gepresenteerd door Cox, een uitzondering te zijn geweest op het algemene gebruik van pesticiden door voedselproducenten en -distributeurs in Amerika.

Na het horen en ondervragen van deskundige getuigen uit de industrie, de USDA, de FDA, de PHS en andere organisaties, konden leden van het Congres verschillende thema's onderscheiden. Keer op keer hoorden zij dat synthetische insecticiden boeren in staat stelden gewassen te produceren en zo een groeiende natie te voeden. De wetenschappelijke meningen over de risico's van de nieuwe insecticiden liepen sterk uiteen. Enerzijds konden sommige wetenschappers wijzen op specifieke problemen met DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen, zoals de ontwikkeling van resistentie bij bepaalde insecten en de overdracht van DDT van koeien op kalveren, wat leidde tot adviezen tegen het gebruik ervan in melkveestallen. Aan de andere kant waren specifieke gevallen van vergiftiging bij mensen zeldzaam. Toxicologische analyses richtten zich op symptomen van acute vergiftiging, maar de chronische toxiciteit van DDT bleef gehuld in wetenschappelijke onzekerheid. Opvallend was dat de vooraanstaande autoriteit op het gebied van milieugevoelige kanker stelde dat er nog niet genoeg tijd was verstreken om te kunnen vaststellen of gechloreerde koolwaterstoffen kanker veroorzaakten bij mensen. De aanzien-

lijke toxiciteit van organische fosfaten gaf echter een veel scherper beeld van het risico. Hoewel de adjunct-hoofdinspecteur van de BEPQ zich afvroeg of de tolerantie voor parathion 2 ppm of lager moest zijn, liet hij er geen twijfel over bestaan dat het een van de giftigste chemische stoffen was die de mensheid kende. In tegenstelling tot per- en polychloorbifenylen werd het echter snel afgebroken in het milieu. **[149]** Wetenschappelijke onzekerheid en scherpe scheidslijnen tussen wetenschap en beleid boden weinig duidelijke wegen voor verdere regulering en zorgden vaak voor verwarring en ergernis bij leden van het Congres. Desondanks heeft politicoloog Christopher Bosso betoogd dat de hoorzittingen twee belangrijke punten naar voren hebben gebracht voor voorstanders van wetshervorming: "(1) de voedings- en chemische industrie niet de gezondheid van de consument als primaire doelstelling had, en (2) de FDA geen mechanisme had om vooraf te weten welke chemische stoffen de consument bereikten en met welke effecten."[Q106] Als voorzitter van de commissie sloot Delaney de hoorzittingen af met de opmerking dat de commissieleden over het algemeen voorstander waren van het testen van levensmiddelenadditieven vóór het in de handel brengen en van versterking van de regelgevende bevoegdheden van de FDA.

In de nasleep van de Delaney-hoorzittingen keurde het Congres twee belangrijke amendementen op de FFDCA goed. Het eerste werd in 1954 door het Congres aangenomen en stond bekend als het Miller-amendement (§ 408), genoemd naar Miller zelf. Zoals we hebben gezien, maakten sommige wetgevers en regelgevers zich zorgen dat voor de voeding

van een groeiende Amerikaanse bevolking chemische insecticiden nodig waren, terwijl anderen zich zorgen maakten over de mogelijke risico's van deze chemicaliën, met name gechloreerde koolwaterstoffen en organofosfaten, voor de consument. Het Miller-amendement kwam tegemoet aan de bezorgdheid over de volksgezondheid door registratie alleen toe te staan als fabrikanten gegevens konden overleggen waaruit bleek dat de residuen op voedingsgewassen geen gevaar voor de volksgezondheid vormden. Deze bepaling gaf de FDA de bevoegdheid om toleranties vast te stellen voor elk bestrijdingsmiddel en elk gewas, met name voor onbewerkte landbouwproducten, zoals verse groenten en fruit of melk.[Q107] Het amendement beperkte echter de regelgevende bevoegdheid van de FDA tot bestrijdingsmiddelen die op levensmiddelen werden gebruikt; niet-voedingsmiddelen bleven onder de bevoegdheid van het USDA, zelfs in gevallen waarin bestrijdingsmiddelen het milieu konden verontreinigen en uiteindelijk in levensmiddelen terecht konden komen. Historicus John Perkins betoogde dat het Miller-amendement het gebruik van insecticiden legitimeerde door “onbeduidende” wettelijke doses vast te stellen. Volgens Bosso “verzekerde het Congres het publiek daarmee dat er weliswaar residuen in of op voedsel konden achterblijven, maar dat de niveaus niet giftig genoeg waren om reden tot bezorgdheid te geven”.[Q108] Op grond van dit amendement moest de FDA de voordelen van insecticiden afwegen tegen de risico's. Deze situatie bracht milieuwetenschapper John Wargo ertoe te stellen: “Deze dubbele norm, die zowel de volksgezondheid als de economische gezondheid moet beschermen, is de kern geworden van de nationa-

le strategie voor de bestrijding van pesticiden, zoals vastgelegd in de FIFRA en de FFDCA."[Q109]

[150] In 1958 keurde het Congres de invoeging van de Delaney-clausule goed, die luidde: "Geen enkel additief mag als veilig worden beschouwd als het bij inname door mensen of dieren kanker veroorzaakt", in de algemene veiligheidsclausule van de FFDCA (§ 409).[Q110] De Delaney-clausule verbood de FDA, die de tolerantieniveaus voor levensmiddelen vaststelde, in feite om levensmiddelenadditieven goed te keuren waarvan was aangetoond dat ze kanker veroorzaakten bij dieren of mensen. Als een levensmiddelenadditief (bijvoorbeeld een insecticide) kanker veroorzaakte, verbood het beleid de registratie ervan of werd de tolerantie voor goedgekeurd gebruik op nul gesteld, waardoor het levensmiddelenadditief in feite werd verboden. De regelgevende bevoegdheid van deze clausule ging niet verloren op de wetgevers die de landbouwblok steunden: de FDA moest elke verdachte kankerverwekkende stof verbieden. Wargo merkte op dat het Congres bij het aannemen van deze wetgeving bezorgd was dat deze "nulrisiconorm" in strijd was met de risico-batennorm, die een evenwicht zocht tussen potentiële risico's (toxische residuen) en potentiële voordelen (verbeterde gewasproductie).[Q111] Volgens milieuhistorica Nancy Langston had de Delaney-clausule het potentieel om revolutionair te zijn door te bepalen dat "elke stof waarvan bekend is dat deze kanker veroorzaakt bij proefdieren, in geen enkele hoeveelheid aan voedsel mag worden toegevoegd".[Q112] Volgens Langston was de Delaney-clausule dus een formele, wettelijke uitdrukking van voorzorg, maar leid-

de de focus op kankerverwekkende stoffen de aandacht af van andere gevaren.

De eerste toepassing van de Delaney-clausule volgde kort nadat president Dwight D. Eisenhower deze in november 1958 in wet had omgezet.[Q113] Amper een jaar later beriep HEW-minister Arthur S. Flemming zich op de clausule om consumenten af te raden cranberries te kopen, tot grote ontsteltenis van de telers, die bezwaar maakten tegen de negatieve publiciteit zo vlak voor Thanksgiving (wanneer 70 procent van de cranberryverkoop plaatsvindt). Flemming merkte op dat sommige cranberryproducten op de markt waren verontreinigd met aminotriazool, een herbicide dat was goedgekeurd door het Amerikaanse ministerie van Landbouw (USDA). In 1957 waarschuwde de FDA dat aminotriazool onveilige residuen achterliet op fruit, en nam het besmette bessen in beslag voor verder onderzoek. Tests op kankerverwekkendheid duurden twee jaar en toonden aan dat aminotriazool tumoren veroorzaakte bij ratten. Deze bevindingen waren aanleiding voor Flemmings aankondiging en een van de eerste gevallen van iets dat leek op massahysterie, toen sommige staten cranberry's verboden of tot voorzichtigheid maande. Telers en de USDA vielen Flemming en de FDA aan met het argument dat zij niet waren geraadpleegd en niet tijdig op de hoogte waren gesteld van de aankondiging. **[151]** Wanhopige tegenmaatregelen om het vertrouwen van de consument te herstellen waren onder meer televisie-uitzendingen waarin vicepresident Nixon en andere publieke figuren tijdens hun Thanksgiving-feesten royale porties cranberrysaus aten. Ondanks deze inspanningen kel-

derde de verkoop van cranberry's en liepen de verliezen voor de sector in 1959 op tot maar liefst vijftien tot twintig miljoen dollar (telers die later geen schuld werd aangetrokken, kregen tien miljoen dollar aan schadevergoeding van het USDA). Ondanks de nogal tegenstrijdige resultaten van de eerste toepassing van de Delaney-clausule, vormden de hoorzittingen en de daaruit voortvloeiende wetgeving een cruciale (zij het gedeeltelijke) stap in de regulering van chemische bestrijdingsmiddelen.

Zoals we hebben gezien, was het Congres met de goedkeuring van de FIFRA en de langdurige discussies over de risico's van chemische bestrijdingsmiddelen tijdens de Delaney-hoorzittingen al begonnen met de evaluatie van de getuigenissen van toxicologen binnen en buiten de overheid. Wetenschappelijke onzekerheid en onbekendheid met de langetermijneffecten van de nieuwere insecticiden belemmerden de pogingen van wetgevers om algemene conclusies te trekken over de risico's van insecticiden. Wetgevers stelden de vragen die gesteld moesten worden, maar concrete antwoorden bleven uit omdat de meningen van deskundigen van het USDA, de FDA, de industrie en de academische wereld sterk uiteenliepen. Vooral de langetermijnrisico's van DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen waren onduidelijk. Bepaalde doelinsecten ontwikkelden resistentie tegen DDT en bewijzen van overdracht van koeien op kalveren waren voor het USDA aanleiding om al in 1949 adviezen uit te brengen over het gebruik van DDT in melkveestallen. De ene na de andere deskundige erkende de gevaren van acute vergiftiging, maar vroeg zich af of er ook sprake was van

chronische toxiciteit. Het bewijs van risico's voor de mens bleef vaag. Zelfs de belangrijkste milieu- en kankerautoriteit van het land stelde dat er nog niet genoeg tijd was verstreken om het tumorvormende potentieel van DDT bij mensen te bepalen. Er bestond geen twijfel over de toxiciteit en het aanzienlijke risico van organofosfaten, maar velen waren van mening dat hun snelle afbraak de risico's compenseerde. In schril contrast met de meeste telers en voedselproducenten kozen de functionarissen van Beech-Nut Foods voor een voorzorgsbenadering en testten zij hun voedingsmiddelen op residuen van pesticiden.

Ondanks de onzekerheid over pesticiden herzag het Congres de bestaande wetgeving om de potentiële risico's aan te pakken. Het Miller-amendement beperkte de residuen in voedingsmiddelen en gaf de FDA de bevoegdheid om toleranties voor levensmiddelen vast te stellen. **[152]** Om het risico op kanker door pesticiden te minimaliseren, keurde het Congres de Delaney-clausule goed, die bepaalde dat de FDA de tolerantie voor alle kankerverwekkende levensmiddelenadditieven op nul moest stellen en de FDA in feite verbood om levensmiddelenadditieven te registreren waarvan was aangetoond dat ze kankerverwekkend waren (met inbegrip van pesticiden). De eerste test voor de nieuwe wetgeving kwam toen de FDA consumenten adviseerde geen cranberries te kopen nadat in sommige cranberryproducten verontreiniging met aminotriazool was aangetroffen. Toen de markt voor cranberries instortte onder invloed van de toenemende paniek onder consumenten, probeerden de president en vicepresident de angst weg te nemen en verdedigden de telers

hun product. De cranberry-paniek bracht de problemen van chemische levensmiddelenadditieven en de nieuwe wetgeving onder de aandacht van het hele land.

[153]

HOOFDSTUK – 6

SILENT SPRING HERLEZEN

Eind jaren vijftig werkten toxicologen van het Tox Lab, de FDA en andere instanties eraan om toxicologie als onafhankelijke discipline te vestigen door middel van cursussen, studieboeken, een beroepsvereniging en een wetenschappelijk tijdschrift. De meeste Amerikanen hadden weinig toegang tot wetenschappelijk onderzoek of de debatten in de wandelgangen van de overheid. Net als in het verleden was het weer aan populaire wetenschapsschrijvers om de kloof tussen wetenschappers, beleidsmakers en het publiek te overbruggen. Een van de meest opvallende figuren was Rachel Carson, wier boek *Silent Spring* al snel een bestseller werd. *Silent Spring* maakte Amerikanen bewust van de gevaren van insecticiden, maar wekte ook hernieuwde belangstelling binnen de regering, zelfs op uitvoerend niveau. President John F. Kennedy riep op tot verder onderzoek door de President's Scientific Advisory Committee, die het Congres aanbeveelde de coördinatie tussen de verschillende instanties te herzien. Tijdens de daaropvolgende hoorzittingen riep het Congres bekende getuigen op om de risico's van pesticiden toe te lichten. Waar uit getuigenverklaringen duidelijke tekortkomingen in de bestaande wetgeving naar voren kwamen, nam het Congres doortastende maatregelen, maar de

risico's en voordelen van pesticiden bleven verstrikt in een gordiaanse knoop.

In augustus 1958 wilde Kenneth DuBois het onderzoeks- en onderwijsprogramma op het gebied van toxicologie aan de Universiteit van Chicago uitbreiden. Het Toxicity Laboratory was in 1953 omgedoopt tot het U.S. Air Force Radiation Laboratory en alle financiering (90.000 dollar) was bestemd voor stralingsonderzoek. Dit onderzoek reikte veel verder dan het werk van Geiling op het gebied van radio-isotopen in de farmacologie. Doull herinnerde zich later bijvoorbeeld dat een van zijn eerste taken in het kader van het nieuwe contract was om samen met twee andere onderzoekers een screeningprogramma voor stralingsbeschermende middelen op te zetten. **[154]** Cruciaal was dat de onderzoeksgroep LD_{50}-waarden voor muizen vaststelde voor enkele duizenden middelen. Doull herinnerde zich: “De resulterende grote database met gegevens over acute toxiciteit bij mannelijke muizen is achteraf van blijvende waarde gebleken, meer nog dan de weinige stralingsbeschermingsmiddelen die we hebben gevonden.”[Q1]

Hoewel het budget in 1958 was uitgebreid tot 275.000 dollar, waarvan ongeveer de helft naar onderzoek en opleiding van afgestudeerden in toxicologie ging, was DuBois van mening dat een apart toxicologisch laboratorium de afdeling Biologische Wetenschappen van de universiteit aanzienlijk zou versterken. Hij rechtvaardigde een dergelijk programma met het argument dat de discipline toxicologie zich zodanig had ontwikkeld dat speciale colleges in aanverwante cursussen farmacologie niet langer de breedte en diepte van het

snelgroeiende vakgebied konden omvatten: "De enorme toename van het gebruik van chemische stoffen voor industriële, agrarische en huishoudelijke doeleinden en het verwachte wijdverbreide gebruik van atoomenergie hebben echter veel toxicologische problemen met zich meegebracht. Het vakgebied breidt zich zo snel uit dat het niet langer mogelijk is om het onderwerp adequaat te behandelen in de formele cursussen van aanverwante disciplines, noch voor docenten van andere disciplines om de ontwikkelingen op dit gebied bij te houden."[Q2] DuBois merkte op dat ten minste één andere universiteit, de Universiteit van Rochester, een programma in toxicologie aan het opzetten was. Helaas keurde het bestuur van de Universiteit van Chicago het voorstel van DuBois niet goed, omdat de decaan van de biologische wetenschappen de voorkeur gaf aan moleculaire benaderingen van de biologie boven studies met hele dieren.[Q3] De verschuiving naar moleculaire benaderingen in Chicago weerspiegelde een trend bij veel vooraanstaande universiteiten in de VS. Maar wat een vloek leek voor het Tox Lab, bleek een zegen voor het opkomende vakgebied van de toxicologie: veel van de toxicologen uit Chicago vonden een baan aan andere universiteiten, waar ze programma's ontwikkelden die aansloten bij het in Chicago gevestigde model. Doull bijvoorbeeld stapte in 1967 over naar het programma farmacologie en toxicologie van het Kansas University Medical Center.[Q4]

In de jaren vijftig, toen steeds meer afdelingen farmacologie cursussen over toxicologie introduceerden, schreef DuBois samen met E. M. K. Geiling, die met pensioen was gegaan

bij de Universiteit van Chicago en naar Washington D.C. was verhuisd om bij de afdeling Farmacologie van de FDA te gaan werken, het *Textbook of Toxicology*.

Dit *Textbook of Toxicology*, dat in 1959 werd gepubliceerd, was het eerste boek in zijn soort in de Verenigde Staten. In het voorwoord herhaalden DuBois en Geiling letterlijk het argument van DuBois voor de oprichting van afdelingen toxicologie. **[155]** In de tekst behandelden ze het onderwerp toxicologie in vijftien hoofdstukken, met de nadruk op soorten giftige stoffen, zoals luchtverontreinigende gifstoffen, metalen, stralingsgevaren, pesticiden en huishoudelijke gifstoffen. Het *Textboek* behandelde ook de historische ontwikkeling, algemene principes en medisch-juridische aspecten van toxicologie. In zijn hoofdstuk over pesticiden besprak DuBois de "toxiciteit, farmacologische effecten en methoden voor preventie en behandeling van accidentele vergiftiging door de belangrijkste en meest bruikbare pesticiden van dat moment".[Q5] Hij verdeelde de insecticiden in drie groepen: anorganische, synthetische organische en botanische insecticiden. DuBois vatte de argumenten voor en de uitdagingen van de verspreiding van insecticiden keurig samen.[Q6] Als samenvatting van de risico's en voordelen ging DuBois in op veel van de medische, economische en biologische aspecten van insecticiden, waarbij hij opmerkte dat de mogelijkheid van resistentieontwikkeling een verscheidenheid aan insectendodende middelen noodzakelijk maakte, net als bij antibiotica. Bij de beschrijving van de twee belangrijkste klassen van synthetische insecticiden stelde DuBois dat individuele leden binnen elke klasse van verbindin-

gen “verschillen vertonen in chemische configuratie en fysiologische werking, maar dat hun effecten op zoogdieren vanuit klinisch oogpunt in wezen hetzelfde zijn en dat de verbindingen daarom als een groep kunnen worden beschreven”.[Q7] Deze gedachtegang zou uiteindelijk zeer belangrijk worden vanuit zowel regelgevend als toxicologisch oogpunt.[Q8]

Toen zij in 1959 het tijdschrift *Toxicology and Applied Pharmacology* oprichtten, hoopten de eerste redacteuren – Frederick Coulston, Arnold J. Lehman en Harry W. Hays, dat het onderzoekers zou stimuleren om uitgebreide toxicologische studies te publiceren, dat het een platform zou bieden voor artikelen van studenten die een opleiding in toxicologie volgden, en dat het zou dienen om belangrijk toxicologisch onderzoek te centraliseren, wat op zijn beurt het werk van de onderzoekers zou vergemakkelijken.[Q9] Net als Geiling en DuBois, die in 1960 hoofdredacteur van het tijdschrift werd, waren Coulston, Lehman en Hays van mening dat toxicologie zich als discipline moest profileren, omdat toxicologen een grotere verantwoordelijkheid hadden en daarom een specifieke opleiding in toxicologie nodig hadden, waarmee ze de mening van Dubois en Geiling in hun leerboek onderschreven.[Q10] Toxicologie was een zo breed en belangrijk studiegebied dat het een eigen discipline moest worden. Doull herinnerde zich nog een andere reden voor de oprichting van *Toxicology and Applied Pharmacology*: **[156]** “De terughoudendheid van het *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* om toxicologische studies over producten of chemicaliën te publiceren, werd [in

het voorwoord van de redactie] niet vermeld, hoewel dit algemeen bekend was en zeker een van de redenen was voor de oprichting van het nieuwe toxicologische tijdschrift."*Q11* Het lijkt passend dat het allereerste artikel dat in *Toxicology and Applied Pharmacology* werd gepubliceerd, ging over de toxiciteit van organische fosfaten: "The Subacute Toxicity of Four Organic Phosphates to Dogs" door Martin W. Williams, Henry N. Fuyat en O. Garth Fitzhugh (farmacologen van de FDA die veel van de oorspronkelijke studies naar DDT hadden uitgevoerd).[Q12]

Iets meer dan een jaar later, in 1961, kwamen negen toxicologen bijeen om te praten over de oprichting van een vereniging voor toxicologie. Het is geen verrassing dat Lehman aanwezig was (DuBois kon wegens ziekte niet komen). Ook enkele academici en interne toxicologen van chemische bedrijven waren aanwezig.[Q13] Zij werden de oprichters van de Society of Toxicology. Sommige oprichters maakten zich zorgen over de impact die de nieuwe vereniging zou kunnen hebben op de Society of Pharmacology (de bestaande organisatie die zich bezighield met aspecten van toxicologie). Toch gingen ze door met hun plannen en kozen ze Arnold Lehman als erevoorzitter, Harold Hodge als voorzitter en DuBois als vicevoorzitter. Tegen de tijd dat de eerste vergadering werd gehouden (in Atlantic City in 1962), waren er 183 oprichtende leden. De nieuwe vereniging koos Torald Sollman, von Oettingen en Geiling als ereleden.

Met name Geiling stond de nieuwe vereniging bij door de oprichters te adviseren over hoe zij zich konden onderscheiden van de Society of Pharmacology. In deze rol putte hij uit

zijn band met J. J. Abel, die zich had ingezet om de farmacologie los te koppelen van de disciplines fysiologie en biochemie. Doull herinnerde zich het belangrijke advies van Geiling aan de vereniging: focus op de unieke aspecten van de nieuwe discipline om deze te onderscheiden van de oude en identificeer tegelijkertijd de maatschappelijke voordelen van de nieuwe discipline. Door farmacologie te omschrijven als de wetenschap van geneesmiddelen, onderscheidde het vakgebied zich van fysiologie en biochemie, en therapeutica vormde een rechtvaardiging voor het maatschappelijke nut ervan. Toxicologie kon worden gedefinieerd als de wetenschap van gifstoffen om het te onderscheiden van farmacologie, en veiligheidsevaluatie zou publieke steun rechtvaardigen.[Q14] Volgens Doull was Geiling van mening dat de vereniging haar bijdrage aan de samenleving en het algemeen belang moest benadrukken. Vanaf het begin was Geiling van mening dat de Society of Toxicology de nadruk moest leggen op de toepassingen van toxicologisch onderzoek. **[157]** Evenzo duidde de toevoeging van de woorden "toegepaste farmacologie" in de titel van het nieuwe tijdschrift op een nieuwe toewijding aan toegepast onderzoek en onderscheidde het zich van het pure onderzoek van het *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (het belangrijkste bestaande medium voor de publicatie van onderzoeksrapporten).

Geiling ging verder in op het belang van duidelijke definities en grenzen: "Wanneer we toxicologie simpelweg definiëren als de schadelijke effecten van chemische stoffen op levende systemen, zonder het gebruik van die informatie voor

het beoordelen van de veiligheid of het voorspellen van risico's mee te nemen, beschrijven we wat we doen, maar niet waarom we het doen. Als onze discipline zich op deze beperkte missie richt, *lopen we het risico dat de publieke steun voor toxicologie, het regelgevingsproces en de wetenschap in het algemeen afneemt.*"[Q15] Bij het opzetten van toxicologie als academische discipline benadrukten Geiling (en de andere oprichters en charterleden van de Society of Toxicology) het belang van publieke steun. Een dergelijke preoccupatie met publieke steun lijkt misplaatst voor een academische discipline, die juist onafhankelijk van de publieke opinie zou moeten zijn. Misschien besefte Geiling, die al sinds de tragedie rond het medicijn Elixir Sulfanilamide te maken had met crises waarbij de wetenschap onder vuur kwam te liggen, hoe belangrijk het was dat de toxicologie haar verantwoordelijkheid jegens de regelgevende instanties en het publiek bleef nemen. Hoewel de toxicologen het belang van publieke steun wel inzagen, lieten ze het aan populaire wetenschapsschrijvers over om de bevindingen van de toxicologie voor leken te interpreteren.

De consolidatie van toxicologie als discipline onder overheids- en academische onderzoekers had weinig invloed op de populaire opvattingen over veranderingen in de natuurlijke wereld. Toch konden belangrijke inzichten worden verkregen uit een zorgvuldige studie van de groeiende hoeveelheid toxicologische literatuur. Verschillende wetenschapsschrijvers namen tegelijkertijd het onderwerp van milieuverontreiniging door pesticiden op, en het waren deze auteurs die het publiek voorlichtten. De bekendste van deze schrij-

vers was Rachel Carson, die met haar boeken *Edge of the Sea* en *Under the Sea Wind* talloze Amerikanen had geïnformeerd over de fijne kneepjes van de natuurlijke geschiedenis en ecologie van de kust en de oceanen. Er waren echter nog minstens twee andere wetenschapsschrijvers die onderzochten wat er bekend was over chemische stoffen in het milieu: **Robert Rudd**, professor aan de Universiteit van Californië, en **Lewis Herber**, die net als Carson freelance schrijver was.[Q16]

In *Silent Spring*, gepubliceerd in 1962, stelde Carson een hiërarchie van insecticiden op. Ze begon met gechloreerde koolwaterstoffen, te beginnen met DDT, en beschreef vervolgens andere chemicaliën in deze klasse, waaronder chloordaan, heptachloor, dieldrin, aldrin en endrin. **158]** Carson verwerkte details over de toxiciteit ervan voor zoogdieren, vogels en vissen in haar beschrijvingen van de gechloreerde koolwaterstoffen. In slechts enkele pagina's introduceerde Carson begrippen als bioaccumulatie, lipofiliciteit (de binding van chemicaliën aan vetten), de overdracht van chemicaliën van moeder op nakomelingen via moedermelk en levertoxiciteit, die allemaal optraden bij de residuen die in voedsel werden aangetroffen. **[159]** Van de gechloreerde koolwaterstoffen identificeerde ze endrin als bijzonder giftig: vijf keer giftiger dan dieldrin en vele malen giftiger dan DDT.[Q17] Toch geloofde Carson niet dat gechloreerde koolwaterstoffen de grootste bedreiging vormden voor mens en dier: ze had het nog niet gehad over de organische fosfaten.

Rachel Carson, foto Richard Hartmann, met dank aan Magnum Photos.

Carson liet er geen twijfel over bestaan waar organische fosfaten stonden in de hiërarchie van insecticiden: “De tweede grote groep insecticiden, de alkyl- of organische fosfaten, behoren tot de giftigste chemische stoffen ter wereld.”[Q18] Carson beschreef vervolgens op ironische wijze de ontwikkeling van organische fosfaten als zenuwgassen tijdens de Tweede Wereldoorlog en de toevallige ontdekking van hun insectendodende eigenschappen. Maar het is haar krachtige beschrijving van het grote effect van organische fosfaten op organismen, zowel insecten als warmbloedige dieren, die haar verslag onderscheidt van eerdere rapporten.

Zich ervan bewust dat haar onderwerp precisie vereiste, beschreef Carson de normale werking van het centrale zenuwstelsel in detail, met inbegrip van de cruciale rol van een “chemische transmitter”: *acetylcholine*, dat onder normale omstandigheden de doorgifte van zenuwimpulsen vergemakkelijkte en vervolgens verdween. Een teveel aan acetylcholine of de voortdurende aanwezigheid ervan kon het centrale zenuwstelsel ernstig verstoren, wat kon leiden tot tremoren, spierspasmen, convulsies en de dood. Carson beschreef vervolgens de cruciale rol van *cholinesterase* bij het voorkomen dat het lichaam een gevaarlijke hoeveelheid acetylcholine opbouwt. Door cholinesterase te remmen, verstoren organofosfaatinsecticiden dit proces: "Maar bij contact met de organische fosforinsecticiden wordt het beschermende enzym vernietigd en naarmate de hoeveelheid van het enzym afneemt, hoopt de chemische stof zich op. In dit opzicht lijken de organische fosforverbindingen op het alkaloïde gif muscarine dat voorkomt in een giftige paddestoel, de

vliegenzwam."[Q19] Zo verduidelijkte Carson het verband tussen de symptomen van cholinesteraseremming en de normale werking van het zenuwstelsel, waardoor het risico van organofosfaatinsecticiden, zoals parathion, voor de mens duidelijk werd.

Maar wat was het risico voor mensen die niet regelmatig werden blootgesteld? Carson beantwoordde deze vraag met aanvullende gegevens waaruit bleek dat er in de Verenigde Staten zeven miljoen pond parathion werd gebruikt en dat de hoeveelheid die alleen al op Californische boerderijen werd gebruikt "vijf tot tien keer de dodelijke dosis voor de hele wereldbevolking" zou kunnen opleveren.[Q20] Wat de wereldbevolking redde, was de snelheid waarmee de organofosfaatchemicaliën werden afgebroken, zoals we al hebben gezien. In vergelijking met gechloreerde koolwaterstoffen werden ze snel afgebroken tot onschadelijke bestanddelen en bleven de residuen niet zo lang aanwezig. **[160]** Carson betwistte dit standpunt echter en haalde een geval aan waarin parathion weken na het sproeien een reële bedreiging vormde voor werknemers: "De boomgaard was ongeveer tweeënhalve week eerder besproeid met parathion; de residuen die [elf van de dertig mannen die sinaasappels plukten] tot braken, halfblindheid en halfbewustzijn brachten, waren zestien tot negentien dagen oud." Carson merkte op dat soortgelijke residuen waren aangetroffen in sinaasappelschillen zes maanden nadat de bomen met standaarddoseringen waren behandeld. Herinner u in dit verband de scherpe vragen die tijdens de Delaney-hoorzittingen aan Fred Bishopp en anderen werden gesteld (zie hoofdstuk 5).

Zelfs malathion, het minst giftige van de organofosfaatinsecticiden, ontsnapte niet aan Carsons scherpzinnige analyse. Malathion was volgens Carson bijna net zo bekend bij het publiek als DDT. Het werd gebruikt in tuinen, huishoudelijke insecticiden en muggenspray. Carson onthulde dat bijna een miljoen acres van gemeenschappen in Florida waren besproeid met malathion in een poging om de mediterrane fruitvlieg te bestrijden. Ze trok de aanname van veel mensen in twijfel dat ze malathion vrij en zonder schade konden gebruiken. Volgens Carson was het alleen een enzym in de lever van zoogdieren dat malathion "veilig" maakte, maar zonder dat enzym zou een blootgestelde persoon de volledige kracht van het gif ondervinden.[Q21]

Onder verwijzing naar onderzoek naar versterking door de FDA en DuBois, legde Carson uit dat de synergie tussen twee organofosfaatchemicaliën de effecten van een van beide of beide aanzienlijk kon versterken, omdat de ene verbinding het enzym in de lever kon vernietigen dat verantwoordelijk is voor de ontgifting van een ander organofosfaat. Werknemers konden in aanraking komen met verschillende organofosfaten. Ze merkte op dat een middel een combinatie van insecticiden kon bevatten. Bovendien haalde Carson bewijs aan dat versterking niet beperkt was tot organische fosfaten. Parathion en malathion versterkten de toxiciteit van bepaalde spierverslappers, en andere (waaronder malathion) verhoogden het effect van barbituraten aanzienlijk.

Carson benadrukte dat de voordelen van organofosfaten ten opzichte van gechloreerde koolwaterstoffen, zoals snelle afbraak, aanzienlijk werden tenietgedaan door de gevaren van

cholinesteraseremming en versterking. Haar opmerkingen over de acute toxiciteit van de verschillende pesticiden waren slechts een inleiding op haar grotere betoog: namelijk de langetermijnrisico's van pesticiden (met name gechloreerde koolwaterstoffen) voor landschappen, dieren in het wild en mensen. In het resterende deel van *Silent Spring* verdwijnen de organofosfaatinsecticiden naar de achtergrond. **[161]** Hoewel Carson de blijvende schade aan bodem, water, flora en fauna in verband met gechloreerde koolwaterstoffen grondig documenteerde en dramatiseerde, bracht haar onderzoek weinig van dergelijke problemen met organofosfaten aan het licht. Haar enige voorbeeld van de effecten van organofosfaten op wilde dieren was typisch dramatisch. In een poging om zwermen merels die zich voedden op maïsvelden te bestrijden, schakelde een groep boeren een sproeivliegtuig in om de rivierbedding te besproeien met parathion. Meer dan 65.000 roodvleugelige merels (*Agelaius phoenicus*) en Europese spreeuwen (*Sturnus vulgaris*) stierven, en Carson vroeg zich af hoeveel andere dieren er waren omgekomen door de acute effecten van deze algemeen giftige stof. Zouden konijnen, wasberen en opossums ook zijn bezweken? Carson maakte zich echter vooral zorgen over onbedoelde effecten op mensen, met name werknemers en kinderen die het meest in contact zouden komen met organofosfaten.[Q22]

Het grootste deel van *Silent Spring* was gewijd aan de subtielere chronische effecten van gechloreerde koolwaterstoffen. Waren dergelijke effecten in verband te brengen met organofosfaatinsecticiden? Ter ondersteuning van haar bewe-

ring dat dit het geval zou kunnen zijn, haalde Carson het voorbeeld aan van gemberverlamming, een aandoening die ontstond wanneer mensen Jamaicaanse gember consumeerden als alternatief voor de duurdere medicinale producten die tijdens de drooglegging in de plaats kwamen van alcohol. De kunstmatige gember bevatte triorthocresylfosfaat, waarvan Carson opmerkte dat het cholinesterase op dezelfde manier vernietigde als parathion. Zoals we in hoofdstuk 1 hebben gezien, raakten meer dan 50.000 mensen blijvend verlamd door een verlamming van hun benen, gepaard gaande met vernietiging van zenuwscheden en degeneratie van ruggenmergcellen. Carson vergeleek de effecten van organofosfaatvergiftiging met gemberverlamming. Zelfs malathion had spierzwakte veroorzaakt bij kippen en, net als bij gemberverlamming, waren de scheden van de heupzenuw en de ruggenmergzenuwen vernietigd. Carson vond zelfs bewijs dat regelmatige blootstelling aan organofosfaatinsecticiden geestesziekten kon veroorzaken.[Q23]

Het mag nu duidelijk zijn dat Carson van mening was dat organofosfaten een even groot, zo niet groter risico vormden voor dieren in het wild en mensen dan gechloreerde koolwaterstoffen. Toen ze zich op oplossingen richtte, pleitte Carson voor biologische bestrijding. Ze haalde talrijke gevallen aan waarin natuurlijke vijanden en ziekten waren geïntroduceerd om insectenplagen te bestrijden. Verstandig gebruik van insecticiden speelde een ondergeschikte rol in Carsons visie op ongediertebestrijding, maar uiteindelijk moesten ze worden uitgefaseerd. **[162]** Volgens Carson moest het besef van ecologische verbanden ten grondslag liggen aan alle in-

spanningen om de schade door insecten en andere organismen die als ongedierte worden beschouwd, te verminderen: “Alleen door rekening te houden met dergelijke levenskrachten en door voorzichtig te proberen ze in voor ons gunstige banen te leiden, kunnen we hopen een redelijk evenwicht te bereiken tussen de insectenmassa's en onszelf.”[Q24] Geen enkel chemisch insecticide bood een echte oplossing: "Net zo primitief als de knots van de holbewoner is het chemische spervuur dat op het weefsel van het leven wordt afgevuurd. ... Deze buitengewone vermogens van het leven zijn genegeerd door de beoefenaars van chemische bestrijding, die hun taak niet met ‘hoogstaande idealen’ hebben uitgevoerd en geen nederigheid hebben getoond tegenover de enorme krachten waarmee zij knoeien."[Q25]

Een aantal historici en biografen heeft de dramatische reacties op *Silent Spring* van consumenten, wetenschappers, vertegenwoordigers van de industrie en wetgevers geanalyseerd.[Q26] Over het algemeen waren de reacties op *Silent Spring* voorspelbaar. Carson vond haar grootste steun bij milieuactivisten zoals Roland Clement, die de belangrijkste argumenten uit het boek in vele presentaties aan het publiek en verschillende overheidsinstanties naar voren bracht. Zoals te verwachten was, voerden chemische bedrijven een felle campagne om Carson en de beweringen die zij in *Silent Spring* deed in diskrediet te brengen. Eén dreigde met een rechtszaak tegen *The New Yorker* nadat Carsons artikelen waren verschenen; William Shawn, de hoofdredacteur, zou naar verluidt hebben genoten van de mogelijkheid van onverwachte publiciteit voor het tijdschrift. Toch distantieer-

den sommige milieuwetenschappers die ogenschijnlijk onpartijdig waren zich en bekritiseerden zij sommige van Carsons interpretaties van het bewijs van gevaren voor het milieu en de volksgezondheid. Een van hen schreef dat *Silent Spring* "vol waarheden, halve waarheden en onwaarheden stond wat de natuur betreft, en ik heb niets te zeggen over de gezondheid van de mens".[Q27]

Silent Spring werd in 1962 gepubliceerd, eerst als een reeks fragmenten in drie nummers van *The New Yorker* en in de herfst van dat jaar als boek. Ondanks de hoge verkoopcijfers, de snelle opmars naar de bestsellerlijst en de selectie voor het Boek van de Maand, bereikten Rachel Carson en *Silent Spring* pas op de avond van 3 april 1963 veel Amerikaanse huishoudens, toen CBS Reports "*The Silent Spring* of Rachel Carson" op TV uitzond, met daarin de auteur zelf en vertegenwoordigers van het USDA en de chemische industrie. Presentator Eric Sevareid introduceerde Carson en merkte op dat er een pesticidenprobleem was en dat Carson voorstander was van alternatieve methoden en een geleidelijke afschaffing van chemische insecticiden. **[163]** Carson presenteerde vervolgens haar stelling en voorbeelden van de gevaren van pesticiden. Van de vele functionarissen die na Carson verschenen en die het USDA of de chemische industrie vertegenwoordigden, was Dr. Robert White-Stevens, een wetenschapper bij American Cyanamid en de spreekbuis van de chemische industrie, het meest memorabel. Gekleed in een witte laboratoriumjas en stropdas, de typische symbolen van medisch-wetenschappelijke autoriteit, voorspelde White-Stevens een sombere toekomst in een wereld

zonder insecticiden: “Als de mens de leer van mevrouw Carson getrouw zou volgen, zouden we terugkeren naar de donkere middeleeuwen en zouden insecten, ziekten en ongedierte opnieuw de aarde erven.”[Q28] Ondanks, of misschien juist dankzij, het optreden en de sombere waarschuwing van White-Stevens waren de reacties op het programma eensgezind, dat de dringende boodschap van Carson de harten en geesten van miljoenen kijkers had geraakt. Het publiek werd inderdaad wakker geschud uit zijn zelfgenoegzaamheid ten aanzien van chemische insecticiden. Hun bezorgdheid bereikte de hoogste instanties van de federale overheid.

Op 29 augustus 1962 kreeg president Kennedy tijdens een persconferentie de volgende vraag: "Er lijkt onder wetenschappers een groeiende bezorgdheid te bestaan over de mogelijkheid van gevaarlijke langetermijn bijwerkingen van het gebruik van DDT en andere pesticiden. Heeft u overwogen om het ministerie van Landbouw of de volksgezondheidsdienst te vragen dit nader te onderzoeken?“ De president, die een trouwe lezer was van *The New Yorker* en de drie artikelen van Carson in de zomer had gelezen, antwoordde: ”Ja, en ik weet dat ze dat al doen. Ik denk natuurlijk vooral sinds het boek van mevrouw Carson, maar ze zijn de zaak aan het onderzoeken."[Q29] Naar aanleiding van de opmerking van de president startte het Life Sciences Panel van het President's Scientific Advisory Committee (PSAC) een onderzoek naar het gebruik van pesticiden en de daarmee samenhangende risico's.[Q30]

Onder leiding van Jerome Wiesner stelde het PSAC een rapport op voor de president: “*The Use of Pesticides*” (Het ge-

bruik van pesticiden). Het rapport opende met een erkenning van bepaalde risico's in de moderne samenleving, die een toon van onvermijdelijkheid of misschien fatalisme aansloeg met betrekking tot “vooruitgang”: “Vooruitgang brengt altijd een zekere mate van risico met zich mee, dat de samenleving moet afwegen en als prijs voor materiële vooruitgang moet aanvaarden of verwerpen.”[Q31] Hier is nog een voorbeeld: "Het welzijn van een groeiende bevolking vereist intensievere landbouw. Dit maakt op zijn beurt een toename van ongedierte mogelijk, waardoor het gebruik van pesticiden met de daarmee gepaard gaande gevaren noodzakelijk wordt. Het lijkt dus onvermijdelijk dat bepaalde gevaren toenemen naarmate de bevolking groeit."[Q32] Vervolgens erkende het rapport de spectaculaire toename van de landbouwproductie en de ongekende toename van besmettelijke ziekten, waaronder malaria, tyfus en gele koorts. **[164]** Tegelijkertijd eisten arbovirussen vele levens, met malaria wereldwijd op de eerste plaats. Sommige insecten die deze virussen overbrachten, zoals muggen die malaria verspreidden, ontwikkelden resistentie tegen pesticiden. De PSAC stelde dat Amerikanen efficiënte landbouwproductie, bescherming van de gezondheid en eliminatie van overlast waren gaan eisen en verwachten.[Q33]

Tegen de achtergrond van de voordelen van pesticiden toonde de PSAC zich gelijkmoedig ten aanzien van de mogelijke risico's, zoals blijkt uit de volgende verklaring: "Juist omdat pesticiden zijn ontworpen om bepaalde levende organismen te doden of hun stofwisseling te verstoren, zijn ze *potentieel gevaarlijk* voor andere levende organismen. De meeste zijn

in *geconcentreerde hoeveelheden* zeer giftig en in ongelukkige gevallen hebben ze ziekte en sterfte veroorzaakt bij mensen en dieren in het wild. Hoewel acute vergiftiging bij mensen een meetbaar en in sommige gevallen aanzienlijk gevaar vormt, is dit relatief eenvoudig te identificeren en te beheersen in vergelijking met de potentiële, lage chronische toxiciteit die is waargenomen bij proefdieren."[Q34] Belangrijke kanttekeningen matigende meeste beweringen in deze verklaring, maar het panel erkende de noodzaak van een vollediger begrip van de eigenschappen van pesticiden en hun langetermijneffecten op biologische systemen.

In het hele rapport wijst de PSAC op lacunes of tekortkomingen in de kennisbasis over de toxiciteit van pesticiden. Na bestudering van de geschiedenis van de FDA-procedures voor de regulering van chemische stoffen en pesticiden merkte het panel bijvoorbeeld op dat de FDA de toleranties voor mensen gewoonlijk vaststelde op 1/100 van het laagste niveau dat effecten veroorzaakte bij de meest gevoelige proefdieren wanneer er geen gegevens over de toxiciteit voor de mens beschikbaar waren. Niettemin had de FDA toleranties vastgesteld voor bepaalde verbindingen, bijvoorbeeld dieldrin, aldrin, heptachloor en chloordaan, ondanks het feit dat een “geen effect”-niveaubij dieren niet was vastgesteld. Het niveau zonder effect was van cruciaal belang omdat het een toxicologische basisnorm vaststelde (een andere was de LD_{50}, zie hoofdstuk 1). Bovendien kon het laagste effectniveau niet nauwkeurig worden bepaald zonder een vastgesteld niveau zonder effect.[Q35] De PSAC concludeerde dat het experimentele bewijs in bepaalde gevallen ontoerei-

kend was en beval aan dat de FDA haar onderzoek en herbeoordeling voortzette.

Net als Carson maakte de PSAC onderscheid tussen de klassen van insecticiden en wees zij op de werking van organofosfaten (namelijk remming van cholinesterase) en de relatief hoge toxiciteit van deze klasse voor de mens: **[165]** "De meeste organische fosforinsecticiden hebben een relatief hoge acute toxiciteit en hebben bij de mens veel dodelijke en niet-dodelijke vergiftigingen veroorzaakt. In geval van vergiftiging leidt verwijdering van de blootstelling aan de verbinding meestal tot snel herstel."[Q36] De commissie merkte ook op dat de meeste organofosfaten snel afbreken en zelden in het milieu achterblijven, met als belangrijke uitzondering parathion, waarvan was vastgesteld dat het maandenlang in de bodem achterbleef en in sporenhoeveelheden in water uit diepe putten werd aangetroffen.[Q37]

In zijn definitieve aanbevelingen riep de PSAC het ministerie van Gezondheid, Onderwijs en Welzijn (HEW) op om een uitgebreid programma voor gegevensverzameling op te zetten om de niveaus van pesticiden bij werknemers en het grote publiek te bepalen. HEW moest ook samenwerken met andere ministeries(USDA en FDA) om een netwerk op te zetten voor het monitoren van residuen in lucht,water, bodem, mensen, wilde dieren en vis. Totale voedingsstudies naar gechloreerde-koolwaterstoffen, geïnitieerd door de FDA, moesten worden uitgebreid met gegevens over organofosfaten, herbiciden en carbamaten in dichtbevolkte gebieden waar deze stoffen op grote schaal werden gebruikt. Federale fondsen zouden de staten helpen bij hun monito-

ringinspanningen. De PSAC deed ook een reeks aanbevelingen met betrekking tot toxiciteitsstudies, waaronder het vaststellen van effecten op de voortplanting bij ten minste twee generaties van ten minste twee soorten warmbloedige dieren, het onderzoeken van chronische effecten op organen van zowel onvolgroeide als volwassen dieren, en het onderzoeken van mogelijke synergieën en versterkende effecten van veel gebruikte bestrijdingsmiddelen met veelgebruikte geneesmiddelen, zoals kalmerende middelen, tranquilliser en de middelen, pijnstillers, bloeddrukverlagende middelen en steroïde hormonen. Het panel beval ook uitgebreid onderzoek aan naar de toxische effecten van pesticiden op wilde gewervelde en ongewervelde dieren, in navolging van Carsons stelling uit *Silent Spring*: “De studie van wilde dieren biedt een unieke kans om de effecten op de voedselketen waarvan elk dier deel uitmaakt, te ontdekken en om mogelijke routes te bepalen waarlangs geaccumuleerde en, in sommige gevallen,versterkte residuen van pesticiden direct of indirect hun weg kunnen vinden naar wilde dieren en de mens.”[Q38] Enerzijds gaf het Wetenschappelijk Adviescomité van de president een vrij gematigde beoordeling van de stand van kennis met betrekking tot chemische insecticiden en de bedreigingen voor het milieu en de menselijke gezondheid. Aan de andere kant legde de PSAC echter de basis voor de federale reactie op de schijnbaar alomtegenwoordige pesticiden en andere chemicaliën in het milieu.

In afwachting van de publicatie van het rapport belegde het Congres hoorzittingen om de coördinatie tussen de verschillende instanties op het gebied van milieugevaren te onder-

zoeken. **[166]** Op 16 mei 1963 riep senator Abraham Ribicoff uit Connecticut de Subcommissie voor Reorganisatie en Internationale Organisaties bijeen om een onderzoek te starten naar de coördinatie tussen de verschillende instanties op het gebied van milieugevaren. Hubert Humphrey, senator van Minnesota en assistent-fractievoorzitter van de Senaat, werd benoemd tot voorzitter van de subcommissie,maar omdat hij door zijn extra taken in de Senaat gebonden was, zat Ribicoff de hoorzitting van 16 mei en alle daaropvolgende zittingen voor. Ribicoff leidde de hoorzittingen in met de mededeling dat zij van plan warende rol van de federale overheid bij de aanpak van milieuverontreiniging door chemische gifstoffen te onderzoeken.[Q39] Ribicoff merkte verder op dat Amerikanen niet alleen in het ruimtetijdperk leefden, maar ook midden in het chemische tijdperk. Een gevolg van het chemische tijdperk was onder meer de gevaren die het gebruik van chemische gifstoffen met zich meebracht voor de bestrijding van insecten en ander ongedierte, het verwijderen van ongewenste vegetatie en het voorkomen van besmetting van planten en dieren, waaronder mensen, door ziekteverwekkers. Maar pesticiden hadden ook voordelen, waaronder vrijwaring van ziekten, meer en beter voedsel en een groot potentieel in de strijd tegen honger, armoede en ziekte in de wereld, aldus Ribicoff, die ook betoogde dat gecontroleerd gebruik moest worden voortgezet. Bovendien was de kennis over de langetermijngevolgen voor de menselijke gezondheid ontoereikend. Ribicoff concludeerde met te herhalen dat het doel van de hoorzittingen was om de aard van het probleem vast te stellen, de reactie van de overheid, de industrie en het publiek te onderzoeken en na te gaan in

hoeverre verschillende federale instanties hun activiteiten coördineerden en hun programma's uitvoerden.[Q40]

Na een bespreking van het PSAC-rapport en een korte ondervraging van de hoofdauteur begon Ribicoff getuigen op te roepen. Een van de eersten die getuigde was minister van Landbouw Orville L. Freeman, die werd vergezeld door Edward F. Knipling, destijds directeur van de Entomology Research Division bij de Agricultural Research Service, en Martin Jacobson, hoofdwetenschapper van dezelfde afdeling. Freeman benadrukte meteen het belang van insecticiden voor de moderne landbouw. Het afwegen van de voordelen van pesticiden tegenaan aanvaardbare risico's was een van de terugkerende thema's van de hoorzittingen. Tijdens zijn getuigenis op 23 mei 1963 onderstreepte Freeman de voordelen van chemische insecticiden: "Chemische bestrijdingsmiddelen hebben ons een effectief middel gegeven om onze voedselvoorziening te beschermen, en als er bepaalde gevaren aan het gebruik ervan verbonden zijn, geloof ik dat het niet gebruiken ervan grotere gevaren met zich mee kan brengen. **[167]** Zonder deze middelen zouden de gevolgen voor het nationale voedingspatroon en de normen van de natie ernstig zijn."[Q41] Freeman beweerde ook dat pesticiden met de juiste controles en waarborgen veilig konden worden gebruikt om voedsel, vezels en bosbouwgewassen te beschermen tegen ziekten en vernietiging door insecten. Ten slotte merkte hij op dat de cumulatieve effecten van zeer kleine hoeveelheden van verschillende pesticiden op de mens op de lange termijn onbekend bleven, maar dat dit gebrek aan wetenschappelijk bewijs de noodzaak van verder

onderzoek suggereerde. Ondanks zijn verdediging van de voordelen van pesticiden, erkende Freeman dat er problemen waren met het registratieproces, met name protestregistraties (zie hieronder), en beschreef hij uitvoerig de inspanningen van het USDA om biologische bestrijdingsmiddelen te ontwikkelen. Knipling gaf een gedetailleerde beschrijving van bestrijdingsprogramma's met behulp van steriele mannetjesinsecten en natuurlijke lokstoffen.

Wat betreft de risico's van blootstelling aan pesticiden, legde Freeman op subtiele wijze de verantwoordelijkheid voor het risico bij de consument (en voorlichtingscampagnes) door op te merken dat het USDA de slogan “Gebruik pesticidenmet zorg – lees het etiket” net zo bekend wilde maken bij het publiek als Smokey Bear. Ik geloof dat de publieke belangstelling die is gewekt door het boek van mevrouw Carson, het rapport van het Wetenschappelijk Adviescomité van de president en deze hoorzitting van groot nut zullen zijn voor dit voorlichtingsprogramma."[Q42] Aan het einde van zijn verklaring zette Freeman vraagtekens bij de preoccupatie met de gevaren van pesticiden en herhaalde hij de voordelen van het voortgezette gebruik ervan door te wijzen op mogelijke problemen als ze niet beschikbaar zouden zijn. De commerciële productie van veel gangbare fruitsoorten (appels, perziken en kersen) en groenten (maïs, tomaten en limabonen) zou niet mogelijk zijn of sterk worden teruggedrongen. Ziekten zouden meer groenten en fruit aantasten, de kosten zouden stijgen ende uitgaven voor voedsel van een gemiddeld gezin zouden stijgen van eenvijfde van het gemiddelde inkomen tot een derde. Tijdens de hoorzittingen

benadrukten andere getuigen de voordelen van chemische pesticiden.

Ondanks zijn vaste overtuiging dat de voordelen van pesticiden aanzienlijk opwegen tegen de risico's, bekritiseerde Freeman de FIFRA vanwege één bepaling die het publiek aan gevaar blootstelde. Wanneer het USDA de registratie van een product weigerde, kon een fabrikant het pesticide nog steeds“onder protest” registreren en aan het publiek distribueren totdat het USDA de prestatie- en toxiciteitsanalyse had ontwikkeld die nodig was om juridische stappen te ondernemen en het product uit de handel te nemen. In de woorden van Freeman: “Het ministerie moet de bewijslast dragen om voor de rechter de gevaarlijkheid van een bepaald product aan te tonen.”[Q43]

[168] Ribicoff verduidelijkte de uitspraken van Freeman over protestregistraties. In één geval had de USDA de registratie geweigerd van een apparaat dat bekend stond als een “lindaan verdamper”, omdat het te gevaarlijk werd geacht om voor continu gebruik in woningen te worden verkocht. Onder protestregistratie bleef de fabrikant het echter verkopen en de verdamper was betrokken bij ten minste één sterfgeval. Ribicoff vroeg zich af waarom er twee jaar vertraging was opgetreden bij het indienen van wetgeving om het probleem te verhelpen, maar Freeman antwoordde dat de kwestie was ingediend, maar dat niemand er iets mee had gedaan. Om protestregistraties in de bredere context van de regelgeving inzake pesticiden te plaatsen, legde Freeman uit dat van de 55.000 producten die sinds 1947 door het USDA waren geregistreerd, er slechts 23 onder protest waren geregi-

streerd. Hij vroeg zich af of het USDA de bewijslast voor schade op zich moest nemen.[Q44] Ribicoff deelde Freemans ambivalentie ten aanzien van protestregistraties niet en beloofde corrigerende wetgeving in te dienen bij het Congres. Hij hield woord en diende op 27 mei 1963 een wetsvoorstel in tot wijziging van FIFRA om registratie onder protest af te schaffen. Ribicoff eiste ook dat de USDA de namen van producten die onder protest waren geregistreerd, aan de pers zou verstrekken, waarbij hij opmerkte: “Het is een bespotting van de regelgeving dat de USDA een product onveilig acht en vervolgens weigert het publiek de naam van het product te vertellen.”[Q45]

De meest verwachte getuige, Rachel Carson, verscheen op 4 juni 1963 voor de commissie. Ribicoff introduceerde haar enthousiast: “We hebben te maken met vele krachten die volgens mensen nog steeds mysterieus zijn, en het is het doel van deze commissie om zo constructief mogelijk te zijn, en ik denk dat alle mensen in dit land en over de hele wereld u dankbaar zijn voor uw geschriften en uw acties om de atmosfeer en het milieu veilig te maken voor bewoning, niet alleen door mensen, maar ook voor dieren en de natuur zelf.”[Q46] In haar voorbereide verklaring haalde Carson voorbeelden aan van aanhoudende problemen en recente bevindingen. Ze bekrachtigde met name enkele van haar beweringen over de concentratie van chemicaliën door levende organismen, waarbij ze opmerkte dat oesterszink concentreerden in een concentratie die ongeveer 170.000 keer hoger was dan in het omringende water en dat mariene organismen ook chemicaliën zoals DDT concentreerden. Onder verwij-

zing naar de eerdere getuigenis van minister van Binnenlandse Zaken Stuart Udall herinnerde Carson de commissie eraan dat oesters die gedurende één week waren blootgesteld aan slechts 1 ppm DDT een week later 182.000 ppm in hun weefsels bevatten, met duidelijke gevolgen voor organismen die oesters consumeren, waaronder de mens.[Q47]

[169] Om elke twijfel over haar aanbevelingen weg te nemen, somde Carson deze op voor de commissie. Ten eerste moesten alle sproeiprogramma's van gemeenschappen, staten en de federale overheid wettelijk verplicht worden om vooraf kennisgeving te doen, zodat alle belanghebbenden voorafgaand aan het sproeien konden worden gehoord. Ten tweede benadrukte Carson de noodzaak van verder medisch onderzoek en voorlichting, waarbij ze de volgende uitspraak uit het PSAC-rapport citeerde: “Artsen zijn zich over het algemeen niet bewust van de wijdverspreide aanwezigheid van pesticiden, hun toxiciteit en hun mogelijke effecten op de menselijke gezondheid.”[Q48] Ten derde benadrukte Carsonde strenge controles op de verkoop van geneesmiddelen en drong zij erop aan dat de verkoop en het gebruik van pesticiden, mogelijk op staatsniveau, moesten worden beperkt tot personen die in staat zijn de gevaren te begrijpen en de instructies op te volgen. Ten vierde drong zij, opnieuw onder verwijzing naar het PSAC-rapport en in overeenstemming met het onderwerp van de hoorzittingen, erop aan dat registratie zou moeten worden gecoördineerd door verschillende instanties, met deelname van de ministeries van Volksgezondheid, Onderwijs en Welzijn, Binnenlandse Zaken en Landbouw. Ten vijfde, onder verwijzing naar de ver-

ergering van de huidige problemen door het “fantastische aantal chemische verbindingen dat als pesticide wordt gebruikt”, adviseerde zij beperkingen op het aantal pesticiden dat in gebruik is, met als uiteindelijk doel dat alleen gebruik wordt toegestaan wanneer geen enkel bestaand chemisch middel de taak kan vervullen. Ten zesde en ten slotte moedigde Carson steun aan voor nieuwe methoden van ongediertebestrijding die het gebruik van chemische insecticiden minimaliseerden of elimineerden.[Q49]

Veel van de vragen die volgden op de voorbereide verklaring van Carson waren gericht op verduidelijking van haar standpunt over de relatieve risico's en voordelen van chemische insecticiden. Ribicoff bracht dit punt bijvoorbeeld naar voren in zijn eerste vraag: “Is het bijvoorbeeld niet eerlijk om te zeggen dat u niet probeert het gebruik van chemische gifstoffen te stoppen?” Carson erkende dat dit een eerlijke opmerking was en ze was het ermee eens dat pesticiden voordelen hadden opgeleverd, maar ze herhaalde dat haar bezorgdheid betrekking had op de ernstige bijwerkingen. Ribicoff ging verder op zijn punt in: "En heb ik dan gelijk dat u zegt dat u niet probeert het gebruik van chemische gifstoffen te stoppen Carson erkende dat dit een terechte opmerking was en ze was het ermee eens dat pesticiden voordelen hadden opgeleverd, maar ze herhaalde dat haar bezorgdheid uitging naar de ernstige bijwerkingen. Ribicoff werkte zijn punt verder uit: “En heb ik dan gelijk dat uw voornaamste doelgericht is tegen het willekeurige gebruik van pesticiden en het gebruik ervan waar ze niet nodig zijn, en het overmatig gebruik ervan zelfs waar ze wel nodig

zijn?"[Q50] Carson was het daar opnieuw mee eens. Anderen vroegen om verduidelijking van de belangrijkste beweringen in *Silent Spring*, maar het meest opvallende thema was dat Carson niet pleitte voor de afschaffing van chemische insecticiden, maar in plaats daarvan een verstandig gebruik aanbeveelde.

Ribicoff vroeg Carson om haar oproep tot aanvullend onderzoek naar genetische effecten op federaal niveau nader toe te lichten. **[170]** Carson vond dat de FDA een afdeling genetica moest hebben of op zijn minst een klein team van genetici om genetische effecten te bepalen, die volgens haar heel onafhankelijk van de toxische effecten konden zijn. Carsons redenering vloeide voort uit haar kennis van medische genetica, die had aangetoond dat veel menselijke afwijkingen en ziekten het gevolg konden zijn van ogenschijnlijk geringe schade aan de chromosomen: "Maar die ogenschijnlijk kleine genetische veranderingen veroorzaken een hele reeks ziekten of afwijkingen, met name aangeboren afwijkingen, waaronder vaak mentale achterstanden."[Q51] Vanaf dit punt keerde Carson terug naar de chemischetoxicologie en het feit dat bepaalde chemische stoffen, waaronder sommige pesticiden, ook chromosomale schade veroorzaakten. Door deze verwante gebieden naast elkaar te plaatsen, kwam Carson tot haar conclusie: "Nu denk ik dat deze twee onderzoeksgebieden moeten worden samengebracht. We moeten uitzoeken of de pesticiden chemicaliën in de concentraties waarin ze worden gebruikt of in de hoeveelheden waarin ze zich in het menselijk lichaam kunnen ophopen, in staat zijn om deze afwijkingen en ziekten te veroorzaken."[Q52] Geneti-

sche toxicologie stond nog in de kinderschoenen toen Carson deze aanbeveling deed in 1963.[Q53]

Carson riep de commissie soms op om haar onderzoek naar de pesticiden industrie en de gevolgen daarvan voor de Amerikanen te verdiepen. Ribicoff merkte bijvoorbeeld op dat veel pesticiden bedoeld waren voor gebruik in huis en tuin, maar dat mensen vóór de publicatie van *Silent Spring* weinig of geen besef hadden van de potentiële gevaren ervan. In plaats van te beginnen bij het gebruik, stelde Carson voor dat de commissie aandacht zou besteden aan het soort reclame waarmee consumenten kennis maakten met deze chemicaliën. Ze verklaarde: "Ik denk dat er op dit moment en in het verleden te weinig is gedaan om de consument te waarschuwen dat hij een zeer gevaarlijke stof koopt en gebruikt. In feite is de toon van veel advertenties natuurlijk juist het tegenovergestelde.“[Q54] Ze hoopte dat de commissie dit probleem van het bagatelliseren van risico's in advertenties zou corrigeren. Tot slot vatte senator James B. Pearson uit Kansas de verschillende argumenten van Carson samen: ”Ik denk dat dit rapport en wat u hebt gezegd het werk van deze commissie rechtvaardigen. We mogen geen enkelgevaar bagatelliseren en we moeten streven naar een objectieve analyse, waarvan ik er alle vertrouwen in heb dat de voorzitter die zal leveren. We mogen niet alleen geen gevaren over het hoofd zien, maar moeten ook trachten de angst weg te nemen die het publiek kan hebben als gevolg van de enorme hoeveelheid getuigenissen en hoorzittingen die we houden."[Q55]

[171] In de mate dat Silent Spring de onbedoelde gevolgen van chemische insecticiden onder de aandacht van de Amerikanen bracht, onderstreepte Carsons getuigenis voor de Ribicoff-subcommissie over interinstitutionele coördinatie het belang van de zachtmoedige bioloog in het streven om de risico's van pesticiden te begrijpen en hielp het om de voordelen ervan in een bredere context te plaatsen, net als het CBS-rapport enkele weken eerder. Carson bezweek aan kanker ongeveer tien maanden nadat ze voor de commissie was verschenen, maar de hoorzittingen gingen door en ter gelegenheid van deze trieste gebeurtenis las Ribicoff een eerbetoon aan Carson voor: "Nadat Rachel Carson haar boodschap van bezorgdheid aan het publiek had gebracht, was het niet langer mogelijk om alleen naar de voordelen van door de mens veroorzaakte vervuiling te kijken zonder de risico's af te wegen. Het was niet langer mogelijk om een nieuwe fabriek te bouwen zonder ons zorgen te maken over luchtvervuiling, een kernreactor zonder ons zorgen te maken over watervervuiling, of een nieuw pesticide om voedsel overvloediger te maken zonder ons zorgen te maken over de gezondheid van dieren in het wild en zelfs mensen. Ze was geen fanatiekeling die de voordelen van de 20e eeuw wilde wegwuiven. Ze was een humaniste die erop aandrong dat de mens zorgvuldig de gevolgen van zijn moderne technologie afwoog en een evenwicht vond dat het wonder van de natuur in de 21e eeuw zou behouden.“[Q56] Ribicoff concludeerde: ”Vandaag rouwen we om een grootse dame. De hele mensheid staat in haar schuld.“[Q57]

Net als Carson onderzochten zowel de PSAC als het Comité

voor Interinstitutionele Coördinatie de toxiciteit van de belangrijkste klassen insecticiden, met bijzondere aandacht voor gechloreerde koolwaterstoffen zoals DDT. De PSAC wees ook op de risico's van organofosfaten, zoals parathion: ”De meeste organische fosforinsecticiden hebben een relatief hoge acute toxiciteit en hebben bij mensen veel dodelijke en niet-dodelijke vergiftigingen veroorzaakt. In geval van vergiftiging leidt verwijdering van de blootstelling aan de verbinding meestal tot snel herstel. Veel van deze stoffen worden snel afgebroken en blijven dus zelden in het milieu achter, maar sommige, zoals parathion, blijven maandenlang in de bodem aanwezig en zijn recentelijk in sporenhoeveelheden aangetroffen in water uit diepe putten.”[Q58] De hoge toxiciteit en snelle afbraak in het milieu waren de eigenschappen die organofosfaten geschikt maakten als insecticiden; de hoge toxiciteit maakte ze echter ook zeer gevaarlijk in het gebruik. De PSAC nam in haar aanbevelingen op dat de FDA haar totale voedingsonderzoeken naar gechloreerde koolwaterstoffen moest uitbreiden met gegevens over organofosfaten, herbiciden en carbamaten in dichtbevolkte gebieden waar deze stoffen op grote schaal worden gebruikt. De PSAC noemde ook parathion als een van de veelgebruikte chemicaliën die de FDA moest opnemen in haar herziening van de residutoleranties en de experimentele studies waarop deze zijn gebaseerd.[Q59]

Later ging George Larrick, commissaris van de FDA, nader in op de inspanningen van de instantie om zinvolle residutoleranties voor organofosfaten te ontwikkelen, waarbij hij opmerkte dat cholinesteraseremmers elkaar in hun werking

kunnen versterken wanneer ze samen worden gebruikt. De FDA stopte met het vaststellen van toleranties op dat gebied en riep fabrikanten op om niet alleen de toxiciteit van het afzonderlijke bestrijdingsmiddel te testen, maar ook de mogelijke combinaties ervan. Ondanks intensiever onderzoek door de FDA, universiteiten en bedrijven erkende Larrick de beperkingen van de beschikbare informatie: “De totale kennis, de biologische ervaring en de kennis op dit gebied zijn op dit moment niet groot genoeg om met eerlijkheid te kunnen zeggen dat we er genoeg van weten om er zeker van te zijn dat er geen synergetische schadelijke effecten mogelijk zijn, en we moeten zeker het onderzoek op dit gebied intensiveren, zoals Dr. Wiesner heeft gezegd, om een betere bescherming te kunnen garanderen.”[Q60]

Niet alle getuigen waren even optimistisch over het voortgezette gebruik van organofosfaatinsecticiden. Theron G. Randolph, voormalig hoofd van de Allergiekliniek van de Medische Faculteit van de Universiteit van Michigan, voerde aan dat sommige personen door cumulatieve blootstelling gevoelig werden voor bepaalde chemische stoffen. Deze mogelijkheid van sensibilisatie leidde tot Randolphs eerste aanbeveling (van zes): “Persistente insecticiden (gechloreerde en verwante koolwaterstoffen); zeer giftige insecticiden (organofosforverbindingen) en biologische insecticiden die gemakkelijk sensibiliseren (pyrethrum) mogen niet in huis worden gebruikt of worden verwerkt in andere materialen voor huishoudelijk gebruik.”[Q61] Randolph gaf niet aan dat hij zich ervan bewust was dat deze aanbeveling in feite zou leiden tot een verbod op het gebruik van de drie

belangrijkste soorten insecticiden in huishoudens.

Andere onderzoekers haalden gegevens aan die de aanbevelingen van Randolph ondersteunden. Dr. Irma West van het Bureau of Occupational Health van het California Department of Public Health plaatste de risico's van organofosfaten in de context van andere gevaarlijke soorten insecticiden: “Het is interessant om op te merken dat er in het afgelopen decennium in Californië drie verschillende groepen pesticiden zijn geweest die voornamelijk dodelijke effecten hadden op mensen en dieren in het wild: voor kinderen was dat arseen, voor werknemers organische fosfaten en voor dieren in het wild gechloreerde koolwaterstoffen.”[Q62]

[173] Om haar argumenten tegen organofosfaat insecticiden te onderbouwen, haalde West statistieken aan van het California Bureau of Occupational Health. Ze interpreteerde de gegevens als volgt: “Hoewel organische fosfaatbestrijdingsmiddelen ongeveer 80 procent van het totale aantal meldingen uitmaakten, waren ze verantwoordelijk voor bijna driekwart van de 268 meldingen van systemische vergiftigingen, wat wijst op de gevaarlijke aard van organische fosfaatbestrijdingsmiddelen.”[Q63] Een analyse van 911 meldingen van beroepsziekten die in 1961 in Californië aan pesticiden werden toegeschreven, bracht aan het licht dat parathion veruit het meest gemelde organische fosfaat was, met 110 van de 254 meldingen van beroepsziekten die aan organofosfaten werden toegeschreven, gevolgd door fosdrin (29 meldingen) en malathion (24 meldingen). DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen (chloordaan, lindaan en keltane) waren verantwoordelijk voor 34 meldingen, en de

meer giftige insecticiden in deze klasse (endrin, aldrin, dieldrin en toxafeen) leverden slechts 7 meldingen op.

Deze gegevens overtuigden het Californische ministerie van Volksgezondheid om verplicht medisch toezicht aan te bevelen, inclusief routinematige cholinesterasetests voor alle mensen die met giftige organische fosfaten werken. Het ministerie van Arbeidsverhoudingen van de staat nam de aanbevelingen zelfs op in zijn veiligheidsvoorschriften voor landbouwactiviteiten in november 1961. De veiligheidsvoorschriften verplichtten werkgevers om een bevoegde arts in te schakelen voor medisch toezicht wanneer werknemers giftige organische fosfaatbestrijdingsmiddelen verspreidden, sproeiden, verstoven of op andere wijze toepasten of formuleerden.[Q64] De voorschriften definieerden medisch toezicht verder als het vooraf plannen van snelle zorg bij organofosfaatvergiftiging en het uitvoeren van cholinesterasetests of andere erkende medische tests vóór blootstelling en indien nodig ook na blootstelling.

Niet alle organofosfaten bereikten het stadium waarin ze op de markt konden worden gebracht. Julius E. Johnson, manager van Bioproducts bij Dow Chemical, noemde verschillende voorbeelden van organofosfaten die onder meer als gevolg van toxicologische analyses uit de verdere ontwikkeling werden gehaald. Dow heeft verschillende organofosfaten afgeschreven nadat was vastgesteld dat ze zeer giftig waren voor zoogdieren via opname via de huid of inname, met LD_{50}-waarden voor ratten tussen 1 en 2 mg/kg lichaamsgewicht.[Q65] Desondanks vormden organofosfaatinsecticiden aanzienlijke risico's, zelfs in gevallen waarin de

vastgestelde richtlijnen werden gevolgd. **[174]** Bij een epidemie in Californië werden 94 plukkers geregistreerd, maar er waren geen aanwijzingen dat de aanbevolen interval van veertien dagen tussen het sproeien en het oogsten was overschreden. Onderzoekers veronderstelden dat het gebruikte parathion op de een of andere manier was veranderd in een of meer cholinesteraseremmende verbindingen met een aanzienlijk hogere toxiciteit, en zij vermoedden dat paraoxon de meest waarschijnlijke verbinding was. Het leek ook waarschijnlijk dat de 94 plukkers die medische hulp hadden gezocht, slechts een fractie vormden van de totale blootgestelde bevolking die bij onderzoek symptomen van vergiftiging zouden hebben vertoond.[Q66]

Toen Bert J. Vos, adjunct-directeur van de afdeling Farmacologie van de FDA, voor de commissie verscheen, Ribicoff van de gelegenheid gebruik om terug te komen op het niveau zonder effect, dat specifiek aan de orde kwam in het Wiesner-rapport, waarbij hij kritisch opmerkte dat de FDA toleranties had vastgesteld voor verbindingen (met name dieldrin, aldrin, heptachloor en chloordaan) hoewel er nooit een niveau zonder effect voor dieren was vastgesteld. Ribicoff vroeg Vos uit te leggen hoe de FDA de toleranties voor deze en andere verbindingen had vastgesteld zonder dat er een niveau zonder effect was vastgesteld. In zijn antwoord gaf Vos een warrige beschrijving van een proces dat was gebaseerd op het algemene beeld van de toxiciteit, waarbij de verbinding werd vergeleken met verwante verbindingen waarvoor wel een niveau zonder effect was vastgesteld. Ribicoff vroeg hoe hij een dergelijke vaststelling kon doen

zonder dat er een niveau zonder effect was vastgesteld. Vos probeerde dit te verduidelijken met de volgende verklaring: “Zoals ik al zei, is de tolerantie vastgesteld door het niveau waarop effecten optraden te vergelijken met de ernst van de effecten en dit te vergelijken met andere pesticiden die vergelijkbare effecten veroorzaakten, waarbij de niveaus werden vergeleken. Voor de stoffen waarvoor geen effectniveau was vastgesteld, hebben we, zou je kunnen zeggen, een extrapolatie gemaakt op basis van de manier waarop de ernst van het effect bij hogere niveaus was.”[Q67] Voor Ribicoff was er een eenvoudigere beschrijving van het proces: “Met andere woorden, wat u doet is gissen?”[Q68] Vos hield aanvankelijk voet bij stuk, maar gaf uiteindelijk toe dat hij ongelijk had.[Q69]

Later bracht Ribicoff de kwestie van het niveau waarbij geen effect optreedt ter sprake bij verschillende vertegenwoordigers van bedrijven die chemicaliën produceren. John P. Frawley, hoofdtoxicoloog bij de medische afdeling van de Hercules Powder Company en voormalig adjunct-hoofd van de afdeling Chronische Toxiciteit bij de FDA[Q70], beschreef de ontwikkeling van het niveau zonder effect toen Ribicoff tussenbeide kwam met de vraag of er, als wetenschappers geen tests uitvoerden en de chemicaliën inderdaad genetische effecten hadden, geen kans bestond op een nieuw thalidomide? Frawley beantwoordde deze vraag uitvoerig door de vergelijking met thalidomide van de hand te wijzen, aangezien het beruchte kalmeringsmiddel in farmacologisch actieve doses werd gebruikt. **[175]** Voor pesticiden baseerden wetenschappers zich op het geen-effectniveau: "Bij pestici-

den hebben we het geen-effectniveau aangetoond met alle middelen die we vandaag de dag tot onze beschikking hebben. Vervolgens dienen we in de omgeving van de mens een hoeveelheid toe of staan we een hoeveelheid toe die een fractie is van dat niveau zonder effect bij dieren." Johnson van Dow verduidelijkte het antwoord van Frawley door op te merken dat thalidomide voor hypnose in een dosering van 50 tot 200 milligram per persoon werd gebruikt. Ter vergelijking haalde Johnson Hayes aan, die had gezegd dat DDT neerkomt op 0,284 milligram per persoon. De dosering van 50 milligram zou een 200 keer zo hoge inname betekenen en de dosering van 200 milligram zou bijna 1000 keer zo hoog zijn. Met deze vergelijking hoopte Johnson het verschil te illustreren tussen het effect van een medicijn als thalidomide en de zeer geringe sporen van een pesticide als DDT.[Q71]

In 1963 stond thalidomide, – ook bekend als softenon – zoals Nancy Langston heeft aangetoond, in het middelpunt van een grote controverse over de regulering van geneesmiddelen.[Q72] Een Europees bedrijf, Chemie Grünenthal, synthetiseerde thalidomide voor het eerst in 1954 als onderdeel van een zoektocht naar nieuwe antibiotica.[Q73] Het nieuwe medicijn bleek geen antibiotische eigenschappen te hebben, maar het bedrijf patenteerde het en verspreidde monsters onder artsen in West-Duitsland en Zwitserland. Vreemd genoeg had Chemie Grünenthal geen wetenschappelijk protocol ontwikkeld om de resultaten te controleren of een systematische follow-up uit te voeren, maar toen patiënten melding maakten van de kalmerende werking van thalidomide, ontdekte het bedrijf

een markt voor het medicijn. Nog voordat thalidomide op de markt kwam, was er al een melding van een baby die zonder oren was geboren nadat de moeder tijdens de zwangerschap thalidomide had gebruikt. Op basis van meldingen dat het medicijn misselijkheid tijdens de zwangerschap verlichtte, bracht Chemie Grünenthal het medicijn op de markt voor zwangere vrouwen en prees het aan als het “beste medicijn voor zwangere vrouwen en zogende moeders”, ondanks het volledig ontbreken van onderzoek naar de effecten van thalidomide op de foetus.

Toen de Richardson-Merrell Company in 1960 de Amerikaanse licentie voor thalidomide kocht, diende het een aanvraag voor een nieuw geneesmiddel in bij de FDA. Frances Kelsey, een voormalige studente en collega van Geiling bij het Tox Lab, was kort daarvoor bij de FDA gaan werken en vond de aanvraag voor thalidomide om twee redenen verontrustend. Ten eerste deed de “merkwaardige afwezigheid van toxiciteit” van het geneesmiddel haar twijfelen aan de veiligheidsgegevens van het bedrijf. Ten tweede was er geen goed bewijs voor het verband met het metabolisme en de uitscheiding. **[176]** Kelsey wees de aanvraag voor een vergunning voor een nieuw geneesmiddel voor thalidomide van Richardson-Merrell af. Maandenlang moest ze het gesprek met het bedrijf doorstaan, dat Kelsey (en haar superieuren) probeerde te overtuigen om de aanvraag goed te keuren. In november 1961 begonnen berichten over Europese moeders die tijdens de zwangerschap thalidomide hadden gebruikt, de ronde te doen: hun baby's waren geboren met ernstige geboorteafwijkingen. Kelsey meldingen van kinderen die wa-

ren geboren met handen en voeten die rechtstreeks aan de romp vastzaten, anderen waren geboren zonder ledematen en weer anderen waren geboren met alleen een hoofd en romp.[Q74] Kelsey's collega bevestigde de Europese meldingen en getuigde voor het Congres, wat Kelsey hielp om de goedkeuring van thalidomide in de VS tegen te houden. Ondanks het toenemende bewijs ondernam FDA-commissaris Larrickcommissaris Larrick geen actie tot 23 juli 1962, acht maanden nadat Richardson-Merrell de FDA had gemeld dat thalidomide uit de Duitse markt was gehaald. Uit een onderzoek bleek dat zowel Chemie Grünenthal als Richardson-Merrell hadden geprobeerd de regelgevende instanties te misleiden. Voor haar rol in het van de markt houden van thalidomide in de VS ontving Frances Kelsey de President's Award for Distinguished Federal Civilian Service van president Kennedy. Tragisch genoeg hadden tienduizenden Amerikanen thalidomide gekregen Richardson-Merrell het medicijn aan meer dan 1200 artsen had verstrekt voor ‘onderzoek’. Meer dan 20.000 patiënten kregen tijdens deze proeven meer dan 2,5 miljoen pillen. De meeste blootgestelde vrouwen werden nooit geïnformeerd over de gevaren van geboorteafwijkingen.[Q75]

Bij het maken van een onderscheid tussen de gevallen van thalidomide en pesticiden, identificeerden Frawley en Johnson het cruciale verschil: vrouwen waren blootgesteld aan thalidomide in therapeutische doses, dat wil zeggen doses die veel hoger waren dan die in pesticiden, behalve in extreme gevallen van acute blootstelling. Ribicoff bracht de discussie terug naar het niveau zonder effect door te vragen of

de wetenschappers van mening waren dat het product niet op de markt mocht worden gebracht voordat een niveau zonder effect was vastgesteld. Frawley was het daar onmiddellijk mee eens, maar Johnson reageerde meer bedachtzaam en pleitte voor een niveau zonder effect in significante experimenten die een reële invloed hebben op het uiteindelijke gebruik van het product. Toen Ribicoff hem om meer verduidelijking vroeg, stelde Johnson experimenten voor die aanwijzingen zouden geven voor gevaren zoals reproductieve effecten, nierbeschadiging of leverbeschadiging. Ribicoff vroeg naar huidirritatie of oogirritatie als mogelijk effect, maar Johnson beschouwde huidirritatie als een gevaar bij hantering, los van de effecten van langdurige blootstelling aan zeer kleine doseringen. **[177]** Ribicoff vroeg twee andere vertegenwoordigers van de industrie, maar geen van beiden was opgeleid als toxicoloog en beiden sloten zich aan bij de mening van Frawley en Johnson.

Niettemin deelden niet alle vertegenwoordigers van de pesticidenindustrie de mening van Frawley en Johnson over het niveau zonder effect. Dr. Edmund F. Feichtmeir, manager producttoepassing bij de afdeling Landbouwonderzoek van Shell Development Company, ontweek en weerlegde de vragen van Ribicoff over het niveau zonder effect. Ribicoff haalde (als bewijsstuk 126) de definitie van het niveau zonder effect aan (zoals opgesteld door FDA). De FDA definieerde het niveau specifiek als volgt: “Het ‘geen-effectniveau’ kan worden gedefinieerd als de dosering van de teststof die geen schadelijke effecten veroorzaakt, zoals vastgesteld met conventionele methoden.”[Q76] In meer technische

termen bracht de FDA het geen-effectniveau in verband met de LD_{50}: “Bij de bepaling van een LD_{50} kan bijvoorbeeld de LD_{-0} worden beschouwd als de ‘no-effect’-dosis onder de omstandigheden van dit type onderzoek.”[Q77]

Bij het bepalen van een chronisch effect konden geen-effectniveaus worden toegekend aan een aantal eindpunten: sterftecijfer bij behandelde dieren versus controlegroep, groeisnelheid bij behandelde dieren versus controlegroep, orgaan/lichaamsgewichts verhoudingen, uitputting, afzetting in de weefsels, cholinesteraseremming, histopathologie, demyelinisatie en toxische effecten op de foetus. Op basis van deze definitie en de verklaring over geen-effectniveaus in het PSAC-rapport (zie hierboven) vroeg Ribicoff aan Feichtmeir of het waar was dat er geen geen-effectniveau was vastgesteld voor dieldrin, een van de sterkere gechloreerde koolwaterstoffen die door Shell worden verkocht. Feichtmeir erkende aanvankelijk dat dit juist was, maar nuanceerde vervolgens zijn uitspraak door op te merken dat hij niet in de positie was om te zeggen of het al dan niet een niveau zonder effect was. Hij concludeerde dat consultants en de FDA dieldrin als veilig hadden beoordeeld en verwees naar hun aanwijzing.

Ribicoff zette zijn onderzoek voort en wees erop dat de FDA de kwestie van de toleranties opnieuw aan het bekijken was en dat er onderzoek moest worden gedaan, maar dat de producten op de markt bleven komen, ook al was het no-effect-niveau bij dieren niet vastgesteld. Feichtmeir herhaalde dat no-effect-niveaus een kwestie van mening waren en dat de productenwaren beoordeeld en dat er toleranties waren

vastgesteld. Hij benadrukte een recente ad-vance in de ontwikkeling van analytische methoden: "In de afgelopen twee jaar hebben we een zogenaamde elektronenafvangdetectorcel ontwikkeld als aanpassing aan gas-vloeistofchromatografie. **[178]** Met deze techniek kunnen we meten in het bereik van een tiende van een miljardste. . . . Ik weet niet hoeveel van u begrijpt wat dit betekent, maar het is ongeveer twee inches ten opzichte van de afstand tot de maan en terug. We moeten deze kleine verschillen detecteren. Met de nieuwe instrumenten kunnen we bloedniveaus meten na blootstelling aan de gechloreerde materialen."[Q78] Feichtmeir vergiste zich in zijn chronologie: James Lovelock vond de elektronenvangstdetector uit in1957.[Q79]

Ribicoff liet zich niet van de wijs brengen en vroeg opnieuw of Feichtmeir of zijn bedrijf een niveau zonder effect voor dieldrin had gevonden, en opnieuw weigerde Feichtmeir rechtstreeks antwoord te geven, waarbij hij opmerkte dat het een kwestie van mening was die moest worden bepaald door toxicologen, of dat nu de medische adviseurs van Shell waren of de onderzoekers van de FDA. Ribicoff herformuleerde de vraag in het licht van"goede bedrijfspraktijken": "Laten we zeggen dat de National Academy of Sciences vaststelt dat er geen geen-effectniveau voor dieldrin bestaat. Nu, alleen vanuit een goed zakelijk oogpunt, afgezien van het overheidsbeleid, hebben jullie dan niet min of meer de plicht om dit vast te stellen voordat jullie het product op de markt brengen?"[Q80] Hier introduceerde Ribicoff het voorzorgsbeginsel,dat, zoals we hebben gezien, de bewijslast voor de veiligheid verschuift van het publiek en het regelge-

vende netwerk naar de producenten van bestrijdingsmiddelen.[Q81] In reactie hierop voerde Feichtmeir aan dat Shell “dat soort dingen had gedaan toen de etiketten werden goedgekeurd”: "Naar onze mening is er op basis van de beschikbare gegevens niets mis met deze stoffen. Wij denken dat ze veilig zijn en bij correct gebruik geen gevaar opleveren voor het publiek en kunnen worden toegepast zonder gevaar voor de mensen die ze gebruiken."[Q82] Ribicoff zag wellicht de zinloosheid van verdere ondervraging in en liet het onderwerp vallen.

Een andere getuige, Ernest J. Jaworski, senior wetenschapper bij Monsanto Chemical Company, bracht een kwestie ter sprake die later een punt van grote discussie zou worden. Jaworski vroeg zich af hoe giftig natuurlijke producten zijn. Hij suggereerde dat toxicologen meer weten over de toxicologie en farmacologie van pesticiden dan over veel natuurlijke producten en huishoudelijke producten, waaronder voedsel. De wetenschapper van Monsanto merkte op: “We weten enorm veel over pesticiden in het algemeen, maar ik zou me zorgen maken over hoe weinig we in het algemeen weten over het voedsel dat we eten. Wat is het chronische effect van het eten van een bepaalde groente, bijvoorbeeld gedurende een heel leven?”[Q83] Na verloop van tijd zou deze redenering uitgroeien tot het verweer van de “toxiciteit van natuurlijke producten”, naarmate wetenschappers de toxicologie en farmacologie van biologische producten onderzochten. **[179]** Jaworski benadrukte dat wetenschappers veel wisten over de toxicologie en farmacologie van pesticiden en relatief weinig over natuurlijke producten: “We weten het

echt niet, en de planten biochemicus weet dat er veel natuurlijk voorkomende organische stoffen zijn die nog nooit zijn onderzocht op hun farmacologie en toxicologie."[Q84] In de context van een uitgebreide discussie over het belang van een geen-effectniveau als uitgangspunt voor toxicologische analyse, is de implicatie van de wetenschapper van Monsanto echter duidelijk: als natuurlijke producten zeer giftig zouden blijken te zijn (of in ieder geval giftiger dan sommige chemische pesticiden), hadden regelgevers dan meer aandacht moeten besteden aan die risico's? Met andere woorden, regelgevers hadden het onderzoek naar toxines en geen-effectniveaus moeten uitbreiden naar natuurlijke producten. De bekende biochemicus Bruce Ames herzag en verfijnde deze redenering in 1990.[Q85]

Ribicoffs vragen over het niveau zonder effect voor pesticiden zoals dieldrin raakten de kern van een groter probleem in de geschiedenis van de toxicologie, namelijk het bestaan van drempels voor effecten. De vraag voor regelgevers was: "Is er een blootstellingsdrempel waaronder er geen identificeerbaar effect is?" Farmacologen onderzochten een verwante vraag: "Is er voor een bepaald medicijn een minimale (meetbare) dosis waaronder er geen reactie optreedt?" Zoals we hebben gezien, accepteerden bepaalde vertegenwoordigers van de industrie het niveau zonder effect als een noodzakelijk onderdeel van toxicologische analyse, terwijl anderen tot het uiterste gingen om het belang ervan te ondermijnen. De ontwikkeling van technologie, in de vorm van Lovelocks elektronenvangstdetector, maakte een fijnere analyse mogelijk en het detecteren van blootstelling in delen per

miljard (en uiteindelijk, na verfijning van de ECD, in delen per biljoen). Maar was het mogelijk om de effecten van deze minuscule blootstellingen te identificeren en te meten?

De kloof tussen toxicologie en farmacologie droeg bij aan een gevoel van frustratie onder onderzoekers en regelgevers. Met de oprichting van het Institute of Toxicology hoopten sommige toxicologen de kloof tussen de twee verwante vakgebieden te dichten. Zoals Arnold Lehman vertelde, ontmoette hij eind 1962 twee andere toxicologen en tegen het einde van het jaar hadden ze een tijdschrift opgericht en een vereniging opgericht (zie hierboven), maar de belangrijkste stap was volgens Lehman de oprichting van een Instituut voor Toxicologie op 1 februari 1963 aan het Albany Union Medical College in Albany, New York. Lehman zei hierover: "Het doel van dit instituut is om ons te helpen bij ons werk op het gebied van pesticiden. **[180]** Er is één zeer grote lacune in dit onderzoek naar pesticiden. Hoewel ons protocol zeer goed heeft gewerkt voor deveiligheid van de mens, is er nog één lacune die we moeten opvullen, en dat is de menselijke farmacologie, het testen van pesticiden op mensen."[Q86] Voor het eerst zou het mogelijk zijn om gecontroleerde, farmacologische analyses van pesticiden bij mensen uit te voeren met behulp van vrijwilligers in gevangenissen. Het is niet duidelijk of Lehman de validiteit van Wayland Hayes' onderzoek naar de effecten van pesticiden op mensen niet accepteerde of dat hij het onderzoek niet als "farmacologisch" beschouwde (zie hoofdstuk 2 voor een analyse van Hayes' studies naar de effecten van DDT op mensen).

Lehman ging ook in op vragen over het fenomeen van po-

tentiëring of de interactie van twee of meer insecticiden waardoor een toxiciteitsniveau ontstaat dat groter is dan de optelsom van de effecten van blootstelling. Lehman stelde dat potentiëring een uiterst zeldzaam verschijnsel was; hij merkte op dat wetenschappers sinds de oorspronkelijke ontdekking slechts vijf of zes gevallen hadden gedocumenteerd. Toen hij hierop werd aangedrongen, kwantificeerde Lehman zijn antwoord: "Het is bekend dat het voorkomt, maar het komt zeer zelden voor. Als we nu de 125 pesticiden zouden testen tegen de 2000 geneesmiddelen, zou je ongeveer een kwart miljoen tests moeten uitvoeren, met duizenden dieren en jaren van onderzoek. Het zou een vervelende test zijn. Tot nu toe worden deze versterkende effecten altijd per ongeluk ontdekt."[Q87]

Kenneth DuBois getuigde ook voor de commissie over versterking. Op basis van gegevens over interacties tussen geneesmiddelen definieerde DuBois versterking als "groter dan de optelsom van de effecten van combinaties van geneesmiddelen".[Q88] Hij merkte verder op dat niemand echt rekening hield met de mogelijkheid dat potentiëring van de toxiciteit van pesticiden zou kunnen optreden, totdat in 1957 wetenschappers van de FDA ontdekten dat twee insecticiden die in voedingsmiddelen waren toegestaan, potentiëring veroorzaakten wanneer ze in bepaalde concentraties samen aanwezig waren in het dieet van dieren. Op basis van deze bevinding startte de FDA een programma om insecticiden die cholinesteraseremmers waren in combinatie met elkaar te evalueren om te bepalen of versterking optrad. DuBois erkende dat verschillende combinaties van insecticiden een

versterking van de toxiciteit veroorzaakten wanneer ze in hoge doses werden toegediend, maar hij had geen versterking van de toxiciteit bij proefdieren vastgesteld wanneer combinaties van insecticiden aan het dieet werden toegevoegd in concentraties die in verschillende voedingsmiddelen waren toegestaan. Hij concludeerde dan ook “Dit geeft aan dat de tolerantieniveaus die voor deze pesticiden zijn gekozen, een voldoende veiligheidsmarge bevatten om rekening te houden met het onvoorspelbare optreden van versterking, althans versterking veroorzaakt door een soortgelijk type insecticide.”[Q89]

[181] Van groter belang voor DuBois was echter de mogelijkheid dat andere milieu-blootstellingen zouden kunnen bijdragen aan de versterking van de toxiciteit (zie hoofdstuk 4). Hij haalde het geval van straling aan, dat hij en zijn collega's van het Tox Lab experimenteel hadden bestudeerd. Toen ze dieren blootstelden aan lage doses straling, remde de straling de ontwikkeling van enzymen in de lever die normaal gesproken een deel van de organofosfaat-insecticiden zouden ontgiften. Als gevolg daarvan werden de bestraalde jonge dieren overgevoelig voor insecticiden en ook voor bepaalde veelgebruikte geneesmiddelen. De belangrijkste stelling van DuBois was dat versterking veroorzaakt kon worden door een niet-verwante stof, wat veel bredere implicaties had voor de gezondheid van het milieu dan de ontdekking dat twee verbindingen uit dezelfde klasse (zoals cholinesteraseremmers) potentiëring konden veroorzaken.[Q90] Deze implicaties waren voor DuBois aanleiding om een uitgebreid onderzoeksprogramma op te zetten, op een veel gro-

tere schaal dan eerdere initiatieven, gewijd aan de studie van potentiëring om blootstelling aan elke combinatie van stoffen die de volksgezondheid in gevaar kunnen brengen, uit te bannen. De omvang van het onderzoek oversteeg de capaciteit van de universiteit en het gebrek aan duidelijke voordelen voor de industrie beperkte de investeringen van bedrijven, zodat DuBois aanbeveelde dat een nationaal onderzoekscentrum het probleem zou aanpakken.

Frawley verduidelijkte het probleem van potentiëring verder. Hij was het met Lehman eens dat potentiëring zelden voorkwam, behalve in gevallen waarin artsen een aantal geneesmiddelen in farmacologisch actieve doses toedienden. Pesticiden kwamen echter niet in dergelijke doses in de voeding voor. Inderdaad, bij concentraties van minder dan 1/100 van de geen-effectdosis bij proefdieren zou de potentiële blootstelling via voedselresiduen volgens Frawley ver onder een farmacologisch actieve concentratie liggen. Hij concludeerde: “Ik ken geen enkele situatie waarin versterking is aangetoond bij concentraties die vele malen hoger zijn dan de concentraties van pesticiden in de voeding. Versterking kan echter wel worden aangetoond bij hoge concentraties die de acute toxische dosis benaderen, of zelfs misschien een tiende van de acute toxische dosis. De versterking treedt inderdaad op, maar dat is een farmacologisch actieve dosis."[Q91] Opnieuw hing de toxiciteit af van de dosering of blootstelling, waardoor de vraag naar versterking als gevolg van blootstelling aan insecticiden in voedselresiduen onbeantwoord bleef..

[182] Voor en zeker na de publicatie van het provocerend getitelde boek *100.000.000 proefkonijnen* heerste de algemene opvatting dat pesticiden en andere giftige stoffen met minimale toxiciteitstests op de markt kwamen. In *Silent Spring* gaf Carson enige geloofwaardigheid aan de opvatting dat de industrie en overheidsinstanties zoals het USDA opzettelijk talloze dieren en talrijke landarbeiders en hun gezinnen in heel Amerika blootstelden aan onvoldoende onderzochte chemicaliën. Bedrijven hadden moeite om hun testinspanningen te verdedigen voordat een nieuw chemisch insecticide op de markt kwam. Vertegenwoordigers van de industrie gaven een gedetailleerde beschrijving van het proces van toxiciteitstesten voor nieuwe pesticiden, samen met de geschatte tijd en kosten van dergelijke analyses. Frawley merkte op dat de totale kosten voor de ontwikkeling van een nieuw insecticide ongeveer twee miljoen dollar bedroegen en dat het proces ongeveer vijf jaar in beslag nam, vanaf de eerste synthese in een reageerbuis tot de goedkeuring door de overheid. Andere vertegenwoordigers van de industrie waren specifieker in hun beschrijving van de stappen die leidden tot de ontwikkeling van een nieuw pesticide. Johnson (Dow) presenteerde bijvoorbeeld een gedetailleerd tijdschema van de ontwikkeling van een pesticide. De gemiddelde tijd tussen de laboratoriumsynthese (in de reageerbuis) en de eerste verkoopdatum bedroeg doorgaans zes tot zeven jaar. In tien jaar tijd testte Dow Chemical gemiddeld 4.150 verbindingen per jaar. Om het bereik van de biologische activiteit vast te stellen, werden de verbindingen op ten minste 50 verschillende levende organismen getest. Van de meer dan 4.000 chemische stoffen ging jaarlijks gemiddeld

27 door naar fase 2 van de tests. In fase 2 begonnen de studies naar het metabolisme met radio-isotopenlabeling van de verbindingen. Gemiddeld gingen 2 chemische stoffen (van de oorspronkelijke 4.150) door van fase 2 naar fase 3. De kosten van de tests tot en met fase 3 bedroegen ongeveer 500.000 dollar. In fase 3 werden tweejarige voedingstoxiciteitstests bij honden en ratten gestart. Op dat moment verkreeg Dow Chemical symptomatologie- en behandelingsinformatie voor beoordeling door artsen om Dow-onderzoekers en later ook klanten te beschermen. Johnson specificeerde de brede vertakkingen van dit onderzoek: “We houden rekening met de potentiële gevaren voor gewasapplicatie, de drift, de persistentie in de bodem en de uitspoeling naar het grondwater.”[Q92] Andere wetenschappers uit de industrie bevestigden dat ook zij deze aspecten van de milieutoxicologie hadden geëvalueerd. In fase 4 werkten onderzoekers van Dow Chemical rechtstreeks samen met landbouwproefstations en het USDA, evenals met advieslaboratoria voor specifieke toxicologische onderzoeken. Het onderzoek naar chronische toxiciteit, analysemethoden en residuen (met behulp van radiochemische methoden) werd in deze fase voortgezet. **[183]** Bovendien werd begonnen met reproductiestudies over drie generaties. Johnson merkte op dat Dow Chemical deze studies al drie tot vijf jaar had uitgevoerd. Mede als reactie op *Silent Spring* had de PSAC aangedrongen op het opnemen van reproductiestudies over twee generaties. Jaworski van Monsanto reageerde aanvankelijk fel op het opleggen van studies met drie generaties, maar gaf toe toen hij hoorde dat de PSAC om studies met twee generaties had gevraagd, die Monsanto en andere be-

drijven hadden uitgevoerd.

Om de mogelijke gevolgen voor het milieu te bepalen, onderzochten wetenschappers van Dow ongeveer drie jaar voor de geplande introductie de effecten op slakken, vissen, watervlooien en algen. Johnson verwees expliciet naar voedselketens: "We hopen te helpen bij het beoordelen van de gevaren van verontreiniging van rivieren en meren en deze informatie over de effecten op biologische ketens te verkrijgen."[Q93] Het voortgangsrapport over het eerste jaar van het tweejarige toxicologisch onderzoek werd gevolgd door een reële kans dat één van de twee chemicaliën die fase 4 bereikten, niet op de markt zou komen, of met andere woorden, dat één nieuw insecticide, op een gemiddelde van 4.150 per jaar, daadwerkelijk de markt zou halen. Gewassen uit ten minste tien experimentele studies in het hele land werden geanalyseerd, en fase 4 omvatte ook studies naar residuen in vlees en melk, indien van toepassing, evenals studies naar huidsensibilisatie bij mensen en inhalatiestudies, indien mist of stof zou worden gebruikt. Nadat ze het etiket hadden geschreven, stelden de wetenschappers van Dow het verzoekschrift op voor de FDA: “Dit rapport bevat de prestatiegegevens, het voorgestelde gebruik en de etikettering, het rapport over de toxiciteit bij diervoeding, het rapport over wilde dieren, het residurapport, het analytisch rapport, alle informatie over symptomatologie en behandeling die aan een arts moet worden verstrekt, reproductiestudies en het toxicologisch rapport.”[Q94] De laatste stappen van fase 4 omvatten de opleiding van de verkopers, de wederverkopers en de toepassers. Fase 5 omvatte de verzending, de verkoop

en de lancering zelf. Johnson sloot zijn uitgebreide overzicht van de ontwikkeling van een nieuw bestrijdingsmiddel af met een samenvatting van het proces: “Dit is een inspanning van ongeveer 5 tot 7 jaar – als we geluk hebben 5 jaar – en misschien wel 2 tot 3 miljoen dollar als het om voedselgewassen gaat.”[Q95]

Jaworski was beknopter in zijn uiteenzetting over de ontwikkeling van nieuwe pesticiden. Nadat hij had opgemerkt dat Monsanto een van de eerste chemische bedrijven was die DDT produceerde (een praktijk die later werd stopgezet), erkende hij dat zijn bedrijf een van de grootste producenten van herbiciden, insecticiden en toevoegingsmiddelen voor diervoeder in de Verenigde Staten was, evenals een van de vijf grootste producenten van parathion ter wereld. **[184]** Van de 7.000 tot 10.000 chemicaliën die elk jaar werden gescreend, ondergingen 50 tot 100 een geavanceerde laboratoriumevaluatie en slechts 2 of 3 haalden het eerste jaar van veldonderzoek, waarna ze nader werden onderzocht op werkzaamheid, toxicologie en residuen. De hele onderzoeksafdeling nam deel aan de uitgebreide analyse van chemicaliën gedurende vier tot zeven jaar om een nieuw bestrijdingsmiddel op de markt te brengen, tegen totale kosten van 1,5 tot 2,5 miljoen dollar. Jaworski concludeerde: "We kunnen het ons niet veroorloven om slecht presterende of gevaarlijke stoffen te ontwikkelen, noch kunnen we ons tweederangs onderzoek veroorloven als we goede relaties willen onderhouden met de uiteindelijke consument van onze producten. Veiligheid, productprestaties en het vertrouwen van de consument in onze industrie vereisen dit hoge

niveau van professionele inzet."[Q96]

Alle onderzoekers van de chemische bedrijven wezen op de aanzienlijke omvang (in termen van tijd en kosten) van het onderzoek en de ontwikkeling van een nieuw bestrijdingsmiddel. Het proces omvatte duizenden chemicaliën, vier tot zeven jaar laboratorium- en veldonderzoek en één tot drie miljoen dollar. Als wetenschappers tijdens het onderzoek een probleem met een insecticide ontdekten, kon de ontwikkeling worden stopgezet. Johnson noemde verschillende voorbeelden van veelbelovende insecticiden die Dow als gevolg van toxicologische analyses uit de latere ontwikkelingsfasen had gehaald (zie hierboven). Senator Ribicoff bleef echter sceptisch en wees op een rapport van *Chemical Week Reports* (1 juni 1963) waarin werd voorspeld dat pesticiden in 1975 een markt van twee miljard dollar zouden kunnen vertegenwoordigen. Hij stelde: “Een industrie van 2 miljard dollar lijkt mij een behoorlijke verantwoordelijkheid te hebben om haar producten grondig te onderzoeken en ook te kijken naar de bijwerkingen of het ontbreken daarvan.”[Q97] Ribicoffs uitspraak plaatste de beweringen van wetenschappers uit de industrie over de kosten van de ontwikkeling van pesticiden in een bredere financiële context.

Hoewel vijf tot zeven jaar en twee tot drie miljoen dollar voor onderzoek en ontwikkeling indrukwekkend klonk, bleef de vraag of dergelijk onderzoek voldoende was om de veiligheid van consumenten van chemische insecticiden en blootgestelde dieren in het wild te garanderen. Het antwoord op deze vraag kwam na een langdurig proces van rechtszaken (zie hoofdstuk 7).

[185] Zoals Daniel, Langston, Oreskes en Conway, en Rosner en Markowitz en anderen op briljante wijze hebben aangetoond aan de hand van talrijke indringende voorbeelden, heeft de industrie in de twintigste eeuw met succes de regelgevende instanties in de VS in haar greep gekregen, ten koste van de gezondheid en het welzijn van miljoenen Amerikanen en anderen over de hele wereld.[Q98] In het geval van pesticiden stelde Daniel: "[De Agricultural Research Service (ARS) van het Amerikaanse ministerie van Landbouw] beschikte over enorme macht, omdat zij als instantie voor de goedkeuring van etiketten vergunningen verleende voor pesticidenformuleringen. Zij verwierf enorme macht in haar verschillende rollen als clearinghouse, coördinator, regelgever en onderzoekscentrum. Om hun zin te krijgen, intimideerden, smeedden complotten, logen en misleidden de bureaucraten van de ARS. Binnen de dienst ontstond een cultuur waarin pesticiden koste wat kost werden gerechtvaardigd en medewerkers onderzoek, rapporten en getuigenissen verdraaiden om deze missie te dienen."[Q99] Als gevolg daarvan veroordeelde Daniel de ARS als volgt: "De ARS had tot taak het debat te leiden en de bescherming van het publiek te waarborgen, maar was slechts een marionet van de chemische bedrijven geworden."[Q100]

Wetenschappelijke onzekerheid speelde een cruciale rol in de strategieën van verschillende industrieën om regelgeving te omzeilen of uit te stellen. Door de nadruk te leggen op onzekerheid over andere dan acute toxicologische effecten, konden bedrijven regelgevers dwarsbomen. Maar deze auteurs hebben in tal van gevallen aangetoond dat regelgeven-

de instanties zoals de USDA en de FDA werden “gekocht” doordat hun aangewezen vertegenwoordigers standpunten innamen die volledig in overeenstemming waren met die van de industrie. Uitzonderingen op deze regel – Kelsey bij de FDA, Hueper bij het NCI en Clarence Cottam bij de FWS, evenals Carson – staan in schril contrast met een wijdverbreide trend.

Hoe overtuigend ik deze casestudy's ook vind, mijn argument is eenvoudiger. Wat organofosfaten betreft, heeft niemand serieus beweerd dat ze veiliger zijn dan gechloreerde koolwaterstoffen zoals DDT – en in die groep reken ik toxicologen, regelgevende instanties, vertegenwoordigers van de industrie en milieuactivisten. Zoals ik in verklaring na verklaring heb aangetoond, erkende bijna iedereen die in de verschillende hoorzittingen over pesticiden getuigde, dat organofosfaten, met uitzondering van malathion, een groter risico vormden voor mens en dier. Voor een pesticide als parathion waren wetenschappers, regelgevers en vertegenwoordigers van de industrie het er allemaal over eens dat het al bij de geringste blootstellingsniveaus, één of twee delen per miljoen, risico's met zich meebracht! Toch hadden organofosfaten, zoals de meeste deskundigen ook opmerkten, één opvallend voordeel ten opzichte van DDT en gechloreerde koolwaterstoffen: organofosfaten werden in de loop van weken of zelfs dagen afgebroken tot relatief onschadelijke componenten, terwijl gechloreerde koolwaterstoffen zich ophoopten in ecosystemen en in het lichaam van dieren en mensen.

[186] Achteraf gezien lijkt Geilings advies om rekening te

houden met de verplichting jegens het publiek vooruitziend, aangezien de discussies over pesticiden zich verplaatsten van het domein van de wetenschap en het beleid naar het publieke debat. Geiling sprak zijn wijze woorden op een moment dat toxicologen bezig waren een onafhankelijke professionele identiteit op te bouwen. Met de publicatie van *Silent Spring* en de daaropvolgende publiciteit, waaronder een landelijk uitgezonden nieuwsprogramma, ontdekte het publiek de risico's van DDT en andere synthetische insecticiden, evenals de wetenschap van de toxicologie. Rachel Carsons bescheiden maar krachtige proza onthulde de gevaren van het willekeurige gebruik van DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen, maar enkele van haar meest verontrustende casestudy's hebben betrekking op organofosfaten. Haar pleidooi voor het beperken van het gebruik van pesticiden gold zowel voor gechloreerde koolwaterstoffen als voor organofosfaten. *Silent Spring* en de publieke verontwaardiging die daarop volgde, waren aanleiding voor verder onderzoek op federaal niveau, eerst door de PSAC en vervolgens door de Congressional Committee on Interagency Coordination. Net als in andere hoorzittingen waren er maar weinigen die de aanzienlijke voordelen van pesticiden in twijfel trokken, en de meeste getuigen relativeerden de risico's in het licht van de voordelen, maar de meeste getuigen, waaronder Carson zelf, erkenden de aanzienlijke gevaren van organofosfaten. Een bekende groep wetenschappers van het USDA, de FDA en het Tox Lab presenteerde hun bevindingen met betrekking tot organofosfaten, het niveau waarbij geen effecten optreden en potentiëring (wat het meest voorkwam bij organofosfaten). In een poging om hun

veiligheidsrecord te verdedigen, presenteerden verschillende vertegenwoordigers van de chemische industrie het meerfasige en meerjarige proces, waarbij letterlijk duizenden chemicaliën betrokken waren, waarmee een bedrijf een nieuw insecticide identificeerde, testte en op de markt bracht. Met een scherper beeld van de toxicologische risico's, in lekentaal gepresenteerd in *Silent Spring* en grondig geanalyseerd door de PSAC en het Congres, leek de weg naar verdere regulering duidelijk.

[187]

HOOFDSTUK – 7

PESTICIDEN EN TOXICOLOGIE NA HET VERBOD OP DDT

In *Silent Spring* beschreef Rachel Carson nauwkeurig een typologie van chemische insecticiden. De meest gebruikte insecticiden vielen in twee groepen: *gechloreerde koolwaterstoffen* (of organochloorverbindingen) zoals DDT en dieldrin en *organofosfaten* zoals malathion en parathion. Beide groepen chemicaliën hadden gevolgen voor de gezondheid van mensen, dieren in het wild en ecosystemen. Carson onthulde hoe DDT en andere organochloorverbindingen zich in het milieu bioaccumuleerden en in organische systemen biomagnificeerden, totdat ze toxische niveaus bereikten in roofdieren aan de top van de voedselketen, zoals visarenden, bruine pelikanen en natuurlijk Amerikaanse zeearenden. Organofosfaten bioaccumuleerden doorgaans niet, maar blootstelling aan de krachtige zenuwgassen leidde tot remming van cholinesterase door verstoring van de normale werking van een enzym dat cruciaal is voor een normale zenuwfunctie. Organofosfaten konden bij wilde dieren en mensen *tremoren*, – spier samentrekking – *convulsies* – reeks samentrekking en ontspanning van spieren – en zelfs de dood veroorzaken. Carson haalde talloze gevallen aan van vergiftiging door organofosfaten bij landarbeiders en wilde dieren. Zoals we in het vorige hoofdstuk hebben gezien, getuigden talrijke getuigen met

uiteenlopende perspectieven voor de PSAC en in hoorzittingen van het Congres over de extreme toxiciteit van organofosfaten.

Niettemin haalden Amerikanen in het algemeen, en wetgevers in het bijzonder, een andere boodschap uit *Silent Spring*, namelijk dat DDT het schadelijkste insecticide was vanwege de effecten op wilde dieren, met name vogels. Bovendien raakten Amerikanen en Amerikaanse wetgevers bezorgd over milieu-gerelateerde kanker. Het zou naïef zijn te suggereren dat *Silent Spring* de enige factor was die de bezorgdheid over milieu-gerelateerde kanker deed toenemen. **[188]** Congreshoorzittingen over mogelijke risico's, waaronder kanker in verband met pesticiden, die in 1951 van start gingen, leidden tot de goedkeuring van het Miller-amendement en de Delaney-clausule (zie hoofdstuk 5). Maar *Silent Spring* heeft deze bezorgdheid zeker in de hoofden van veel Amerikanen doen kristalliseren, samen met zorgen over milieuverontreiniging en de gevolgen voor de natuur. Tegen deze achtergrond vormde het verbod op DDT eind 1972 een van de grootste successen van de milieubeweging. Maar als de geschiedenis ons iets leert, is het wel dat we op onze hoede moeten zijn voor simplistische verhalen.

Volgens historicus Thomas Dunlap – 1981 DDT – heeft Silent Spring (en de publieke controverse die daarop volgde) op korte termijn geen significante veranderingen teweeggebracht in het gebruik en de regulering van pesticiden.[Q1] Het USDA heeft zijn uitgebreide sproeiprogramma's weliswaar ingeperkt, maar andere overheidsinstanties en boeren bleven DDT gebruiken. In de gevallen waarin DDT werd stopgezet,

werd het vervangen door giftigere chemicaliën zoals organofosfaten. In de rest van de jaren zestig stapten milieuactivisten meerdere keren naar de rechter in een poging het gebruik van DDT aan banden te leggen of te stoppen. Het pas opgerichte *Environmental Defense Fund* (EDF) voerde op verschillende fronten een rechtszaak tegen verschillende toepassingen van gechloreerde koolwaterstoffen. In Michigan spande het EDF een rechtszaak aan tegen sproeiprogramma's waarbij DDT en dieldrin werden gebruikt tegen de iepziekte. De rechtszaak van het EDF tegen dieldrin werd door de rechter verworpen, maar door de zaak voor te leggen aan het Hooggerechtshof van Michigan kon het EDF de sproeicampagne uitstellen totdat het beste moment voor het sproeien voorbij was. De zaak tegen DDT in de bestrijding van de Nederlandse iepziekte kwam niet voor de rechter, omdat alle 56 gemeenten ermee instemden om te stoppen met het gebruik van DDT. Vervolgens nam EDF de strijd tegen dieldrin op in Wisconsin, waar de rechters iets meer belangstelling toonden dan in Michigan. Aan het einde van de voorbereidende besprekingen verwierp een rechter echter de argumenten van de advocaten van EDF, brak hun pleidooi af en gaf toestemming om door te gaan met het sproeien van dieldrin. Tegen het einde van 1968 stond Wisconsin wel een uitgebreide hoorzitting toe over de vraag of DDT het water kon verontreinigen. Dunlap heeft betoogd dat deze zes maanden durende hoorzitting een ommekeer betekende in het vertrouwen van de Amerikanen in de regering en hun bereidheid om groepen te steunen die het regeringsbeleid in twijfel trokken. Tegen het einde van 1968 was er een golf van steun voor de inspanningen van de EDF tegen DDT en

andere chloorhoudende koolwaterstoffen.[Q2]

[189] Noch de goedkeuring van de National Environmental Protection Act (1970) noch de oprichting van de Environmental Protection Agency (EPA) in oktober 1970 maakten een einde aan de strijd tegen DDT. De EPA nam de bevoegdheden en het personeel van het USDA op het gebied van pesticidenregulering over, en de nieuw opgerichte federale instantie werd het doelwit van rechtszaken. EDF keerde terug naar de rechtbank en spande een rechtszaak aan tegen de EPA in EDF v. Ruckleshaus (D.C. Circuit 1971), waarin EDF om herziening vroeg van het besluit om de registratie van DDT niet in te trekken en het gebruik ervan tijdens de intrekkingshoorzittingen niet stop te zetten. In de loop van deze zaak versterkte EDF zijn argumenten zodanig dat de EPA ingrijpende maatregelen tegen DDT moest nemen. De rechter en twee collega's gelastten William Ruckleshaus (directeur van de EPA) om onmiddellijk een einde te maken aan alle toepassingen van DDT. Hoewel Ruckleshaus hier aanvankelijk gehoor aan gaf, weigerde hij na een herziening van zestig dagen de registraties op te schorten. In plaats daarvan zou de EPA op verzoek van het Amerikaanse Hof van Beroep hoorzittingen houden om te bepalen of DDT een gevaar voor de volksgezondheid vormde. Na de eerste hoorzittingen erkende Ruckelshaus dat het bewijs dat DDT kankerverwekkend was bij proefdieren niet aantoonde dat DDT een gevaar vormde voor de mens. Bovendien was hij van mening dat “een snel en totaal verbod op DDT boeren zou dwingen hun toevlucht te nemen tot zeer giftige alternatieven”.[Q3] Niettemin verbood Ruckleshaus in juni 1972, na nog

een langdurige hoorzitting, het resterende gebruik van DDT op gewassen. Hij stond het gebruik ervan echter wel toe in gevallen van urgente volksgezondheid, zoals noodquarantaine. Ook stond hij de productie voor de export toe. Tegelijkertijd schortte de EPA het gebruik van dieldrin grotendeels op, maar het duurde meer dan twee jaar voordat het agentschap een verbod op de productie van dieldrin en aldrin aankondigde.[Q4]

Er was meer dan tien jaar verstreken sinds Rachel Carson de Amerikanen had gewezen op de risico's van synthetische insecticiden voor het milieu en de gezondheid.

De meeste, zo niet alle, wetgevende inspanningen in de jaren voorafgaand aan het verbod op DDT, dieldrin en aldrin waren gericht op de per chloorhoudende koolwaterstoffen. Het uitgebreide toxicologische onderzoek naar organofosfaten, de grote bezorgdheid van Carson over de gevolgen voor dieren in het wild en de mens, en de uitgebreide getuigenissen tijdens hoorzittingen op federaal niveau deden natuurlijk verwachten dat deze zeer giftige chemicaliën aan een vergelijkbaar wettelijk onderzoek zouden worden onderworpen. Maar dat onderzoek werd uitgesteld.

Op 14 oktober 1964 presenteerde DuBois, die een verband had gelegd tussen organofosfaten en cholinesteraseremming, tijdens een symposium over milieugezondheidsrisico's op de 148e bijeenkomst van de American Chemical Society zijn theorie dat mensen waarschijnlijk een resistentie tegen toxiciteit hadden ontwikkeld door langdurige lage consumptie van organofosfaatinsecticiden. **[190]** DuBois redeneerde dat, aangezien honden en ratten al na tien dagen

blootstelling resistentie tegen organofosfaten ontwikkelden, mensen die regelmatig aan dergelijke chemicaliën worden blootgesteld, ook resistentie zouden kunnen ontwikkelen. Experimenteel ontdekte DuBois dat wanneer het acetylcholinegehalte gedurende een aantal dagen werd verhoogd, cellen die normaal gesproken door acetylcholine worden gestimuleerd, enigszins resistent werden tegen de effecten ervan. Hij concludeerde: “Deze resistentie verklaart waarom personen die beroepsmatig herhaaldelijk worden blootgesteld aan organofosfaten vaak geen vergiftigingsverschijnselen vertonen, hoewel hun vermogen om acetylcholine te ontgiften is aangetast.”[Q5] Na verloop van tijd zou DuBois van mening veranderen.

Vijf jaar later waarschuwde hij dat vergiftiging door pesticiden wijdverbreid was in de Verenigde Staten en vaker voorkwam in stedelijke en voorstedelijke gebieden waar mensen veel waarde hechtten aan perfect onderhouden gazons. Hij stelde dat zuinigheid en federale regelgeving boeren dwongen het gebruik van pesticiden tot een minimum te beperken. Volgens DuBois konden tal van milde symptomen, waaronder wazig zien, zweten, overmatig tranende ogen, overmatige speekselvloed, diarree en een beklemmend gevoel op de borst, allemaal tekenen zijn van vergiftiging door pesticiden (een dergelijke uitspraak sloot aan bij de zorgen van Kallet en Schlink over chronische loodvergiftiging vijfendertig jaar eerder en bij de bezorgdheid van Morton Bis? kind over DDT). Hij herhaalde eerdere waarschuwingen over het effect van pesticiden op de werkzaamheid van geneesmiddelen en voegde gewichtsverlies toe aan de lijst van

risicofactoren (door gewichtsverlies kunnen pesticiden uit opgeslagen vet in de bloedbaan terechtkomen). DuBois identificeerde gechloreerde koolwaterstoffen als de oorzaak van deze problemen, maar hij wees ook op het aanzienlijke risico van directe blootstelling aan organofosfaten.[Q6]

Nadat de EPA eind 1971 het gebruik van DDT in huis en op gazons, bomen en in tuinen had verboden, waarschuwde DuBois dat vervangingsmiddelen zoals parathion het aantal vergiftigingen zouden kunnen doen toenemen. DuBois was van mening dat het verbod een verschuiving weerspiegelde in de prioriteiten, van medische bedreigingen voor de mens naar bezorgdheid over chemische stoffen in het milieu. Hij vreesde dat artsen steeds vaker te maken zouden krijgen met de behandeling van vergiftigingen door pesticiden in stedelijke gemeenschappen.[Q7] Hij was vooral bezorgd dat parathion of een ander zeer giftig organofosfaat DDT zou vervangen, en hij constateerde een opvallende toename van het aantal gevallen van vergiftiging door dergelijke chemicaliën. **[191]** Wat de toxiciteit voor de mens betreft, was DuBois van mening dat DDT de veiligere keuze was. Hij merkte op dat er een “opmerkelijk klein” aantal gevallen van acute DDT-vergiftiging bij mensen was geweest en dat het grootste risico een milde (en omkeerbare) leverschade was.[Q8]

Net als veel andere wetenschappers had DuBois moeite om de gegevens uit studies naar wilde dieren in overeenstemming te brengen met zijn eigen onderzoek naar de effecten op de gezondheid van de mens. Zijn onderzoek naar cholinesteraseremming en organofosfaatinsecticiden wees erop dat parathion en andere chemicaliën in deze klasse zeer gif-

tig waren voor mensen. Het vervangen van DDT (met minimale acute toxiciteit voor zoogdieren en onzekere chronische toxiciteit voor mensen) door een bekend gevaar als parathion had geen zin, ondanks het toenemende bewijs van chronische effecten van DDT op wilde dieren. De fabrikanten van DDT voerden een soortgelijk argument aan ter verdediging van hun product. Ook zij redeneerden dat DDT zou moeten worden vervangen door zeer giftige chemicaliën zoals parathion, waardoor de risico's voor de consument zouden toenemen. Ruckleshaus wees op de gevaren van parathion en andere organofosfaten: "Het gebruik van organofosfaten heeft in het verleden geleid tot sterfgevallen onder gebruikers. . . . Een onderzoek dat werd uitgevoerd nadat organofosfaten in Texas chlorogehalte koolwaterstoffen begonnen te vervangen, wijst op een aanzienlijke toename van het aantal vergiftigingen."[Q9] Maar de waarschuwingen van DuBois werden genegeerd. Zijn dood aan longkanker in 1973 op de relatief jonge leeftijd van vijfenvijftig betekende het einde van de rijke geschiedenis van het Tox Lab aan de Universiteit van Chicago, maar zijn nalatenschap werd voortgezet aan tal van universiteiten in Noord-Amerika dankzij de inspanningen van de vele toxicologen die hun opleiding en training in Chicago hadden genoten. Ondanks de bezorgdheid van DuBois – voor gezondheid – werd wetgeving gericht op de milieueffecten van pesticiden.

Te midden van voortdurende discussies over DDT, verschillende prominente rechtszaken over pesticiden en bijna twee jaar van hoorzittingen over tekortkomingen in de FIFRA, nam het Congres de Federal Environmental Pesticide Con-

trol Act (FEPCA) van 1972 aan.[Q10] Het wetsvoorstel dat leidde tot de FEPCA was het resultaat van een politiek compromis van de regering-Nixon en werd bekritiseerd door zowel boeren als milieuactivisten.[Q11] Zoals we hebben gezien, vereiste de FIFRA registratie zodra een pesticide effectief en veilig was bevonden bij gebruik volgens de voorschriften. John Wargo merkte op dat de FEPCA, in tegenstelling tot de FIFRA, fabrikanten verplichtte om "aan te tonen dat een pesticide zijn 'beoogde functie' zou vervullen en 'bij gebruik in overeenstemming met algemeen aanvaarde praktijken' geen 'onredelijke nadelige effecten op het milieu' zou veroorzaken".[Q12] **[192]** "Onredelijke nadelige effecten op het milieu" had betrekking op zowel de mens als het milieu en hield rekening met de economische, sociale en milieukosten en -baten van het gebruik van een pesticide. Aangezien het Congres had nagelaten om belangrijke termen als "risico", 'kosten' en "baten" te definiëren, bracht de FEPCA de EPA in een precaire regelgevende positie.

De wet van 1972 stelde wel twee categorieën voor pesticiden vast: algemeen gebruik en beperkt gebruik. Pesticiden voor algemeen gebruik zouden waarschijnlijk geen nadelige effecten hebben; beperkt gebruik gold voor de gevaarlijkere pesticiden die "onredelijke nadelige effecten" konden veroorzaken, zelfs als ze volgens de instructies op het etiket werden gebruikt. Volgens de FEPCA mochten pesticiden voor beperkt gebruik alleen worden gebruikt "onder direct toezicht van een gecertificeerde toepasser".

De wet stond echter delegatie toe aan elke bekwame persoon onder toezicht van een gecertificeerde toepasser. War-

go merkte op: “De gezondheid en veiligheid van het publiek hangt dus af van de vraag of de toepasser, al dan niet opgeleid, zich houdt aan de speciale voorzorgsmaatregelen die voor de beperkte verbinding zijn vastgesteld.”[Q13] Producenten van landbouwchemicaliën steunden de nieuwe wetgeving omdat zij instemden met de bepaling inzake gecertificeerde toepassers, die op een beperkt aantal chemische stoffen van toepassing was. Door sommige pesticiden aan te merken als beperkt, werd de regelgevingsdruk op de meeste andere chemicaliën verlicht. Een wijziging uit 1975 versoepelde de beperkingen nog verder door de EPA te verbieden “de kennis van een gebruiker over het potentieel van een pesticide om de gezondheid of het milieu te schaden” te testen.[Q14]

FIFRA gaf de bevoegdheid om de registratie van een pesticide op te schorten of in te trekken als het een “onmiddellijk gevaar voor het publiek” vormde, zonder nadere toelichting op de precieze betekenis van deze uitdrukking. De FEPCA definieerde “onmiddellijk gevaar” echter als “een situatie die bestaat wanneer het voortgezette gebruik van een pesticide gedurende de tijd die nodig is voor de intrekkingsprocedure waarschijnlijk onredelijke nadelige gevolgen voor het milieu zou hebben of een onredelijk gevaar zou inhouden voor het voortbestaan van een door de minister van Binnenlandse Zaken als bedreigd aangemerkte soort”.[Q15] Met de goedkeuring van de FEPCA werd het de verantwoordelijkheid van de EPA om bijna zestigduizend chemische stoffen opnieuw te registreren. Wanneer de EPA vaststelde dat een pesticide een nadelig effect had op het milieu, stuurde zij de

fabrikanten een kennisgeving van intrekking, maar deze kennisgevingen gaven alleen aan dat de EPA een onderzoek had ingesteld naar alle beschikbare gegevens over de toxicologische en ecologische effecten van de chemische stof. **[193]** Gezien de slechte kwaliteit van de gegevens die door de USDA in het kader van de FIFRA waren verzameld, konden dergelijke onderzoeken jaren duren, gedurende welke tijd de fabrikanten de chemische stof bleven produceren en distribueren.

Zelfs nadat een verbinding was opgeschort of geannuleerd, stond de EPA doorgaans het gebruik van de bestaande voorraden toe zonder terugroeping. FIFRA bevatte een vrijwaringsclausule die de EPA verplichtte “alle teruggeroepen producten aan te kopen, in te zamelen en te vernietigen”. Aangezien de meeste pesticiden door de USDA waren geregistreerd op grond van de bepalingen van FIFRA, bleek het voor de EPA een uitdaging om hoogwaardig bewijs te verkrijgen over de toxiciteit en het lot van pesticiden voor herregistratie-beslissingen en voor beslissingen om pesticiden in te delen voor algemeen of beperkt gebruik. De meeste gegevens die de USDA in het kader van FIFRA verzamelde, hadden betrekking op de doeltreffendheid en efficiëntie van chemische stoffen bij de bestrijding van ongedierte, en niet op de toxiciteit en het lot in het milieu. Bovendien waren veel van de gegevens meer dan tien jaar oud. Wargo merkte op: “De rol van de EPA was dan ook het beheer van het wetenschappelijke proces, het beoordelen van het potentieel voor onredelijke gevaren en vervolgens het aanpassen van de bestaande gebruiksrechten.”[Q16]

Zoals hierboven vermeld, werd de FEPCA gesteund door de industrie, vooral omdat een van de bepalingen betrekking had op schadevergoeding, namelijk de vergoeding van fabrikanten voor voorraden pesticiden die werden geannuleerd of opgeschort. Chemische bedrijven beschouwden schadevergoeding als een vorm van verzekering die voor hen noodzakelijk was om te kunnen investeren in onderzoek en ontwikkeling van nieuwe pesticiden, een potentieel kostbare onderneming. Sommige milieuactivisten gingen schadevergoeding echter zien als een belemmering voor federale opschorting of intrekking, aangezien het Office of Pesticide Programs binnen de EPA de kosten van de schadevergoeding zou dragen. Zoals Wargo heeft aangetoond, heeft de EPA tussen 1972 en 1988 schadevergoeding betaald aan fabrikanten van verschillende herbiciden en insecticiden, waarbij meer dan zestig miljoen dollar is uitgegeven.[Q17]

In 1988 herzag het Congres de schadevergoedingsclausule en beëindigde het de financiële bescherming voor fabrikanten, maar bleef het boeren en gebruikers beschermen die schadevergoeding konden krijgen uit het reguliere federale Judgmen Fund, zoals voorgeschreven door het ministerie van Financiën in plaats van het Office of Pesticide Programs van de EPA. Ondanks de uitdagingen die de indeling van pesticiden voor algemeen of beperkt gebruik, herregistratie en schadevergoeding met zich meebrachten, vormde de FEPCA vanaf 1972 de leidraad voor de regelgeving inzake pesticiden. Belangrijk is dat FEPCA als onderdeel van de federale wetgeving de bescherming van het milieu en de menselijke gezondheid tegen de schadelijke effecten van pestici-

den heeft vastgelegd.[Q18]

De EPA werd kort na de goedkeuring door het Congres gedwongen om FEPCA toe te passen. De EDF startte de juridische procedure in 1968 (vóór de FEPCA) door de FDA te verzoeken alle toleranties voor twee nauw verwante gechloreerde koolwaterstoffen – aldrin en dieldrin – in voedingsmiddelen tot nul te verlagen op basis van bewijs uit een onderzoek van Shell Chemical Company waaruit bleek dat de verbindingen kanker veroorzaakten bij muizen. De dag nadat de EPA haar deuren opende, verzocht de EDF haar alle toepassingen van aldrin en dieldrin op te schorten en in te trekken. Ruckelshaus, de directeur van de EPA, gaf hieraan gevolg door een kennisgeving te publiceren waarin hij zijn voornemen bekendmaakte om alle registraties van de twee pesticiden in te trekken. De bedrijven die de registraties voor aldrin en dieldrin in hun bezit hadden, eisten een herziening door de National Academy of Science (NAS), waartoe zij op grond van de FIFRA gerechtigd waren. Na bijna twee jaar kwam het NAS tot de conclusie dat de pesticiden geen gevaar voor de volksgezondheid leken te vormen, zelfs niet bij gebruik als insecticide voor maïs. EDF verzocht vervolgens de EPA via het D.C. Circuit Court in 1972 het gebruik van aldrin en dieldrin op te schorten. De hoorzittingen over de intrekking van de twee pesticiden begonnen in augustus 1973, na de goedkeuring van de FEPCA. De nieuwe EPA-directeur, Russell Train, bekeek de getuigenverklaringen die in twaalf maanden waren verzameld (meer dan 35.000 pagina's). Train concludeerde dat aldrin en dieldrin een “onmiddellijk gevaar voor mens en milieu” vormden.

Na een versnelde hoorzitting over de opschorting adviseerde een rechter alle toepassingen op te schorten. Train stemde in met het voorstel, maar Shell Chemical Company ging in beroep en in april 1975 bekrachtigde het Hof van Beroep van het District Columbia de uitspraak.[Q19] De intrekking van aldrin en dieldrin vond plaats tussen 1968 en 1975, wat betekende dat het proces begon onder de regels van FIFRA en werd afgerond onder FEPCA. Net als bij de intrekking van DDT bleek de intrekking van aldrin en dieldrin een moeizaam en moeilijk proces van verzoeken aan de FDA en vervolgens aan de EPA, beroepen van chemische bedrijven, voorgestelde uitspraken, aanvullende beroepen en uiteindelijk een oplossing. In 1975 had de EPA de registraties van verschillende persistente gechloreerde koolwaterstoffen die de grootste bedreiging voor het milieu vormden, ingetrokken. Ondertussen bleven veel andere pesticiden op de markt, waaronder de zeer giftige organofosfaten. En chemici streven ernaar om synthetische vormen van natuurlijk voorkomende insecticiden te ontwikkelen.

[195] Door het verbod op DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen, samen met enkele organofosfaten, in het begin van de jaren zeventig, hadden economische entomologen, boeren en volksgezondheidsfunctionarissen aanzienlijk minder chemische middelen tot hun beschikking voor de bestrijding van insecten. Herinner u uit hoofdstuk 1 de bespreking van de insecticiden die beschikbaar waren vóór de ontwikkeling en verspreiding van DDT en andere synthetische insecticiden. Vóór DDT en vóór zware metaalhoudende insecticiden zoals loodarsenaat was er pyrethrum. Pyrethrum

was een krachtig natuurlijk insecticide, maar de productie op het niveau dat nodig was om insecten op gewassen te bestrijden, bleek problematisch. In de jaren veertig waren chemici vastbesloten om synthetische analogen van pyrethrum te ontwikkelen. De eerste daarvan, allethrin, zag in 1949 het levenslicht. Samen met zijn alcoholische component en andere vormen diende allethrin als een belangrijk alternatief voor de natuurlijke vorm van pyrethrum, wanneer die niet beschikbaar was.[Q20] Maar zoals we hebben gezien, kwamen DDT, andere gechloreerde koolwaterstoffen en organofosfaten op de markt en domineerden ze al snel de insectenbestrijdingscampagnes in de landbouw en de volksgezondheid aan het eind van de jaren veertig en in de jaren vijftig, waardoor het eerste synthetische pyrethroïde slechts zeer beperkt bruikbaar was. John E. Casida, chemicus aan de Universiteit van Californië in Berkeley, vatte het belangrijke nadeel van allethrin ten opzichte van DDT voor Amerikaanse consumenten als volgt samen: “Allethrin, de eerste synthetische pyrethroïde, was nuttig voor ongedierte in huis als je een meerstaps synthese accepteerde, terwijl DDT bijna alle ongedierte bestreed en in één of twee stappen kon worden gemaakt tegen slechts een fractie van de kosten. Geen wonder dat er miljarden kilo's gechloreerde koolwaterstoffen, waaronder DDT, werden gebruikt!”[Q21]

In 1966 werd een belangrijke stap voorwaarts gezet in de synthese van pyrethroïde-achtige verbindingen dankzij de inspanningen van Michael Elliott en een groep organische chemici van het Rothamsted Experimental Station in Harpenden, Engeland. Elliott slaagde erin de eerste verbindin-

gen te produceren met eigenschappen die superieur waren aan die van de natuurlijke ester, wat duidde op het potentieel als praktische insecticiden. De meest waardevolle eigenschap van bioresmethrin was dat het een grote insecticide werking combineerde met een zeer lage toxiciteit voor zoogdieren, wat leidde tot de commerciële productie van resmethrin en bioresmethrin.

Tabel 2
Toxiciteit van parathion en bioresmethrin voor huisvliegen en ratten

	LD50 (mg/kg) voor	
	Huisvliegen (topische toepassing)	Ratten (orale toediening)
Parathion 1	1	5
Bioresmethrin	0,25	8.000

Bron: Michael Elliott, "The Relationship between the Structure and the Activity of Pyrethroids," Bulletin of the World Health Organization 44 (1970): 315.

[196] In 1970 presenteerde Elliott zijn bevindingen over het aanzienlijke potentieel van nieuwe synthetische pyrethroïden op de Internationale Conferentie over Alternatieve Insecticiden voor Vectorbestrijding, gezamenlijk gesponsord door Emory University, CDC en WHO, een conferentie die zich voornamelijk richtte op zogenaamde anticholinesterase-insecticiden, dat wil zeggen organofosfaten en carbamaten, hoewel ook pyrethroïden en gechloreerde koolwater-

stoffen aandacht kregen. Om het potentieel van synthetische pyrethroïden aan te tonen, vergeleek Elliott de toxiciteit van bioresmethrin en parathion (in 1970 nog steeds veel gebruikt) (zie **tabel 2**). Elliott interpreteerde de tabel en merkte op dat bioresmethrin giftiger was voor huisvliegen dan parathion, maar veel minder giftig voor ratten. Wat zowel economische entomologen als toxicologen een verbluffende ontdekking moet zijn geweest, was dat bioresmethrin vier keer zo giftig was voor huisvliegen (het doelorganisme) als parathion en meer dan drie ordes van grootte minder giftig voor ratten! Parathion werd algemeen beschouwd als een van de giftigste chemicaliën die de mensheid kent, en de giftigheid ervan gold evenzeer voor zoogdieren en vogels als voor insecten. Terzijde merkte Elliott op dat synthetische pyrethroïden "niet persistent" waren, wat hen onderscheidde van gechloreerde koolwaterstoffen. Economische entomologen beschouwden de snelle afbraak echter als een vloek. Allethrin, bioallethrin, resmethrin, bioresmethrin en andere stoffen waren allemaal onstabiel in lucht en licht, een eigenschap die het nut van deze verbindingen in het veld aanzienlijk beperkte, met name tegen plagen van landbouwgewassen, ondanks de duidelijke voordelen van deze chemicaliën (werkzaamheid tegen veel insectensoorten, snelle werking en lage toxiciteit voor zoogdieren). Elliott en de onderzoekers van het Rothamsted Experimental Station probeerden esters te synthetiseren die tien keer zo stabiel waren in licht. dan eerdere pyrethroïden, terwijl de sterke werking tegen insecten en de lage toxiciteit voor zoogdieren behouden bleven.[Q22]

In 1972 ontdekten Elliott en zijn collega's een “uitzonderlijk waardevolle combinatie” van esters en alcoholische componenten. Ze noemden de nieuwe verbinding permethrin. Het was actiever tegen veel insecten dan op basis van de componenten was voorspeld. Bovendien was permethrin stabieler in lucht en licht dan andere krachtige pyrethroïden en had het een lagere toxiciteit voor zoogdieren dan andere esters die uit hetzelfde zuur waren gemaakt. Elliott concludeerde later dat permethrin “stabiel genoeg was om insecten in het veld even efficiënt te bestrijden als gevestigde organofosfaten, carbamaten en organochloorverbin[dingen, waarvan het de meeste in potentie overtrof”. Q23

Elliott vergeleek permethrin met de belangrijkste gechloreerde koolwaterstoffen, organofosfaten en carbamaten die de meest populaire insecticiden waren. Met 0,7 µg/g was de LD_{50} van permethrin voor insecten lager dan die van alle andere insecticiden. Parathion had met 1 µg/g de op één na laagste LD_{50} voor insecten. De LD_{50} van parathion voor ratten was 11 mg/kg! Daarentegen bedroeg de LD_{50} voor ratten voor permethrin meer dan 1000 mg/kg. Van de tientallen insecticiden die Elliott in de tabel opnam, had alleen malathion een hogere LD_{50} voor ratten (1400 mg/kg). Niettemin onderscheidde permethrin zich van alle andere insecticiden op basis van nog een andere maatstaf: de verhouding tussen de LD_{50} voor ratten en die voor insecten, die een indicatie gaf van de relatieve effectiviteit en veiligheid van een insecticide.[Q24]

Met een dergelijke hoge toxiciteit voor insecten en een der-

gelijke lage toxiciteit voor zoogdieren hadden permethrin en andere synthetische pyrethroïden een groot potentieel als insecticiden voor de landbouw. Laboratorium- en veldproeven toonden aan dat permethrin effectief insecten van verschillende orden kon bestrijden, waaronder motten, muggen, vliegen en mieren. Naast het grote potentieel voor gebruik in de landbouw, bleek permethrin ook een breed spectrum aan werking te hebben tegen parasieten bij dieren. Onderzoekers ontdekten dat het nieuwe insecticide 100 procent van de kakkerlakken (*Blatella germanica*) doodde in een periode van twaalf maanden, wanneer het in een hoeveelheid van 300 mg/m^2 op multiplex werd aangebracht. Permethrin bleek ook veelbelovend voor de bestrijding van ongedierte in melkveestallen, zoals blijkt uit de volgende verklaring: "Voorlopige resultaten wijzen erop dat bij handmatige toepassing op het gehele lichaamsoppervlak van melkgevende melkvee, in een hoeveelheid die nodig is voor een adequate vliegenbestrijding, residuen van permethrin in melk waarschijnlijk geen probleem vormen."[Q25] Bedenk dat de USDA al in 1949 officieel afraadde om DDT op vergelijkbare wijze te gebruiken. Net als bij andere insecticiden en pesticiden na het verbod op DDT in 1980, ontwikkelden insecten resistentie tegen pyrethroïden, vooral in gevallen waarin andere insecticiden intensief waren gebruikt. Na een waarschuwing voor de ontwikkeling van resistentie als gevolg van overmatig gebruik, sloot Elliott zijn beoordeling van de toxiciteit en het potentieel van pyrethroïden optimistisch af: "Onder gunstige omstandigheden zouden synthetische pyrethroïden in de toekomst echter moeten helpen om meer insectenplagen te bestrijden met minder gevaar voor mens en milieu dan

eerdere, veelgebruikte pesticiden."Q[26]

De belofte van synthetische pyrethroïden bleef zich aftekenen toen de insecticiden in de jaren zeventig werden ontwikkeld voor gebruik in de landbouw en huishoudens. De toxicologische profielen van de chemicaliën leken nog steeds vrij gunstig, vooral in vergelijking met gechloreerde koolwaterstoffen en organofosfaten. Eerste beoordelingen van de toxiciteit voor zoogdieren werden bevestigd door latere studies. De toxiciteit voor vogels leek ook vrij laag, maar de toxiciteit voor vissen was opvallend hoog (de gevoeligheid varieerde van delen per miljard). Toxicologen adviseerden voorzichtigheid om verontreiniging van meren en rivieren en commerciële visserijen te voorkomen. Naast vissen waren ook honingbijen zeer gevoelige niet-doelorganismen. Ook nuttige waterinsecten en schaaldieren waren potentieel kwetsbaar voor pyrethroïden.

Net als bij andere organische insecticiden vormde resistentie een potentieel probleem. Organofosfaten en carbamaten leken geen kruisresistentie tegen pyrethroïden te veroorzaken, maar huisvliegen op Deense boerderijen vertoonden aanzienlijke kruisresistentie tegen pyrethroïden nadat ze resistentie tegen DDT hadden ontwikkeld. Kruisresistentie tussen pyrethroïden was potentieel ernstig. Selectie met bioresmethrin van een pyrethroïde-resistente veldstam resulteerde in een resistentiefactor van 1400-voudig. Dezelfde stam vertoonde een resistentiefactor van 60.000-voudig voor decamethrin, ondanks dat deze niet eerder was blootgesteld.[Q27]

In 1978 evalueerde Michael Elliott de stand van zaken op het gebied van de ontwikkeling van insecticiden. Hij stelde

dat conventionele insecticiden noodzakelijk waren om de voedselvoorziening en andere landbouwgewassen te beschermen en ziekten te bestrijden. De enige twee natuurlijke insecticiden met een significante gebruiksgeschiedenis waren pyrethrum en nicotine, afkomstig van de bladeren van planten uit de nachtschadefamilie (*Solanaceae*). Elliott merkte op dat nicotine nog steeds in verrassend grote hoeveelheden werd gebruikt. Zijn verbazing kwam wellicht voort uit de variabele toxiciteit van het insecticide voor insecten. **[199]** Nicotine was bijvoorbeeld veel giftiger voor zijderupsen dan voor huisvliegen. Het is waarschijnlijker dat het voortdurende gebruik van nicotine Elliott verbaasde omdat het "een van de snelst werkende en dodelijkste gifstoffen was die de mensheid kende".[Q28] Ondanks pogingen om chemische analogen voor nicotine te vinden, bleek geen enkele minder giftig voor de mens. Niettemin zetten landbouwchemici hun inspanningen voort om synthetische nicotine-analogen te ontwikkelen. Rotenone, een ander natuurlijk voorkomend bestrijdingsmiddel dat wordt gewonnen uit de wortels en stengels van verschillende tropische planten, had daarentegen een lage toxiciteit voor zoogdieren, maar was net als nicotine veel giftiger voor bepaalde insecten, bijvoorbeeld de mosterdkever, dan voor huisvliegen of honingbijen. En net als nicotine waren er geen bruikbare chemische analogen gesynthetiseerd. Mammein (gewonnen uit de zaden van *Mammea americana*) was een ander natuurlijk insecticide, maar er kwamen geen synthetische analogen op de markt. Elliott bekeek en verwierp andere natuurlijke insecticiden voordat hij zich op synthetische insecticiden richtte.[Q29]

Na een kort overzicht van de geschiedenis van de introductie van DDT en de gechloreerde koolwaterstoffen, evenals van de organofosfaten en de carbamaten, merkte Elliott op dat er geen andere belangrijke groepen insecticiden waren ontwikkeld. Vervolgens ging hij in op de synthetische pyrethroïden en hoe hij en zijn collega's in Rothamsted deze nieuwe klasse insecticiden hadden ontwikkeld. Net als in zijn andere artikelen merkte Elliott op dat de synthetische pyrethroïden tot de meest giftige insecticiden behoorden, terwijl ze opmerkelijk weinig risico vormden voor zoogdieren. Om dit punt te illustreren, somde hij een reeks insecticiden en andere gifstoffen op in volgorde van de mediane effectieve doses voor zoogdieren en insecten. Net als andere, vergelijkbare grafieken ondersteunde deze grafiek het fundamentele argument van Elliott, maar hij breidde de implicatie ervan uit: “Pyrethroïden vormen dus een brede klasse van lipofiele insecticiden die een aanvulling kunnen vormen op de meer polaire organofosfaten en carbamaten en die de organochloorverbindingen voor bepaalde toepassingen kunnen vervangen.”[Q30]

Om de lage toxiciteit van pyrethroïden voor zoogdieren te onderstrepen, breidde Elliott de eerder in het artikel gepresenteerde tabel uit, die de toxiciteit voor insecten en zoogdieren liet zien. Net als in andere analyses bleken pyrethroïden tot de minst toxische insecticiden voor zoogdieren en tot de meest toxische voor insecten te behoren. De aanbevolen doseringen voor pyrethroïden waren ook veel lager dan die voor organochloorverbindingen, organofosfaten en carbamaten. Door de lage doseringen zouden pyrethroïden

minder milieuverontreiniging veroorzaken dan organochloorverbindingen, zelfs als pyrethroïden even persistent zouden zijn als organochloorverbindingen. **[200]** Maar de niet-vluchtige pyrethroïden werden snel afgebroken in de bodem, waardoor de kans dat er noemenswaardige residuen zouden ophopen, kleiner werd.[Q31] Tot slot benadrukte Elliott de belangrijkste overeenkomst tussen organofosfaten, carbamaten en pyrethroïden: "Het grootste aantal praktische verbindingen is ontwikkeld in de klassen waar de groepen die aan een centrale functie zijn gekoppeld, sterk kunnen variëren, waardoor een reeks diverse, maar verwante verbindingen ontstaat. De organofosfaten, carbamaten en pyrethroïden behoren allemaal tot dit type. De actievere en stabielere pyrethroïden hebben het scala aan bruikbare insecticiden uitgebreid."[Q32] Ondanks deze optimistische uitspraken over de synthetische pyrethroïden, hadden boeren door het verbod op gechloreerde koolwaterstoffen zoals DDT, dieldrin en aldrin slechts beperkte mogelijkheden voor ongediertebestrijding.In Silent Spring adviseerde Carson een verstandig gebruik van insecticiden en het onderzoeken van alternatieve methoden, zoals biologische bestrijding. In hoeverre hebben boeren gehoor gegeven aan Carsons advies? Hoe heeft regelgeving het gebruikspatroon beïnvloed na het verbod op DDT en organochloorverbindingen? Dergelijke vragen brengen ons terug bij een van de belangrijkste thema's van dit boek: namelijk dat Amerikanen gedurende de twintigste eeuw insectenbestrijding eisten om de landbouwproductiviteit te verhogen en zich te beschermen tegen door insecten overgedragen ziekten. Het gebruik van insecticiden in de Verenigde Staten kan tussen 1966 en 2002 met tussenpozen

van vijf jaar worden gevolgd, en patronen in het gebruik van insecticiden kunnen een gedeeltelijk antwoord geven op deze vragen.

In 1966 waren twaalf van de meest gebruikte insecticiden (alleen op basis van het gewicht van de werkzame stoffen) organochloorverbindingen. Boeren gebruikten meer dan 75 miljoen pond toxafeen, DDT en aldrin, de drie populairste insecticiden. Het grootste deel van de bijna 35 miljoen pond toxafeen werd gebruikt op katoen. Boeren gebruikten ook bijna 30 miljoen pond van de vijf populairste cholinesteraseremmers: een carbamaat (carbaryl) en vier organofosfaatinsecticiden (ethylparathion, methylparathion, diazinon en malathion). Sommige boeren gebruikten paraffineolie als alternatief voor andere chemische insecticiden. Olie doodde insecten door ze ter plaatse te verstikken. Zoals we hebben gezien, was ethylparathion of parathion een van de giftigste chemicaliën die bekend waren, en de giftigheid van methylparathion is vergelijkbaar. Boeren gebruikten meer dan 8 miljoen pond van beide insecticiden. **[201]** De toxiciteit van het carbamaatinsecticide carbaryl (ook bekend als Sevin) voor mensen en andere dieren, waaronder vogels, was zeer laag, zelfs niet-toxisch, maar niet-doelwitinsecten waren zeer gevoelig. Door 12 miljoen pond carbaryl te gebruiken, hebben boeren mogelijk landarbeiders en wilde dieren beschermd. Diazinon had een toxiciteitsclassificatie van klasse II (matig giftig) of klasse III (licht giftig), maar was zeer giftig voor vogels, vissen, waterorganismen en niet-doelinsecten, met name bijen. In tegenstelling tot de meeste organofosfaatinsecticiden was malathion slechts licht giftig voor

mensen en dieren in het wild. Ondanks de waarschuwing van Rachel Carson in *Silent Spring* en de hoorzittingen naar aanleiding van de aanbevelingen van de PSAC, steeg het gebruik van pesticiden in 1966 tot nieuwe hoogten. Chloorhoudende koolwaterstoffen leken andere insecticiden te verdringen, maar de miljoenen ponden zeer giftige organofosfaatinsecticiden vormden een aanzienlijk risico voor landarbeiders en dieren in het wild.

In 1971, toen de regelgeving langzaam op gang kwam, begon het gebruik van organochloorverbindingen af te nemen. Het gebruik van DDT in de landbouw was bijvoorbeeld gedaald tot 14,3 miljoen pond, grotendeels als gevolg van een afname van het gebruik in de katoenteelt, een daling die gedeeltelijk werd gecompenseerd door een toename van het gebruik van andere insecticiden.[Q33] Ook het gebruik van aldrin was gedaald tot minder dan 8 miljoen pond. Het gebruik van toxafeen was echter gestegen tot een nieuw record van 37,5 miljoen pond. In totaal gebruikten boeren dus iets minder dan 60 miljoen pond van deze insecticiden, tegen 75 miljoen vijf jaar eerder. Ondertussen was het gebruik van organofosfaatinsecticiden gestegen. Methylparathion voerde deze groep aan met 27,5 miljoen pond (meer dan drie keer zoveel als in 1966). Het gebruik van het aanzienlijk minder giftige carbaryl was ook gestegen tot bijna 18 miljoen pond, maar het gebruik van ethylparathion was met meer dan een miljoen pond gestegen tot ongeveer 9,5 miljoen pond. Met de toepassing van meer dan 4 miljoen pond foraat en disulfoton waren twee zeer giftige organofosfaatinsecticiden met een wraakactie hun intrede gedaan in de landbouwinsecten-

bestrijding, maar het gebruik van malathion was met meer dan 1,5 miljoen pond gedaald tot 3,6 miljoen pond, en ook het gebruik van diazinon was gedaald (met meer dan 2 miljoen pond tot 3,2 miljoen pond). Disulfoton viel op als een veelgebruikt systemisch insecticide; wanneer het op de bodem werd aangebracht, namen de plantenwortels het insecticide op en brachten het naar alle delen van de plant. Het was bijzonder effectief tegen zuigende insecten, zoals bladluizen, sprinkhanen en trips, terwijl roofdieren en bestuivers grotendeels ongedeerd bleven. Dat gezegd hebbende, was disulfoton, dat zich aan de bodem bindt, zeer giftig voor waterorganismen, vissen, vogels en andere dieren in het wild.

[202] Het verbod op DDT en andere organochloorverbindingen trad in 1973 in werking. Na paraffineolie (60 miljoen pond) en de organochloorverbinding toxafeen (34 miljoen pond) waren de andere tien meest gebruikte insecticiden door boeren organofosfaten en carbamaten, met een totale toepassing van meer dan 85 miljoen pond. Toxafeen stond in 1976 bovenaan de lijst van synthetische insecticiden. Boeren gebruikten deze gechloreerde koolwaterstof meestal in mengsels met methylparathion voor de bestrijding van insecten in katoen.[Q34] Hoewel het gebruik van methylparathion en carbaryl/Sevin daalde tot respectievelijk 23 miljoen pond en minder dan 16 miljoen pond, bleef het gebruik van ethylparathion vrij constant op ongeveer 9 miljoen pond. Ondertussen steeg het gebruik van foraat en disulfoton tot bijna 7 miljoen pond elk. Net als aldrin werden beide chemicaliën gebruikt voor maïs, en de stijging compenseerde ruimschoots de daling (met 7 miljoen pond) in het gebruik

van aldrin. Twee nieuwe (en zeer giftige) organofosfaatinsecticiden, EPN (6 miljoen pond) en fonofos (5 miljoen pond), verschenen in de lijst van de tien meest gebruikte insecticiden in de landbouw. Economische entomologen vergeleken EPN met parathion, maar het bleek persistenter te zijn. Boeren gebruikten fonofos, dat ook zeer giftig is, op maïs. Als we de focus verleggen van ponden naar acres werd de daling van het aantal acres dat werd behandeld met aldrin en bufencarb (in totaal meer dan 11 miljoen acres) ruimschoots gecompenseerd door het aantal acres dat werd behandeld met carbofuran, fonofos, phorate en terbofos (meer dan 16 miljoen).[Q35]

In 1982 was het gebruik van organochloorverbindingen zo sterk gedaald dat alleen toxafeen nog in de top tien van insecticiden naar gewicht stond (6,6 miljoen pond). Verschillende factoren verklaren de scherpe daling van het gebruik van toxafeen (van meer dan 34 miljoen pond in 1976 tot minder dan 7 miljoen in 1982). Ten eerste werd het organochloor (meestal in combinatie met methylparathion) minder effectief door de ontwikkeling van resistentie bij insecten. Ten tweede daalde het gebruik van toxafeen als gevolg van de vervanging van toxafeen en methylparathion, die in 1976 doorgaans in een hoeveelheid van 3 tot 9 pond per acre op katoen werden toegepast, door synthetische pyrethroïden (fenvaleraat en permethrin), die in 1982 in een hoeveelheid van een half pond per acre werden toegepast. Ten slotte, en misschien wel het belangrijkste, verbood de EPA in 1982 het gebruik van toxafeen.[Q36] Met uitzondering van paraffineolie (50 miljoen pond) domineerden organofosfaatinsecticiden

de lijst van insecticiden die in hoeveelheden van meer dan 500.000 pond per jaar werden gebruikt. Met dat in gedachten was het gebruik van de meeste bekende insecticiden in de landbouw sinds 1976 gedaald. **[203]** Het gebruik van methylparathion daalde met meer dan 50 procent. Het gebruik van carbaryl en ethylparathion daalde met respectievelijk meer dan 6 miljoen pond en bijna 3 miljoen pond. Net als in voorgaande jaren werd deze daling echter gecompenseerd door een aanzienlijke toename van het gebruik van insecticiden zoals terbufos (een stijging van 6 miljoen pond tot 8,6 miljoen pond) en chloorpyrifos (5,4 miljoen pond). Chloorpyrifos, geregistreerd in 1965, werd in de landbouw op verschillende voedsel- en voedergewassen toegepast, met name op maïs. Het was ook populair voor insectenbestrijding op golfbanen, houtbehandeling (niet-structureel) en tegen volwassen muggen. Na verloop van tijd werd duidelijk dat eenmalige toepassingen van chloorpyrifos bij de meeste buitengebruikstoepassingen risico's vormden voor kleine zoogdieren, vogels, vissen en ongewervelde waterdieren. De risico's voor wilde dieren namen toe bij herhaalde toepassingen.[Q37] Net als veel andere organofosfaatinsecticiden was terbufos uiterst giftig voor vogels, vissen en ongewervelde waterdieren. Boeren gebruikten het als insecticide en nematicide op maïs, suikerbieten en graansorghum. Het gebruik van carbofuran en fonofos bleef tussen 1976 en 1982 vrij constant. In 1982 waren sommige katoenboeren begonnen met het gebruik van twee synthetische pyrethroïden in aanzienlijke hoeveelheden: permethrin (1,5 miljoen pond) en fenvaleraat (iets minder dan 1,3 miljoen pond). Deze voortdurende trends worden geïllustreerd door de gegevens in **tabel 3.**

Het jaar 1989 was een belangrijke mijlpaal. Afgezien van paraffineolie (waarvan het gebruik was gedaald tot 35 miljoen pond), waren organofosfaatinsecticiden goed voor de rest van de insecticiden in de top twintig van meest gebruikte insecticiden in de landbouw (voor een totaal gebruik van meer dan 90 miljoen pond). Organofosfaten vertegenwoordigden op drie na alle insecticiden waarvan in 1989 meer dan 500.000 pond werd gebruikt (in totaal meer dan 100 miljoen pond). Het gebruik van chloorpyrifos en terbufos in de landbouw steeg tot respectievelijk 11,3 miljoen pond en 10,2 miljoen pond. Het gebruik van malathion steeg tot 6,3 miljoen pond, voornamelijk omdat het werd gebruikt in het programma voor de uitroeiing van de katoenbolkever.[Q38] Het gebruik van methylparathion, carbofuran en fonofos daalde daarentegen aanzienlijk. Het gebruik van ethylparathion en foraat bleef vrijwel gelijk aan 1982.

Hoewel 90 miljoen pond krachtige insecticiden een enorme hoeveelheid chemicaliën is, is dit cijfer op verschillende niveaus misleidend. Ten eerste omvat het alleen pesticiden die in 1989 in de Amerikaanse landbouw werden gebruikt in een hoeveelheid van 500.000 pond of meer per jaar. Er werden nog veel andere organofosfaten op grote schaal gebruikt waarvan de schattingen onder de 500.000 pond lagen. **[206]** Ten tweede omvat de berekening alleen de actieve ingrediënten, bijvoorbeeld methylparathion. De meeste insecticiden hebben een soort drager nodig, die niet wordt meegenomen in de berekeningen van het gebruik van pesticiden. Vaak dragen de stoffen die worden gebruikt voor de verspreiding van de actieve ingrediënten bij aan het toxicologische pro-

fiel. Een andere bron van onderschatting is het simpele feit dat slechts een deel van de pesticiden voor de landbouw bestemd is.

Table 3
Top Insecticides, 1966–1982 (1,000 pounds active ingredient/year)

1966			1971		
Toxaphene	OC	34,605	Oil		73,950
DDT	OC	27,004	Toxaphene	OC	37,464
Aldrin	OC	14,761	Methyl parathion	OP	27,563
Carbaryl	CB	12,392	Carbaryl	CB	17,838
Paraffinic oil		11,419	DDT	OC	14,324
Ethyl parathion	OP	8,452	Ethyl parathion	OP	9,481
Methyl parathion	OP	8,002	Aldrin	OC	7,928
Diazinon	OP	5,605	Phorate	OP	4,178
Malathion	OP	5,218	Disulfoton	OP	4,079
TDE	OC	2,896	Bufencarb	CB	3,606
Methoxychlor	OC	2,578	Malathion	OP	3,602
Strobane	OC	2,016	Diazinon	OP	3,167
Ethion	OP	2,007	Methoxychlor	OC	3,012
Disulfoton	OP	1,952	Carbofuran	CB	2,854
Dicrotophos	OP	1,857	Azinphos-methyl	OP	2,654
Heptachlor	OC	1,536	Ethion	OP	2,326
Azinphos-methyl	OP	1,474	Chlordane	OC	1,890
Trichlorfon	OP	1,060	Endrin	OC	1,427
Endosulfan	OC	791	Heptachlor	OC	1,211
Endrin	OC	751	Methomyl	CB	1,077
Dieldrin	OC	724	Endosulfan	OC	882
Lindane	OC	704	Dicrotophos	OP	807
Chlordane	OC	526	Lindane	OC	650
Mexacarbate	CB	502	Trichlorfon	OP	617

Table 3 (*continued*)

1976			1982		
Oil		60,000	Oil		50,000
Toxaphene	OC	34,178	Carbofuran	CB	12,300
Methyl parathion	OP	23,350	Methyl parathion	OP	11,335
Carbaryl	CB	15,829	Carbaryl	CB	9,984
Carbofuran	CB	11,623	Terbufos	OP	8,632
Ethyl parathion	OP	9,268	Toxaphene	OC	6,596
Phorate	OP	6,957	Ethyl parathion	OP	6,384
Disulfoton	OP	6,873	Fonofos	OP	5,486
EPN	OP	6,249	Chlorpyrifos	OP	5,412
Fonofos	OP	5,008	Phorate	OP	5,379
Methoxychlor	OC	4,057	Methomyl	CB	4,253
Malathion	OP	3,936	Ethoprop	OP	2,907
Methomyl	CB	3,417	Malathion	OP	2,521
Azinphos methyl	OP	2,644	Disulfoton	OP	2,443
Ethion	OP	2,639	Azinphos methyl	OP	2,274
Terbufos	OP	2,492	Aldicarb	CB	2,271
Diazinon	OP	2,470	Diazinon	OP	2,114
Chlordane	OC	2,116	Permethrin	SP	1,475
Monocrotophos	OP	1,917	Dimethoate	OP	1,419
Heptachlor	OC	1,667	EPN	OP	1,373
Endosulfan	OC	1,653	Mevinphos	OP	1,277
Ethoprop	OP	1,148	Fenvalerate	SP	1,273
Aldrin	OC	945	Ethion	OP	1,250
Trichlorfon	OP	932	Acephate	OP	1,173
Endrin	OC	866	Endosulfan	OC	977
Fensulfothion	OP	748	Methamidophos	OP	942
Acephate	OP	588	Phosmet	OP	903
Dimethoate	OP	583	Sulprofos	OP	794
Phosmet	OP	523	Monocrotophos	OP	761
			Naled	OP	745
			Oxamyl	CB	667

Net zoals chemische bedrijven chloorhoudende koolwaterstoffen op grote schaal verkochten, brachten zij ook organofosfaten op de markt voor consumenten, die deze nodig hadden ter vervanging van verboden chloorhoudende koolwaterstoffen. Bovendien werd door gemeentelijke volksgezondheidsinstanties op grote schaal gespoten om insecten te bestrijden. Net zoals boeren op zoek waren naar vervangingsmiddelen voor organochloorverbindingen zoals DDT, zagen volksgezondheidsfunctionarissen organofosfaatinsecticiden als oplossing voor het gat dat was ontstaan door het verbod op zoveel chloorhoudende koolwaterstoffen. Het volstaat te zeggen dat 90 miljoen pond een zeer conservatieve schatting was van de hoeveelheid insecticiden die in 1989 werd gebruikt.

Uit de details over de hoeveelheden en toepassingen van insecticiden in de decennia na *Silent Spring* komen verschillende trends naar voren. Ten eerste, toen DDT en andere chloorhoudende koolwaterstoffen aan wettelijke en regelgevende controles werden onderworpen, schakelden boeren over op alternatieven; eerst op een andere chloorhoudende koolwaterstof, toxafeen, maar in toenemende mate op organofosfaten. Ten tweede domineerden organofosfaten in 1976 de markt voor insecticiden voor gebruik in de landbouw. Ten slotte bleef het totale gebruik van insecticiden ondanks het verbod op DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen op een hoog niveau, wat erop wijst dat de meeste boeren insecticiden nog steeds als een belangrijk onderdeel van hun inspanningen om gewassen te produceren beschouwden.

Na vijfentwintig jaar van aanzienlijke variabiliteit in het

type en de hoeveelheid van bepaalde insecticiden tussen 1966 en 1989, kwamen enkele specifieke pesticiden naar voren als de voorkeursmiddelen voor insectenbestrijding in de landbouw. In 1992, 1997 en 2002 stonden *chloorpyrifos, terbufos* en *methylparathion* bovenaan de lijst van meest gebruikte insecticiden in de landbouw. Verschillende carbamaten (carbaryl/Sevin, carbofuran en aldicarb) bleven populair. De vraag bleef hoog ondanks de start van een uitgebreide evaluatie van organofosfaat- en carbamaatinsecticiden door de EPA (zie **tabel 4**).

Ondertussen leek het verband tussen pesticiden en kanker steeds zwakker te worden. In 1988 onderzocht de Council on Scientific Affairs (CSA) van de American Medical Association het verband tussen pesticiden en kanker. **[209]** Na te hebben erkend dat het moeilijk was om een dergelijk verband vast te stellen en dat er problemen waren met diermodellen, concludeerden de auteurs dat acute toxiciteit het belangrijkste gevaar van blootstelling aan pesticiden was en dat geen enkel pesticide kankerverwekkend – voor de mena ! – was gebleken, ondanks bewijs van kankerverwekkendheid bij dieren: “Een groot aantal pesticiden heeft bij dieren en in in-vitrotests aanwijzingen voor genotoxiciteit of carcinogeniteit vertoond, maar geen enkel pesticide – met uitzondering van arseen en vinylchloride (ooit gebruikt als drijfgas in spuitbussen) – is definitief kankerverwekkend voor de mens gebleken. Epidemiologische studies bieden hooguit speculatief bewijs dat pesticiden kankerverwekkend kunnen zijn.”[Q39]

Table 4

Top Insecticides, 1989–2002 (1,000 pounds active ingredient/year)

1989			1992		
Oil		35,000	Oil		51,102
Chlorpyrifos	OP	11,300	Chlorpyrifos	OP	14,765
Terbufos	OP	10,246	Terbufos	OP	8,690
Carbaryl	CB	8,616	Methyl parathion	OP	5,962
Methyl parathion	OP	7,652	Carbofuran	CB	5,101
Carbofuran	CB	7,156	Carbaryl	CB	4,543
Malathion	OP	6,327	Phorate	OP	4,453
Ethyl parathion	OP	6,030	Cryolite	FL	4,053
Phorate	OP	5,329	Aldicarb	CB	4,022
Aldicarb	CB	5,317	Propargite	OS	3,628
Dimethoate	OP	4,250	Acephate	OP	3,390
Fonofos	OP	3,220	Malathion	OP	3,378
Azinphos-methyl	OP	3,000	Fonofos	OP	3,234
Acephate	OP	2,500	Methomyl	OP	2,755
Ethoprop	OP	2,500	Dimethoate	OP	2,619
Methomyl	CB	2,345	Azinphos-methyl	OP	2,549
Disulfoton	OP	2,023	Ethyl parathion	OP	2,318
Diazinon	OP	1,847	Profenofos	OP	2,063
Ethion	OP	1,350	Disulfoton	OP	1,807
Methamidophos	OP	1,259	Endosulfan	OC	1,797
Endosulfan	OC	1,100	Thiodicarb	CB	1,706
Fenvalerate	SP	1,000	Ethoprop	OP	1,450
Phosmet	OP	1,000	Dicofol	OC	1,392
EPN	OP	975	Diazinon	OP	1,266
Thiodicarb	CB	950	Methamidophos	OP	1,088
Profenofos	OP	777	Permethrin	SP	1,069
Mevinphos	OP	757	Ethion	OP	991
Phosalone	OP	750	Oxamyl	OP	946
Methidathion	OP	600	Phosmet	OP	941
Naled	OP	600	Sulprofos	OP	852
Trichlorfon	OP	568	Dicrotophos	OP	666
Dicrotophos	OP	550	Fenamiphos	OP	615
Monocrotophos	OP	550			
Cypermethrin	SP	500			
Esfenvalerate	SP	500			
Permethrin	SP	450			

(*continued*)

Table 4 (*continued*)

1997			2002		
Oil		102,337	Oil		91,606
Chlorpyrifos	OP	13,464	Chlorpyrifos	OP	8,481
Terbufos	OP	6,516	Malathion	OP	5,132
Methyl Parathion	OP	5,917	Aldicarb	CB	3,419
Malathion	OP	5,810	Terbufos	OP	3,363
Carbaryl	CB	4,858	Carbaryl	CB	2,986
Aldicarb	CB	4,278	Acephate	OP	2,525
Carbofuran	CB	3,398	Methyl parathion	OP	2,148
Phorate	OP	3,218	Kaolin		1,690
Cryolite	FL	2,560	Phosmet	OP	1,495
Propargite	OS	2,539	Propargite	OS	1,407
Acephate	OP	2,462	Dimethoate	OP	1,346
Azinphos-methyl	OP	2,091	Azinphos-methyl	OP	1,224
Methomyl	OP	1,997	Phorate	OP	1,197
Dimethoate	OP	1,897	Cryolite	FL	1,102
Endosulfan	OC	1,601	Carbofuran	CB	1,015
Phosmet	OP	1,333	Dicrotophos	OP	980
Disulfoton	OP	1,196	Methomyl	OP	918
Permethrin	SP	1,066	Endosulfan	OC	868
Ethoprop	OP	1,011	Diazinon	OP	858
Methamidophos	OP	966	Oxamyl	OP	748
Oxamyl	OP	939	Tefluthrin	SP	630
Diazinon	OP	918	Permethrin	SP	586
Profenofos	OP	880	Tebupirimphos	OP	538
Thiodicarb	CB	821			
Dicofol	OC	787			
Fenamiphos	OP	727			
Naled	OP	605			
Tefluthrin	SP	577			
Ethyl parathion	OP	529			
Ethion	OP	505			

Opmerking: OC = organochloor of gechloreerde koolwaterstof; OP = organofosfaat; CB = carbamaat; SP = synthetische pyrethroïde; olie = paraffineolie.

Bron: Cijfers zijn gebaseerd op gegevens uit Leonard P. Gianessi, "U.S. Pesticide UseTrends: 1966–1989" (Washington, D.C.: Resources for the Future: 1992).

Desondanks adviseerde de CSA de AMA om er bij de EPA op aan te dringen haar inspanningen voor de herregistratie van pesticiden te intensiveren om de langetermijneffecten van pesticiden op de gezondheid, met name de kankerverwekkendheid, vast te stellen.

Organofosfaatinsecticiden werden over het algemeen niet in verband gebracht met carcinogeniteit en kwamen dus door de screening die de regelgeving op kanker legde. Omdat ze doorgaans niet in het milieu bioaccumuleerden, ontliepen ze een van de belangrijkste nadelen van organochloorverbindingen. Wat in deze toxicologische analyses verloren ging, was de schade die organofosfaatinsecticiden rechtstreeks aan mensen en dieren toebrachten in de vorm van acute toxiciteit. Zoals we hebben gezien, waren organofosfaten, met uitzondering van malathion, matig tot zeer giftig voor mensen en dieren, met name vogels, vissen, waterorganismen en niet-doelinsecten, waaronder bijen. In een mate die Carson geschokt en teleurgesteld zou hebben, werd de "afgelegde weg" overspoeld met zeer giftige organofosfaatinsecticiden, die zij had aangemerkt als enkele van de giftigste chemicaliën die de mensheid kent.

Halverwege de jaren negentig bracht Theo Colborn, een onderzoekswetenschapper van het Wereld Natuur Fonds, bewijsmateriaal bijeen dat wees op een opvallend andere zorg. Op basis van honderden gepubliceerde studies stelde Col-

born dat chemische stoffen in het milieu *hormoonontregeling* veroorzaakten bij een breed scala aan dieren en mensen.[Q40] Deze bevinding sloot goed aan bij een van Rachel Carsons grootste zorgen in *Silent Spring*, namelijk de achteruitgang van roofdieren als gevolg van het dunner worden van eierschalen door de bioaccumulatie van gechloreerde koolwaterstoffen zoals DDT (en in dit verband ook PCB's). Hormoonontregeling was, zoals Langston heeft aangetoond, een verwaarloosd element van risicobeoordeling, met ernstige gevolgen.[Q41]

Kenneth DuBois had noch kanker, noch hormoonontregeling in gedachten toen hij zijn bezorgdheid uitte over het aanstaande verbod op DDT. **[210]** DuBois maakte zich zorgen over neurotoxiciteit. Met het verbod op DDT vreesde DuBois dat boeren en volksgezondheidsfunctionarissen hun toevlucht zouden nemen tot organofosfaten om insecten te bestrijden, waardoor landarbeiders en anderen zouden worden blootgesteld aan uiterst giftige chemicaliën. DDT werd verboden, net als andere gechloreerde koolwaterstoffen, maar het duurde vele jaren voordat organofosfaten aan een onderzoek werden onderworpen dat een geleidelijke uitbanning zou kunnen rechtvaardigen. In feite waren de meeste organofosfaten in 1996 nog steeds in gebruik. Zoals DuBois en anderen vreesden, vervingen organofosfaatinsecticiden DDT voor veel algemene toepassingen. Tussen 1964 en 1994 verdubbelde het gebruik van pesticiden in de Verenigde Staten van 500 miljoen pond tot meer dan 1 miljard pond.[Q42] Zoals we hierboven hebben gezien, bestond meer dan de helft van de pesticiden die in de jaren negentig wer-

den gebruikt, uit organofosfaten.

De wilde dieren bleven in enorme aantallen sterven, grotendeels als gevolg van blootstelling aan organofosfaten. In 1997 meldde het tijdschrift *Audubon* dat jaarlijks meer dan 67 miljoen vogels stierven als gevolg van vergiftiging door pesticiden in de Verenigde Staten.[Q43] **Monocrotophos** is een voorbeeld van een organofosfaat dat bijzonder giftig is voor vogels. Het werd in 1965 voor het eerst geregistreerd in de Verenigde Staten. Sommige wetenschappers zijn van mening dat monocrotophos sinds 1965 verantwoordelijk is voor meer sterfgevallen onder vogels dan enig ander pesticide. De EPA heeft in 1991 alle geregistreerde toepassingen van deze chemische stof verboden en de grootste fabrikant in de VS is vrijwillig begonnen met de geleidelijke uitfasering van de productie, maar monocrotophos en vele andere organofosfaten worden nog steeds internationaal gebruikt, waar ze een aanzienlijk risico vormen voor mens en dier. Een extreem voorbeeld deed zich voor in Argentinië in 1996, toen duizenden Swainson's haviken stierven op hun belangrijkste overwinteringsplaats na het sproeien met monocrotophos. Op één locatie kwamen maar liefst drieduizend haviken om het leven en in totaal waren dat er misschien wel twintigduizend.[Q44] Argentinië verbood vervolgens het gebruik van monocrotophos in de landbouw.

Zoals DuBois had voorspeld, brengt het gebruik van pesticiden in steden en voorsteden ernstige risico's met zich mee voor mensen en dieren in het wild. Tot het verbod in 2001 van kracht werd, gebruikten Amerikanen jaarlijks 6 miljoen pond **diazinon**, waarvan 70 procent door huiseigenaren en

professionele toepassers voor ongediertebestrijding in en rond woningen en openbare gebouwen. Diazinon heeft van alle pesticiden de op één na grootste sterfte onder vogels veroorzaakt.[Q45] Vogels zijn niet de enige dieren die gevoelig zijn voor organofosfaten, hoewel een van de erfenissen van *Silent Spring* een bijzondere gevoeligheid van het publiek voor vogelsterfte is. **[211]** Populaties van zoogdieren, vissen, reptielen, amfibieën en nuttige en niet-doelwitinsecten lijden onder blootstelling aan verschillende pesticiden, herbiciden en fungiciden.

Zoals milieuhistorica Linda Nash elegant heeft betoogd, werden landarbeiders regelmatig blootgesteld aan deze stoffen, in strijd met staats- en federale voorschriften en in concentraties die cholinesterase kunnen remmen. In *Our Children's Toxic Legacy* – 1998 – merkte Wargo op dat de andere groep die het grootste risico loopt, kinderen zijn die meer vloeistoffen, fruit en groenten consumeren die organofosfaten kunnen bevatten. Kinderen kunnen ook in aanraking komen met organofosfaten die binnenshuis worden gebruikt. Dierstudies blijven het inzicht van wetenschappers in de risico's van organofosfaten vergroten.[Q46] Er is bijvoorbeeld substantieel toxicologisch bewijs dat herhaalde blootstelling aan lage concentraties organofosfaatpesticiden de neurologische ontwikkeling en groei van dieren in ontwikkeling kan beïnvloeden.[Q47] Op het hoogtepunt van het gebruik in de jaren negentig waren er alleen al in de Verenigde Staten mogelijk wel tienduizend gevallen van organofosfaatvergiftiging per jaar. Internationaal vormen organofosfaten nog steeds een ernstig risico voor kinderen en landarbeiders. In

juli 2013 stierven drieëntwintig Indiase kinderen (in de leeftijd van vijf tot twaalf jaar) en werden tientallen anderen ziek na het eten van gratis schoolmaaltijden die per ongeluk waren besmet met het organofosfaat monocrotofos op een school in de deelstaat Bihar.[Q48] Soortgelijke gevallen zijn gemeld in China en Ecuador.

In 1996 ondertekende president Bill Clinton de Food Quality Protection Act (FQPA), die zowel de FIFRA (1947) als de FFDCA (1938) wijzigde. De FQPA verplichtte de EPA om alle vóór 3 augustus 1996 vastgestelde toleranties voor levensmiddelen opnieuw te beoordelen, waarbij voorrang moest worden gegeven aan de pesticiden die het grootste risico vormden. Deze wet dwong de EPA tot een uitgebreide cumulatieve risicobeoordeling van de organofosfaten. De ongeveer veertig organofosfaten die in gebruik waren, behoorden tot de eerste chemische stoffen die door de EPA werden beoordeeld, gevolgd door de andere groep chemische stoffen die cholinesteraseremming veroorzaken: de carbamaten. De deadline voor de EPA om de herziening van alle toleranties af te ronden was augustus 2006.[Q49] Hoewel de voortgang traag verliep, kondigde de EPA de geleidelijke uitbanning aan van chloorpyrifos en diazinon op basis van de toxiciteit en het risico dat deze stoffen vormden voor kinderen via besmet voedsel en drinkwater, evenals de bedreiging voor vogels en andere dieren in het wild.[Q50] Aan het einde van de cumulatieve risicobeoordeling van 2006 kondigde de EPA de intrekking aan van vele andere organofosfaten en carbamaten.

[212] Recente studies hebben de gangbare opvattingen over

de toxiciteit van organofosfaten in twijfel getrokken. Sinds DuBois en andere onderzoekers de zeer hoge neurotoxiciteit van organofosfaten bij zeer lage blootstellingsniveaus hebben vastgesteld, hebben maar weinig onderzoekers onderzoek gedaan naar *chronische blootstelling* aan organofosfaten. In 2011 publiceerden drie verschillende onderzoeksteams artikelen over de neurotoxische effecten van organofosfaten in *Environmental Health Perspectives*, een van de toonaangevende tijdschriften op het gebied van milieugezondheid. Op basis van gegevens over prenatale blootstelling aan organofosfaten als gevolg van het besproeien van gewassen in Salinas, Californië, en van het besproeien van kakkerlakken in appartementen in New York City, kwamen de studies tot vergelijkbare conclusies: prenatale blootstelling aan organofosfaatinsecticiden schaadt de intellectuele ontwikkeling van kinderen. De onderzoekers van de Mailman School of Public Health van Columbia University constateerden een gemiddelde daling van het IQ met 1,4 procent bij kinderen die prenataal waren blootgesteld aan chloorpyrifos.[Q51] Een andere groep die inwoners van New York onderzocht, ontdekte dat blootstelling aan organofosfaatbestrijdingsmiddelen negatief verband hield met de cognitieve ontwikkeling, met name het perceptueel redeneervermogen.[Q52] Nog opvallender was een derde onderzoek onder kinderen die waren blootgesteld aan organofosfaten in landbouwgebieden in Salinas, Californië. In de groep met de hoogste blootstelling vertoonden de kinderen gemiddeld zeven IQ-punten minder dan de kinderen in de groep met de laagste blootstelling.[Q53] Nog verrassender was een ander onderzoek dat een mogelijk verband aantoonde tussen lage

blootstelling aan organofosfaatvlamvertragers (een andere veel voorkomende toepassing van deze chemicaliën) en twee effecten: veranderde hormoonspiegels en verminderde zaadkwaliteit bij mannen.[Q54] Het volstaat te zeggen dat het huidige onderzoek het toxicologische profiel van organofosfaten heeft verbreed.

Het verhaal van organofosfaten en milieurisico's bleef zich tot na 2006 ontvouwen. Pas decennia nadat beperkingen en verboden waren ingesteld voor DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen, kwamen de wetenschap en de regelgeving tot een akkoord over deze groep zeer giftige chemicaliën. De waarschuwing van Rachel Carson inspireerde in ieder geval grassroots milieuactivisme tegen DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen. Het verbod op DDT en de bescherming onder de Endangered Species Act (1973) hebben bijgedragen aan het herstel van talrijke diersoorten, met name Amerikaanse zeearenden, slechtvalken, bruine pelikanen en visarenden. Maar het duurde meer dan drie decennia voordat de EPA haar cumulatieve evaluatie van organofosfaten voltooide. **[213]** Gedurende het grootste deel van die periode was de risicobeoordeling gericht op kanker, wat een weerspiegeling was van een prioriteit op het gebied van de volksgezondheid die teruggaat tot de Tweede Wereldoorlog. Zelfs toen de risicobeoordeling in de jaren negentig werd uitgebreid tot hormoonontregelaars, ontsnapten de meeste organofosfaten aan de regelgeving. Pas met de goedkeuring van de Food Quality Protection Act in 1996 en de cumulatieve evaluatie van organofosfaten in 2006 werden organo-

fosfaten, die tot de meest giftige chemische stoffen behoren, aan een zorgvuldig onderzoek onderworpen, wat leidde tot het uit de handel nemen van deze pesticiden. De organofosfaatinsecticiden, die in dezelfde periode als DDT werden geïntroduceerd en zeer giftige zenuwgifstoffen waren, ontsnapten aan de mazen in de regelgeving die na *Silent Spring* was ingevoerd. Verschillende recente studies hebben het toxicologische profiel van organofosfaten aanzienlijk verbreed met cognitieve stoornissen bij kinderen die prenataal zijn blootgesteld en mogelijke endocriene effecten.

[214]

HOOFDSTUK – 8

DE INGESLAGEN WEG

Welke lessen kunnen we trekken uit een eeuw van pesticiden, een eeuw van risicobeoordeling? Ondanks de enorme inspanningen van wetenschappers, regelgevers en wetgevers zijn er geen eenvoudige oplossingen gevonden. Zoals we hebben gezien, gingen boeren, naarmate de landbouw zich op industriële schaal ontwikkelde, steeds meer vertrouwen op chemische middelen – en met name insecticiden – om schade aan gewassen door insectenplagen te bestrijden. Een soortgelijk proces van opschaling zorgde voor een enorme kloof tussen producenten (van vlees en andere producten) en consumenten. Toen Amerikaanse consumenten en wetgevers zich bewust werden van de gezondheidsrisico's die deze kloof met zich meebracht, keurde het Congres in 1906 de Pure Food and Drug Act (PFDA) goed. Enkele jaren later volgde de Insecticide Act van 1910. Net als de PFDA was de Insecticide Act in wezen een wet voor waarheidsgetrouwe etikettering. Hoewel deze wetten baanbrekend waren toen ze werden aangenomen, ontstonden er al snel mazen in de wetgeving waardoor consumenten werden blootgesteld aan giftige stoffen. Verschillende schokkende gevallen, waarbij duizenden mensen gewond raakten of erger, en berichten in populaire boeken en artikelen versnelden het proces naar herziening van de wetgeving in de vorm van de Fe-

deral Food, Drug, and Cosmetic Act van 1938. De inspanningen van E. M. K. Geiling, farmacoloog aan de Universiteit van Chicago, en wetenschappers van de FDA om rigoureuze kwantitatieve methoden te ontwikkelen, toonden het belang aan van *toxicologie* voor het karakteriseren van de risico's van chemische stoffen op de markt. Tegelijkertijd begonnen Alice Hamilton, onderzoekers van de Harvard Lead Study en W. C. Hueper, onder anderen, met het onderzoek naar *beroepsziekten*, wat belangrijke gevolgen had voor de studie van toxicologie en carcinogeniteit.

[215] De ontwikkeling en inzet van DDT tijdens de Tweede Wereldoorlog is een verhaal van opmerkelijke technologische vooruitgang. Met behulp van toxicologische technieken voerden wetenschappers talrijke tests uit met het nieuwe insecticide. Naast de vele rapporten over het spectaculaire succes van DDT tegen talrijke doelinsecten, wezen toxicologische evaluaties op een relatief lage toxiciteit bij proefdieren, veldstudies en zelfs bij mensen. Enthousiaste verslagen overschaduwden de bezorgdheid over de bedreiging voor niet-doelinsecten, de ontwikkeling van resistentie en onzekere chronische toxiciteit.

Het Toxicity Laboratory van de Universiteit van Chicago groeide onder de bekwame leiding van Geiling uit tot een belangrijk centrum voor onderzoek en ontwikkeling op dit nieuwe gebied. De verschillende onderzoeksprogramma's van het Tox Lab leverden verfijnde toxicologische methoden op, waaronder de berekening van de gezamenlijke toxiciteit op basis van onderzoek naar antimalariabehandelingen, de bepaling van de toxiciteit van minuscule doses ge-

neesmiddelen met behulp van radio-isotopen en de berekening van LD_{50}-waarden voor duizenden chemische stoffen. Kenneth DuBois ontwikkelde in samenwerking met onderzoekers van de FDA het toxicologische profiel van een aantal organofosfaatinsecticiden, die cholinesteraseremming veroorzaakten in organismen, waaronder mensen, en die in combinatie met andere pesticiden uit dezelfde klasse een versterkend effect konden hebben. Met uitzondering van malathion behoorden organofosfaten als klasse tot de meest giftige chemische stoffen.

Terwijl wetenschappers van het Tox Lab en de FDA worstelden met de nieuwe insecticiden en nieuwe technieken ontwikkelden, begon het Congres na te denken over de gevolgen van de nieuwe chemische stoffen voor de bestaande wetgeving. Tijdens hoorzittingen van het Congres werden de risico's en voordelen van pesticiden onderzocht, maar de hoorzittingen waren gehuld in een sluier van wetenschappelijke onzekerheid. Herhaaldelijk eisten commissieleden een duidelijke verklaring over de risico's van DDT en waren ze gefrustreerd en boos toen getuige na getuige daar niet in slaagde. Niettemin keurde het Congres belangrijke wetgeving goed in de vorm van FIFRA (1947), het Miller-amendement en de Delaney-clausule, die het gebruik van kankerverwekkende stoffen in de productie van levensmiddelen verbood. De aminotriazool-cranberry-paniek in 1959 was voor de FDA aanleiding om de Delaney-clausule toe te passen en besmette gewassen in beslag te nemen. Ondertussen begon de toxicologie dankzij de inspanningen van Tox Lab en FDA-wetenschappers zich te ontwikkelen tot een onaf-

hankelijk studiegebied en een beroep dat volgens Geiling zijn verantwoordelijkheid jegens het publiek moest erkennen.

[216] Ondanks Geilings ambities voor toxicologen was het een wetenschapsschrijfster die de problemen van pesticiden voor mensen, dieren en ecosystemen onder de aandacht bracht. In *Silent Spring*, gepubliceerd in 1962, vatte Rachel Carson op welsprekende wijze het onderzoek van toxicologen, ecologen en artsen samen om de risico's van het willekeurige gebruik van insecticiden te beschrijven. Veel van haar voorbeelden hadden betrekking op DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen, maar ze wees ook op de aanzienlijke risico's van het gebruik van organofosfaten. Carsons boodschap bereikte miljoenen Amerikanen toen CBS een TV-programma uitzond dat gewijd was aan *Silent Spring*. Haar boek leidde tot nieuwe hoorzittingen toen president Kennedy de PSAC opdracht gaf de effecten van insecticiden te onderzoeken. Daarna volgden hoorzittingen in het Congres. Opnieuw getuigden getuigen over de voordelen en risico's van pesticiden. Carson zelf vatte de boodschap van *Silent Spring* samen in een oproep tot specifiek onderzoek. Net als in andere hoorzittingen luisterde de commissie naar getuigenissen van vele deskundigen over de toxiciteit van organofosfaten, waarbij zij concludeerden wat zij konden uit het niveau waarbij geen effecten werden waargenomen en het meerjarige proces om een nieuw insecticide op de markt te brengen. Deze hoorzittingen brachten echter weinig verandering in de pesticidenwetgeving.

Eind 1972, na langdurige rechtszaken op verschillende fron-

ten, verbood de EPA DDT en andere gechloreerde koolwaterstoffen. Het verbod op de verwante verbindingen aldrin en dieldrin vormde de eerste testcases voor de onlangs aangenomen FEPCA. Het verbod op DDT werd algemeen beschouwd als een van de grootste successen van de milieubeweging in de Verenigde Staten, en in de daaropvolgende decennia bevestigde het geleidelijke maar duidelijke herstel van de populaties van Amerikaanse zeearenden, visarenden, slechtvalken, bruine pelikanen en andere wilde dieren het gevoel van voldoening. De effecten van DDT waren schadelijk en het verbod op deze chemische stof in de VS verminderde de risico's voor wilde dieren. Maar waar moesten boeren heen als ze geen DDT meer konden sproeien om de insecten te bestrijden die hun gewassen bedreigden? DuBois, de toxicoloog uit Chicago, vreesde dat zeer giftige organofosfaten het insecticide bij uitstek zouden worden. In 1973 synthetiseerde een Engels onderzoekslaboratorium pyrethroïden, die qua chemische structuur en insecticide werking vergelijkbaar waren met het natuurlijke insecticide pyrethrum. Synthetische pyrethroïden combineerden een hoge toxiciteit voor insecten met een extreem lage toxiciteit voor zoogdieren. Maar tussen 1966 en 1989 werden organische fosfaten, zoals DuBois had gevreesd, de meest gebruikte insecticiden in de Amerikaanse landbouw. **[217]** Ondanks hun hoge toxiciteit bioaccumuleerden organofosfaten niet in het milieu en werden ze niet als kankerverwekkend beschouwd. Niettemin veroorzaakten ze vóór 2006, toen het gebruik van deze insecticiden door de EPA grotendeels werd verboden, duizenden vergiftigingen onder landarbeiders en een enorme sterfte onder onbedoeld blootgestelde wilde dieren. Onder-

tussen waren de wetenschappers van het Tox Lab van de Universiteit van Chicago verspreid geraakt over onderzoeksuniversiteiten, medische centra en federale regelgevende instanties. De wortels die in het Tox Lab waren gelegd, blijven de toxicologische wetenschap voeden.

De lessen die uit het verhaal van pesticiden en toxicologie kunnen worden getrokken, zijn talrijk. Ten eerste vormen risico's en voordelen, zoals we herhaaldelijk hebben gezien, een hechte spiraal in het geval van insecticiden. De kennis dat insecten ziekten overbrengen en gewassen vernietigen, gaat voorbij aan de aanzienlijke overlast die ze veroorzaken wanneer we landschappen proberen te veranderen om ze te weren. Menselijke pogingen om insecten te bestrijden gaan vrijwel zeker verder terug dan de geschiedenis, en natuurlijke insecticiden zoals pyrethrum boden de belofte van bestrijding, maar met de introductie van zware metaalhoudende insecticiden aan het einde van de negentiende eeuw ontdekten boeren, die al bezig waren met de uitbreiding van de landbouw tot industriële schaal, wat een wondermiddel leek. De vele miljoenen kilo's *loodarsenaat* die vóór de Tweede Wereldoorlog in de landbouw werden gebruikt, waren een duidelijke aanwijzing dat boeren synthetische insecticiden volledig hadden omarmd. Tijdens en na de oorlog bood DDT een ogenschijnlijk veiliger alternatief zonder duidelijke nadelen, vooral in vergelijking met de veel giftigere organofosfaten, die in dezelfde periode werden ontwikkeld en geïntroduceerd. Uit vroege, weliswaar uitgebreide, tests bleek echter niet dat DDT de meest schadelijke effecten had: namelijk concentratie in organismen en het milieu, met

als gevolg hormoonontregeling, vooral bij roofdieren zoals Amerikaanse zeearenden, slechtvalken, visarenden en bruine pelikanen. De risico's van organofosfaten waren echter al snel duidelijk voor toxicologen toen de nieuwe gifstoffen bij het Tox Lab en de FDA terechtkwamen.

De tweede les is dat het gevaar bestaat dat men zich bij het afwegen van de risico's en voordelen van insecticiden te veel concentreert op een bepaald element van de toxiciteit. DDT verving gemakkelijk de arseenverbindingen omdat het insecten vernietigde zonder de duidelijke toxiciteit van lood en arseen en zonder schade aan gewassen. In *Silent Spring* onthulde Carson de aanzienlijke gevaren van gechloreerde koolwaterstoffen en organofosfaten. **[218]** DDT en gechloreerde koolwaterstoffen hielden zich op in ecosystemen en organismen; de zeer giftige organofosfaten doodden direct. Als ze onder druk was gezet, zoals tijdens hoorzittingen in het Congres, zou Carson verder onderzoek naar de effecten van alle pesticiden hebben aanbevolen en zou ze sterk hebben aangedrongen op vermindering van de afhankelijkheid van alle chemische insecticiden, zeker gechloreerde koolwaterstoffen en organofosfaten. Het feit dat organofosfaten niet bioaccumuleerden, deed niets af aan de buitengewone risico's die ze vormden voor mens en dier, een punt dat DuBois benadrukte. Recente studies die cognitieve effecten in verband met prenatale blootstelling aan organofosfaten en mogelijke endocriene effecten aan het licht brengen, onderstrepen dit punt.

Ten derde bieden pesticiden geen eenvoudige oplossingen. De vervanging van arseenverbindingen door DDT loste de

door arseenverbindingen veroorzaakte problemen niet volledig op. De onbedoelde gevolgen van het verbod op DDT blijven voelbaar in de landbouw en de volksgezondheid in Amerika en de rest van de wereld. De toxicologen en andere wetenschappers in dit verhaal hebben aangegeven dat de toxicologie van insecticiden en andere chemicaliën complex is. Oplossingen vereisen een vergelijkbare verfijning. De verschillende rechtszaken tegen de DDT-spuitcampagnes van het USDA wezen op de noodzaak van verdere regulering van DDT. Een alomvattende regulering zou ook rekening hebben gehouden met organofosfaten. *In plaats daarvan bleven de meeste organofosfaten nog dertig jaar in gebruik*, met een jaarlijks verbruik van honderden miljoenen kilo's in de landbouw. De dominantie van organofosfaten in de landbouw is ongetwijfeld een van de meest tragische ironieën van het DDT-verbod.

Maar we hebben nog steeds geen antwoord op de voor de hand liggende vraag: waarom hebben zeer giftige organofosfaten chloorkoolwaterstoffen in de Amerikaanse landbouw vervangen? In *Silent Spring* leek Carson vooruitziend door de risico's van zowel gechloreerde koolwaterstoffen als organofosfaten aan de orde te stellen, maar zoals ik heb aangetoond, baseerde Carson zich bij het opbouwen van haar betoog op onderzoek en getuigenissen van toxicologen. Tijdens vele hoorzittingen hoorde het Congres getuigenissen over de toxiciteit van organofosfaten.

DDT was vergelijkbaar met de arseenverbindingen die eraan voorafgingen wat betreft de persistentie in het milieu. De regelgeving verliep volgens een vergelijkbaar patroon. Begin

jaren zeventig waren er duizenden producten die DDT bevatten, dat sinds de introductie na de Tweede Wereldoorlog geen gepatenteerd bestrijdingsmiddel meer was. **[219]** Het verbod op DDT legde geen last op één chemisch bedrijf, zoals een verbod op een gepatenteerd bestrijdingsmiddel wel zou hebben gedaan. De meeste, zo niet alle organofosfaten waren gepatenteerd, wat betekent dat individuele chemicaliën aan specifieke chemische bedrijven waren gekoppeld. Eenvoudiger gezegd: na het verbod op DDT boekten de chemische bedrijven die gepatenteerde organofosfaten produceerden aanzienlijke winsten. Ironisch genoeg eisten chemische bedrijven onder de FEPCA schadevergoeding voor voorraden pesticiden die onder de wetgeving waren verboden.

Tijdens het DDT-tijdperk baseerde de milieutoxicologie zich op twee belangrijke maatregelen om de relatieve veiligheid van pesticiden te bepalen: carcinogeniteit en persistentie in het milieu. In het geval van organofosfaten, met hun lage LD_{50}-waarden (hoge toxiciteit), werden de carcinogene en reproductieve effecten overschaduwd door symptomen van acute toxiciteit, zoals convulsies, verlamming en zelfs de dood. Pas recentelijk hebben wetenschappers de reproductieve en neurologische effecten van blootstelling aan lage doses organofosfaten in kaart gebracht. – Boek is van 2014 – Organofosfaten breken in de meeste milieusystemen snel af en ontsnapten daardoor aan de regelgeving van de FIFRA en FEPCA, die zich richtte op onmiddellijke gevaren voor mens en milieu en op het beperken van kankerverwekkende stoffen en persistente verontreinigende stoffen. Ook hier

hebben recente studies de schadelijke effecten van organofosfaten op de cognitieve ontwikkeling en hormoonontregeling aan het licht gebracht. Dit onderzoek bracht aanzienlijke lacunes in de pesticidenwetgeving aan het licht.

Toen Carson bepaalde pesticiden "*biociden*" noemde, had ze zeker organofosfaten in gedachten. Bedenk dat toen wetenschappers pyrethroïden synthetiseerden, zij de toxiciteit ervan vergeleken met die van parathion, een van de meest giftige pesticiden (voor alle organismen). Sinds de ontwikkeling ervan als zenuwgas tijdens de Tweede Wereldoorlog waren wetenschappers zich terdege bewust van de toxiciteit van organofosfaten voor alle organismen. Toxicologen van het Tox Lab en de FDA gaven een duidelijk beeld van de toxiciteit van organofosfaten als *cholinesteraseremmers*. In *Silent Spring* bracht Carson de gevaren van organofosfaten voor wilde dieren en landarbeiders onder de aandacht. Talrijke getuigen verklaarden tijdens hoorzittingen op staats- en federaal niveau, met name tijdens de PSAC en daaropvolgende hoorzittingen in het Congres, dat organofosfaten giftig zijn. Er zijn maar weinig chemische stoffen waarvan het extreme risico zo duidelijk en consistent in kaart is gebracht als dat van organofosfaten (met malathion als opvallende uitzondering).

[220] Ondanks Carsons zorgvuldige verslag en weloverwogen aanbevelingen richtten wetgevers, regelgevers en het publiek zich na *Silent Spring* meer op de persistente gechloreerde koolwaterstoffen. Let op de parallel met de regulering van de pesticiden die aan DDT voorafgingen, de arseenverbindingen, die ook verontreinigende stoffen waren

die zich in het milieu ophoopten. Het verbod op DDT in 1972 zorgde ervoor dat boeren op zoek gingen naar een technologische oplossing voor het probleem van insectenplagen, wat hen onder begeleiding van het Amerikaanse ministerie van Landbouw en de chemische industrie naar organofosfaten leidde. Hoewel wetenschappers kort na het verbod synthetische pyrethroïden ontwikkelden, bleef de commerciële ontwikkeling ervan achter en bleven ze onbetaalbaar.

Mijn poging om de ontwikkeling van pesticiden en toxicologie te begrijpen aan de hand van de bronnen van *Silent Spring* heeft de tragische ironie aan het licht gebracht van de wetgeving en het gebruik van pesticiden in de nasleep van de publicatie van het boek. Samen met een generatie toxicologen wisten Carson en haar aandachtige lezers dat organofosfaten een even groot (en mogelijk groter) risico vormden voor mens en dier. Toch bleven de meeste organofosfaten op de markt en domineerden ze het gebruik van pesticiden in de landbouw in de Verenigde Staten totdat de EPA in 2006 haar uitgebreide herziening afrondde. Tot op de dag van vandaag behoren organofosfaten tot de meest gebruikte pesticiden ter wereld, met tragische gevolgen voor zowel landarbeiders, kinderen als wilde dieren.

[221]

EPILOOG

RISICO'S, VOORDELEN EN ONZEKERHEDEN

Nog voordat de EPA begon met haar onderzoek naar organofosfaten, was er een nieuwe klasse insecticiden op de markt gekomen voor gebruik in de landbouw. Sinds de jaren vijftig probeerden wetenschappers verbindingen te synthetiseren die vergelijkbaar waren met het natuurlijk voorkomende insecticide nicotine. Izuru Yamamoto van de Tokyo University of Agriculture bedacht de term '*nicotinoïde*' voor nicotine en aanverwante insecticide verbindingen. Chemici synthetiseerden voor het eerst veelbelovende nicotinoïden in de jaren 70, maar de eerste verbindingen waren onstabiel bij blootstelling aan licht en daarom ongeschikt voor ontwikkeling als insecticiden. Landbouwchemici die met steun van Bayer en Shell werkten, ontwikkelden en patenteerden in de jaren 80 en 90 met succes verschillende 'neonicotinoïden', eveneens een term van Yamamoto. Als klasse bleken neonicotinoïde insecticiden veelbelovend als systemische insecticiden die door gewassen zouden worden opgenomen, net als sommige organofosfaten.[Q1] Toxicologische analyses toonden aan dat de nieuwe insecticiden zeer giftig waren voor insecten en minimaal giftig voor zoogdieren. Zo was de LD_{50} bij ratten voor imidacloprid (IMI) 450 mg/kg, voor thiacloprid 640 mg/kg en voor clothianidine > 5000 mg/kg. Imidacloprid en thiacloprid vertoonden echter veel lagere LD_{50}-waar-

den voor vogels: respectievelijk 31 en 49 mg/kg.[Q2]

Het gebruik van neonicotinoïden in de landbouw nam toe naarmate ze op grotere schaal beschikbaar kwamen, maar het gebruik explodeerde toen de EPA de registratie van veel organofosfaten introk. In 2013 overtroffen neonicotinoïden organofosfaten als meest gebruikte insecticiden ter wereld. **[222]** Wetenschappers van de American Bird Conservancy hebben onlangs betoogd dat een dergelijk wijdverbreid gebruik rampzalig kan zijn voor vogels, met name voor soorten die van open graslanden houden.[Q3] [2]Net als gechloreerde koolwaterstoffen blijven neonicotinoïden in de bodem achter. Ze kunnen zich in de loop van de tijd in het milieu ophopen. De toxiciteit voor vogels is vergelijkbaar met die van organofosfaten. En vogels zijn niet de enige die kwetsbaar zijn voor neonicotinoïden: bijen blijken ook zeer gevoelig te zijn voor de nieuwe insecticiden.[Q4] Bovendien bestaat de zorg dat neonicotinoïden het grondwater zullen verontreinigen.[Q5]

Hoewel neonicotinoïden een nieuwe klasse van pesticiden vormen, of in ieder geval een recent gesynthetiseerde vorm van een bestaande chemische stof (nicotine), lijkt hun wijdverbreide verspreiding in de landbouw in Amerika en de rest van de wereld griezelig bekend. Opnieuw wordt de meest gebruikte landbouwinsecticide ter wereld omgeven door een mist van wetenschappelijke onzekerheid. Neonicotinoïden zijn goed voor een kwart van alle insecticiden die wereldwijd worden gebruikt, met een geschatte waarde van 2,5

2 Zie op www https://www.wur.nl/nl/show/neonicotinoiden-op-alle-fronten-schadelijk-voor-vogels.htm

miljard dollar. De EPA heeft de neonicotinoïde insecticiden veilig verklaard. Toch maken steeds meer wetenschappers zich zorgen dat deze chemicaliën verantwoordelijk zijn voor ecologische verstoring en de vernietiging van populaties van vogels, bijen en waterorganismen. Deze risico's hebben de Europese Commissie ertoe aangezet maatregelen te nemen. Zij heeft aangekondigd dat zij het gebruik van drie neonicotinoïden (clothianidine, IMI en thiametoxam) met ingang van 1 december 2013 voor een periode van twee jaar zal beperken. Hoewel de EPA tot vergelijkbare wetenschappelijke conclusies is gekomen als de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid met betrekking tot de mogelijke acute effecten en de onzekerheid over chronische risico's, heeft zij niet besloten het gebruik van neonicotinoïden te beperken. Hoewel de EPA de neonicotinoïden momenteel opnieuw onderzoekt, heeft het agentschap voorlopig de beweringen van de industrie aanvaard dat de voordelen van de nieuwe insecticiden aanzienlijk opwegen tegen de risico's.[Q6]

Het zou onverstandig zijn om te veel vergelijkingen te maken tussen het verleden en het heden, maar de overeenkomsten spreken boekdelen over onze discussie over risico's, voordelen en onzekerheid. Toen Rachel Carson *Silent Spring* schreef, werden zowel organochloorverbindingen als organofosfaten op grote schaal gebruikt in de landbouw. Toch heerste er onzekerheid over zowel de wetenschap als het beleid. In een geniale zet bracht Carson een reeks wetenschappelijke en anekdotische bronnen samen in een gepassioneerde oproep tot reflectie van wetgevers en het publiek en tot verder onderzoek door toxicologen en milieuweten-

schappers. **[223]** De oprichting van de EPA, het verbod op DDT en de goedkeuring van de FEPCA waren allemaal cruciale stappen in het risicobeheer. Ondanks deze en andere ontwikkelingen nam het gebruik van organofosfaten in de daaropvolgende decennia sterk toe.

In tegenstelling tot Carsons oproep tot vermindering van het gebruik van alle insecticiden, leidde het verbod op DDT en andere organochloorverbindingen tot een afweging van risico's, waarbij de agribusiness DDT en de persistente organochloorverbindingen verving door zeer giftige organofosfaten, zoals parathion, die ondanks hun relatief snelle afbraak in het milieu een bedreiging vormen voor het welzijn van mens en dier. Toen het Congres de FQPA aannam, startte de EPA een uitgebreide evaluatie van de organofosfaten en carbamaten, waarna de VS beperkingen op veel van deze stoffen instelde. Niettemin boden neonicotinoïden de agro-industrie vervangingsmiddelen, zij het dat deze ecosystemen kunnen verontreinigen en niet-doelorganismen, waaronder bijen en vogels, kunnen bedreigen. Uit eerste beoordelingen blijkt dat neonicotinoïden minder risico's voor mensen en andere zoogdieren opleveren dan organofosfaten en carbamaten. Terwijl regelgevende instanties deze chemische stoffen en de risico's die ze voor ecosystemen en wilde dieren opleveren, herzien, moeten we kijken naar *Silent Spring* en een eeuw van pesticiden en toxicologie voor modellen waarmee we nieuwe risico's kunnen beoordelen.

[225] notes niet geplaatst