Productie 11

FACTSHEET

Bestrijdingsmiddelen / Pesticiden

27-08-2018

Nederlands Centrum voor Beroepsziekten

FACTSHEET

Bestrijdingsmiddelen / Pesticiden

27-08-2018

Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB)
Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid
Amsterdam UMC
Locatie: Academisch Medisch Centrum
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
tel. 020 566 5387
e-mail: ncvb@amc.nl

© 2018 www.beroepsziekten.nl

FACTSHEET

Bestrijdingsmiddelen / Pesticiden

Ziek door pesticiden?

Wat zijn pesticiden? Hoe kun je aan pesticiden worden blootgesteld? Welke effecten op de gezondheid kunnen pesticiden hebben? Hoe kunnen we blootstelling aan pesticiden karakteriseren en beheersen? Welke wetgeving is van toepassing en waar kan ik betrouwbare informatie vinden?

Deze en andere vragen worden in een TOXFaq[1] beantwoord. Pesticiden zijn stoffen waar veel over bekend is, maar de toxicologische literatuur is vaak moeilijk toegankelijk. In deze TOXFAQ worden veel vragen (FAQ's, frequently asked questions) behandeld.

Wat zijn pesticiden?

Gewasbeschermingsmiddelen en biociden vallen samen onder de verzamelnaam pesticiden. Pesticiden zijn middelen waarmee ongewenste organismen bestreden kunnen worden. Ieder middel bevat één of meer werkzame stoffen die dodelijk zijn voor één of meer schadelijke organismen. Maar er is verschil tussen gewasbeschermingsmiddelen en biociden

- Gewasbeschermingsmiddelen zijn ontwikkeld voor het beschermen van gewassen tegen ziektes en plagen en mogen alleen toegepast worden in de land- en tuinbouw.
- Biociden worden ook in andere sectoren gebruikt, zoals bijvoorbeeld voor desinfectie in ziekenhuizen, drinkwaterzuivering en conservering van bouwmaterialen.

TABEL 1 OVERZICHT PESTICIDEN

Pesticiden	**Toepassen bij**
Pesticiden (= verzamelnaam)	Diverse plagen
Insecticiden	Insecten
Herbiciden	Onkruiden
Fungiciden	Schimmels
Rodenticiden	Knaagdieren
Nematiciden	Bodem-aaltjes
Mollusciciden	Weekdieren zoals slakken
Biociden	Desinfectie, conservering etc. buiten landbouw

Voorbeelden van gebruikte stoffen per groep

[1] De term TOXFaq is geleend van de Amerikaanse overheidssite ATSDR (Agency for Toxic Substances & Disease Registry) http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tf.asp?id=61&tid=17

© 2018 www.beroepsziekten.nl

Insectiden:

- **Organische fosforverbindingen:** bijvoorbeeld parathion, diazinon, en azinfos-methyl. Deze verbindingen inactiveren het enzym (cholinesterase) dat essentieel is voor een goed werking van de zenuwen bij insecten. De stoffen worden opgenomen via inademing en huidcontact.
- **Chloorkoolwaterstoffen:** bijvoorbeeld DDT (1,1,1-trichloro-2,2-bis(chlorophenol)ethaan), dieldrin, aldrin en lindaan. Deze verbindingen zijn vaak neurotoxisch en soms carcinogeen (kankerverwekkend). Ze kunnen worden opgenomen middels inslikken, inademing en huidcontact.

Herbiciden: bijvoorbeeld paraquat, glyfosaat en bifenox. Deze stoffen verstoren algemene fysiologische processen in planten, zoals de energievoorziening. Door de enorme heterogeniteit binnen de groep is voor de totale groep geen algemene uitspraak te doen over de opnameroute en gezondheidsklachten bij de mens.

Fungiciden: bijvoorbeeld dithiocarbamaten (maneb, thiram), captan en organische kwikverbindingen. Over het algemeen werken deze verbindingen door de remming van één of meerdere enzymen. Zeer heterogene groep.

Rodenticiden: bijvoorbeeld anti-coagulanten zoals warfarine, bromadiolon en chloorfacinon. Deze stoffen remmen de vitamine K werking (nodig voor bloedstolling). Ook aluminiumfosfide, een stof die het zuurstoftransport blokkeert wordt gebruikt.

Nematiciden: bijvoorbeeld carbamaten en fosforesters. Een nematicide is bedoelt om aaltjes (nematoden) in de grond te bestrijden.

Mollusciciden: bijvoorbeeld metaalzouten (aluminiumsulfaat en ijzer(III)fosfaat) die weinig toxisch zijn voor de mens. Verder worden ook cholinesterase-remmers toegepast als pesticide tegen weekdieren zoals slakken en naaktslakken in de land- en tuinbouw.

Biociden: deze stoffen bestrijden schadelijke organismen, zoals ongedierte en bacteriën. Bijvoorbeeld speciale verf voor schepen om algen en schelpgroei te voorkomen en desinfectiemiddelen voor ziekenhuizen.

Vallen pesticiden onder de CMR stoffen?

Er zijn bestrijdingsmiddelen met een CMR (carcinogeen, mutageen, reprotoxisch) aanduiding. Via het Arboportaal is de meest actuele lijst van CMR-stoffen te raadplegen.

Hoe kun je aan pesticiden worden blootgesteld?

Hieronder staan belangrijke branches waar mensen tijdens het werk het risico lopen op contact met bestrijdingsmiddelen.

- Landbouw
- (Glas)tuinbouw
- Bloementeelt
- Ongediertebestrijding
- Ziekenhuizen
- Zwembaden
- Waterleidingbedrijven
- Houtconservering
- Havens
- Stallen
- Opslagplaatsen voor voedsel (voor mens en dier)

© 2018 www.beroepsziekten.nl

Werknemers worden blootgesteld aan bestrijdingsmiddelen als deze worden toegepast. Maar er kan ook sprake zijn van blootstelling wanneer mensen een ruimte betreden waar kort daarvoor bestrijdingsmiddelen gebruikt zijn. Of door contact met artikelen, planten of fruit die ermee behandeld zijn. De opnamewegen zijn afhankelijk van het type product en de wijze waarop ze worden toegepast, maar inademing, inslikken en opname via huidcontact kunnen in wisselende combinaties voorkomen.

Welke effecten op de gezondheid kunnen pesticiden hebben?

Bij pesticiden in de werksituatie kan het gaan om zowel acute vergiftiging door kortdurende hoge blootstelling als met gezondheidseffecten van langdurige en chronische blootstelling aan lagere hoeveelheden.

Acute vergiftiging

In tabel 2 een kort overzicht van klachten en symptomen die kunnen wijzen op een acute te hoge blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. Deze verschijnselen zijn te verdelen in neurologische en niet-neurologische effecten en verschillen per type bestrijdingsmiddel.

TABEL 2. VERSCHIJNSELEN VAN ACUTE INTOXICATIE MET BESTRIJDINGSMIDDELEN.

Bestrijdingsmiddelen	**Neurologische verschijnselen**	**Niet-neurologische verschijnselen**
Cholinesteraseremmers (organofosfaten*, carbamaten)	Miosis, spierspasmen, fibrillaties oogleden, parese ademhalingsspieren	Transpireren, diarree, bronchospasme, bradycardie
Pyrethroïden	Branderige lippen en tong, hoofdpijn, tremor, coördinatiestoornis, convulsies	Speekselvloed, misselijkheid, braken, diarree, ademhalingsdepressie, hartkloppingen
Cyanideverbindingen	Mydriasis, hoofdpijn, delier, agitatie, convulsies, dystonie	Slijmvliesirritaties, misselijkheid, braken, diarree, drukkend gevoel op de borst
Herbiciden	Hoofdpijn, spierpijn	Dyspnoe, nierinsufficiëntie
Fungiciden		Irritatie van huid en slijmvliezen
Grondontsmettingsmiddelen	Paresthesieën, tremor	Irritatie huid en slijmvliezen, longoedeem

* Organofosfaten zijn wereldwijd de meest gebruikte insecticiden en ze binden irreversibel aan het enzym acetylcholinesterase (AChE). Dit enzym wordt geremd in het afbreken van de neurotransmitter acetylcholine nadat dit vrijkomt uit zenuwuiteinden in het centrale en perifere zenuwstelsel. Dat zorgt in eerste instantie voor een toename van acetylcholine dat de neurale synapsen blijft stimuleren. De effecten daarvan variëren (zie tabel 3) afhankelijk van het type synaps, maar de gevolgen kunnen zeer ernstig zijn.

TABEL 3. ACUUT TOXISCH EFFECT VAN ORGANOFOSFATEN.

Muscarine-effect	**Nicotine-effect**	**CZS-effect**
Bronchoconstrictie (luchtwegvernauwing)	Spiertrekkingen	Insomnia (slapeloosheid)
Toegenomen bronchosecretie (vocht in de longen)	Fasciculaties (spiertrillingen)	Hoofdpijn
Misselijkheid, braken	Kramp	Depressie
Diarree	Spierzwakte	Angst

© 2018 www.beroepsziekten.nl

Hypotensie (lage bloeddruk)		Apathie
Bradycardie (vertraagde hartslag)		Lage reflexen
Miosis (pupilvernauwing)		Insulten (toevallen)
Urine-incontinentie		Verminderd bewustzijn tot coma met respiratoire insufficiëntie

Klachten door chronische blootstelling

Langdurige en chronische blootstelling aan pesticiden is schadelijk voor de functie van verschillende orgaansystemen in ons lichaam: zenuwstelsel, hormoonproductie, afweersysteem, voortplanting, nieren, hart- en vaten en longen. Er is een groeiende hoeveelheid bewijs dat blootstelling aan pesticiden de incidentie van ziekten als kanker, Parkinson, Alzheimer, multiple sclerose, diabetes, hart- en vaatzieken en nierziekten verhoogt. (1,2)

Het systematische review van Mostafalou et al. (2017) beschrijft bij mensen 43 ziekten gerelateerd aan blootstelling aan pesticiden, verdeeld over zes groepen. In volgorde van de hoeveelheid bewijs gaat het om carcinogeniteit, neurotoxiciteit, reprotoxiciteit, metabole toxiciteit, toxiciteit voor de longen en invloed op de ontwikkeling. Hieronder een kort overzicht van ziekten die veroorzaakt kunnen worden door chronische blootstelling aan pesticiden.

Kanker

Mostafalou et al. vinden 28 lokalisaties van kanker in negen orgaansystemen. Het best bestudeerd is hematologische kanker: leukemie en lymfoom. Daarna volgen hersentumoren, prostaatkanker, borstkanker, dikke darmkanker, pancreaskanker en longkanker. Verband met blootstelling wordt vooral gevonden voor insecticiden, op de voet gevolgd door herbiciden, fungiciden en fumigatiemiddelen.

- Kanker van het zenuwstelsel: hersentumoren bij kinderen en volwassenen, neuroblastoom (Bijlage 1; tabel 1)
- Kanker de spijsvertering: slokdarmkanker, maagkanker, dikke darmkanker, leverkanker, galblaaskanker, alvleesklierkanker (Bijlage 1; tabel 2)
- Kanker van het bloedvormende systeem – hematologische kankers: leukemie bij kinderen en volwassenen, lymfomen, multiple myeloom (Ziekte van Kahler) (Bijlage 1; tabel 3)
- Kanker van het bot en weke delen: botkanker, sarcomen (Bijlage 1; tabel 4)
- Kanker van de nieren en urinewegen: nierkanker, blaaskanker (Bijlage 1; tabel 5)
- Kanker van de voortplantingsorganen:
    - mannen: prostaatkanker, testiskanker
    - vrouwen: borstkanker, eierstokkanker, baarmoederhalskanker (Bijlage 1; tabel 6)
- Hoofd en hals kanker: oogkanker, larynxkanker, lipkanker, mondkanker (Bijlage 1; tabel 7)
- Overig: longkanker, schildklierkanker, huidkanker (Bijlage 1; tabel 8)

De kankerverwekkende werking van pesticiden ligt mogelijk in hun vermogen om het genetisch materiaal direct te beschadigen: schade aan chromosomen, DNA of de eiwitten van de histonen. Maar de werking kan ook liggen in het vermogen om de expressie van genen te beïnvloeden. Dit kan bijvoorbeeld door het beschadigen van celorganellen (mitochondriën en endoplasmatisch reticulum),

© 2018 www.beroepsziekten.nl

kernreceptoren, het endocriene netwerk of andere factoren die van invloed zijn op de homeostase van de cel. De kankerverwekkende eigenschappen van pesticiden worden ook beïnvloed door een serie van complexe factoren zoals leeftijd, geslacht, individuele gevoeligheid, hoogte en duur van de blootstelling en blootstelling aan andere kankerverwekkende stoffen. Zie voor een overzicht van onderbouwende literatuur Bijlage 1 Pesticiden en aandoeningen

Aandoeningen van het zenuwstelsel
Aandoeningen van het zenuwstelsel komen na kanker op de tweede plaats als het gaat om de risico's van blootstelling (Bijlage 1 Tabel 9). Het gaat voornamelijk om de neurodegeneratieve aandoeningen:

- Ziekte van Alzheimer
- Ziekte van Parkinson
- Amyotrofische Lateraal Sclerose – ALS

De belangrijkste groep van pesticiden voor deze aandoeningen zijn de insecticiden zoals de organo-chloorverbindingen, organofosfaten en carbamaten. Echter ook herbiciden als paraquat zitten in de verdachte hoek, vooral als het gaat om Parkinson. Het primaire biologische mechanisme is via het direct aangrijpen van de stoffen op delen van het zenuwstelsel.

Vruchtbaarheid, voortplanting, zwangerschap en ontwikkeling
Blootstelling aan bestrijdingsmiddelen kan invloed hebben op alle aspecten van vruchtbaarheid en voortplanting, op de gezondheid van het ongeboren kind en op de ontwikkeling van het kind na de geboorte (Bijlage 1, tabel 10)

- Onvruchtbaarheid
- Verminderde zaadkwaliteit
- Aangeboren afwijkingen
- Endocriene invloeden
- Ontwikkelingsstoornissen bij kinderen
    - ADHD
    - Autisme
    - Ontwikkelingsachterstand

Longaandoeningen
Blootstelling aan bestrijdingsmiddelen kan invloed hebben op de luchtwegen en kan bijdragen aan het ontstaan van een aantal longaandoeningen (Bijlage 1, tabel 11)

- Astma
- Verergerend astma
- Chronische bronchitis/COPD
- Piepende ademhaling
- Ontstekingen van de lage luchtwegen

Metabole aandoeningen
Blootstelling aan bestrijdingsmiddelen kan invloed hebben op de stofwisseling en bijdragen aan het ontstaan van bepaalde metabole aandoeningen (Bijlage 1, tabel 12)

© 2018 www.beroepsziekten.nl

- Diabetes, vooral type II
- Obesitas

Hart- en vaatziekten
Chronische blootstelling aan pesticiden kan leiden tot

- Atherosclerose
- Coronaire hartaandoeningen

Andere chronische aandoeningen
Chronische blootstelling aan pesticiden kan leiden tot:

- Chronische nieraandoeningen
- chronisch vermoeidheidssyndroom,
- auto-immuunaandoeningen zoals SLE (systemische lupus erythematosis)
- reumatoïde artritis

Hoe kunnen we de blootstelling aan pesticiden karakteriseren?

Veel informatie over het beheersen van de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen is te vinden in het Arbokennis dossier Gewasbestrijdingsmiddelen (2009).

Het karakteriseren van blootstelling aan pesticiden is een uitdaging, vooral in retrospectief. Dit komt onder meer door de grote verscheidenheid aan stoffen en variatie in gebruik over tijd en ruimte. In veel epidemiologische studies gebruikt men daarom indicatoren van blootstelling zoals het beroep of weinig specifieke classificaties, zoals blootstelling aan herbiciden. Dat in de studies naar gezondheidseffecten van pesticiden regelmatig inconsistente resultaten worden gevonden, is deels te wijten de beperkingen in de blootstellingsschattingen. Niettemin is nauwkeurige, retrospectieve karakterisering van blootstelling, op het niveau van individuele werkzame stoffen, van belang om de relatie tussen pesticiden en gezondheid beter te onderzoeken en begrijpen.

Er wordt aangenomen dat de mate van blootstelling aan pesticiden via het milieu laag is in vergelijking met beroepsmatige blootstelling. Maar het aantal personen dat mogelijk via deze route wordt blootgesteld is hoog en omvat ook potentieel meer gevoelige subgroepen (zoals kinderen en ouderen). Met behulp van geografische informatie systemen (GIS) en ruimtelijke datasets wordt er steeds meer onderzoek gedaan naar blootstelling via het milieu. Zo staan in het rapport van de Gezondheidsraad "Dossier gewasbescherming en omwonenden" van 29 januari 2014 de mogelijke gezondheidsrisico's voor omwonenden van landbouwpercelen door het gebruik van chemische gewasbeschermingsmiddelen. Ook informeert het Voedingscentrum consumenten via de website allesoverbestrijdingsmiddelen.nl over de risico's van resten van gewasbeschermingsmiddelen op groente en fruit.

Wat kunnen we doen ter preventie van te hoge blootstelling aan pesticiden?

De beheersmaatregelen moeten ervoor zorgen dat de grenswaarde voor de betrokken stof niet wordt

© 2018 www.beroepsziekten.nl

overschreden. Voor een effectieve beheersing op lange termijn moeten de maatregelen praktisch, uitvoerbaar en duurzaam zijn.

Vormen van beheersmaatregelen in volgorde van de arbeidshygiënische strategie zijn:

- Bronmaatregelen: beperk of verhinder de verspreiding van het middel aan de bron, onder andere door de keuze van het middel en de aard van de formulering. En kies voor een bestrijding zonder chemische middelen.
- Organisatorische maatregelen: zorg bijvoorbeeld voor roulatie van werkzaamheden en voor voorlichting en training van de werknemers.
- Technische maatregelen: kies bijvoorbeeld de juiste spuitdop of toepassingstechniek of gebruik een tractor met gesloten cabine.
- Persoonlijke beschermingsmiddelen: besteed aandacht aan de inherente effectiviteit van de maatregel en het feitelijk gebruik ervan (persoonlijke hygiëne). Persoonlijke beschermingsmiddelen zijn bijvoorbeeld handschoenen, beschermende kleding en adembescherming.

Wie professionele gewasbeschermingsmiddelen op voorraad heeft of deze gebruikt, moet over een *gewasbeschermingsplan* beschikken. Dit plan moet zijn gebaseerd op de beginselen van een goede gewasbeschermingspraktijken en geïntegreerde bestrijding (een strategie waarbij ziekten en plagen voorkomen en/of onderdrukt worden met zo min mogelijk schade voor mens, milieu en nuttige organismen). Bij geïntegreerde gewasbescherming maakt de werkgever gebruik van alle technieken en strategieën en daarbij komt chemische bestrijding op de laatste plaats.

Welke wet- en regelgeving is van toepassing?

Europese wetgeving	Nederlandse wetgeving
Verordening (EG) 1107/2009	Wet gewasbeschermingsmiddelen en biociden
Verordening (EG) 396/2005	Besluit gewasbeschermingsmiddelen en biociden
Uitvoeringsverordening (EU) 540/2011	Regeling gewasbeschermingsmiddelen en biociden

De Wet gewasbeschermingsmiddelen en biociden (onderdeel van de Warenwet) heeft als doel nadelige gevolgen door het gebruik van bestrijdingsmiddelen te voorkomen. De controle op deze wet is in handen van de Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit (NVWA).

Een gewasbeschermingsmiddel of biocide mag alleen toegepast worden wanneer het middel is toegelaten door het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden Ctgb. Deze Commissie, die is ingesteld door de minister van VWS beslist daar zelfstandig over. Toelating is mogelijk na beoordeling van de risico's met behulp van voorlopige Maximale Residu Limieten (MRL's). Bij de risicobeoordeling wordt onderzocht of er bij normaal gebruik geen nadelige milieu- of

© 2018 www.beroepsziekten.nl

gezondheidseffecten zullen optreden. Toelating kan alleen wanneer de werkzame stof is goedgekeurd in Europa. *Het gebruik van niet-toegelaten middelen is verboden.*

Werkgevers moeten zorgen voor een veilige en gezonde werkplek voor werknemers volgens de Arbowet. Het werken met pesticiden mag geen gevaar opleveren voor de veiligheid en gezondheid van werknemers. In de risico-inventarisatie en -evaluatie (RI&E) moet de blootstelling aan deze middelen worden beoordeeld.

Voor het beroepsmatig toepassen, verkopen en/of in opslag hebben van gewasbeschermingsmiddelen en bepaalde biociden is een *licentie* verplicht. Een licentie toont aan dat de bezitter het middel doelmatig kan toepassen. Meer informatie hierover is te vinden op de website van Bureau Erkenningen (https://www.erkenningen.nl/) .

Werknemers zijn verplicht de *veiligheidsvoorschriften en -instructies* van een bestrijdingsmiddel op te volgen en veilig en gezond te werken. Op elk etiket staat wat de werkzame stof is en welke risico's deze heeft en welke werkwijze toegepast moet worden. Ook wordt vermeld welke persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM's) werknemers moeten gebruiken. Let wel: een werkgever moet voor de situatie in het bedrijf beoordelen of de aangegeven bescherming op het etiket passend is, want er kan een ander niveau van bescherming nodig zijn als de situatie in het bedrijf afwijkt van de situatie die op het etiket beschreven staat.

Waar kan ik betrouwbare informatie over pesticiden vinden?

Ctgb Toelatingen database van het Ctgb	Nagaan of middelen in Nederland zijn toegelaten en voor welk gebruik
EU pesticides database	In de EU Pesticides database is na te gaan welke stoffen zijn goedgekeurd in de Europese en of gezondheidskundige normen zoals ADI , ARfD en AOEL en MRL voor werkzame stoffen beschikbaar zijn
MRL's voor pesticiden in Europa	In de Europese pesticiden database kunt u de Europese Maximale Residu Limieten vinden voor pesticiden.
WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard	Hierin worden pesticiden geclassificeerd naar hun risico op acute effecten op de gezondheid (eenmalige blootstelling of blootstelling gedurende een korte periode
Bestrijdingsmiddelennatlas	Biedt informatie over de metingen van bestrijdingsmiddelen in oppervlaktewater, gekoppeld aan landgebruik en getoetst aan verschillende normen voor de waterkwaliteit.
Grondwateratlas	Biedt informatie over de metingen van bestrijdingsmiddelen in de grond
EFSA	EFSA Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid; database met > 4000 stoffen met een samenvatting van risicobeoordeling voor de volksgezondheid.

© 2018 www.beroepsziekten.nl

EFSA OpenFoodTox	
FAO-Pesticide Management	FAO (Food and Agriculture Organization United Nations) Pesticide Management geeft informatie over de wereldwijde beoordeling van werkzame stoffen in pesticiden en residuen in voedsel
MRL's voor pesticiden in de Codex Alimentarius	In de Codex Alimentarius zijn Maximale Residu Limieten opgenomen voor onder andere residuen van pesticiden in voedsel.
EU DG Health and Food Safety	Informatie over stoffen en producten t.b.v. voedselveiligheid
ECHA European Chemicals Agency	Informatie van de industrie over stoffen geproduceerd en geïmporteerd in de EU: gevaareigenschappen, gevaarindeling en informatie over veilig gebruik. Via de ECHA ook informatie over de indeling en etikettering volgens Annex VI van de CLP Classification, Labelling and Packaging
TOXNET	Doorzoekt meerdere databases tegelijk. Bevat databases met stofinformatie; zowel over de humane toxicologie als ecotoxicologie; doorzoekt onder andere HSDB, IRIS en ITER databases.
IARC Monographs	Website met lijst van carcinogene stoffen
EPA-IRIS	Integrated Risk Information System (IRIS) is de stoffendatabank van de US EPA Environmental Protection Agency, waarin referentiewaarden te vinden zijn
Overzicht Factsheets Bestrijdingsmiddelen Steunpunt Milieu en Gezondheid België	• Chloorpropham • ETU (ethyleenthioureum) • chloorthalonil (DaconilR) of 2,4,5,6,-tetrachloro-1,3-benzeendicarbonitrile • 2,4-dichlorofenoxyazijnzuur (2,4-D) • Glyfosaat en AMPA • Metabolieten organofosfaatpesticiden • Para-dichloorfenol (2,5-DCP) • Pyrethroïde pesticiden

© 2018 www.beroepsziekten.nl

Bronnen

Achtergronddocument Facsheet Pesticiden

Bijlage 1 Pesticiden en aandoeningen

1. Mostafalou & Abdollahi, Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives, Toxicology and Applied Pharmacology Vol. 268, Issue 2, 15 April 2013, Pages 157-177
2. Mostafalou & Abdollahi, Pesticides: an update of human exposure and toxicity, Archives of Toxicology, February 2017, Volume 91, Issue 2, pp 549–599

Presentatie Heijermanslezing: Blootstelling aan pesticiden: een zoektocht naar informatie

© 2018 www.beroepsziekten.nl

Productie 12

Gewasverzorging

Voor de gewasverzorging moeten maatregelen worden genomen, die er voor zorgen dat het gewas gezond blijft. In de basis gaat het om preventieve maatregelen die altijd worden uitgevoerd. Daarnaast is de monitoring van de gewassen erg belangrijk. Elke week wordt er gecontroleerd of er problemen opspelen in de gewassen. Aan hand van deze monitoring worden de maatregelen en werkzaamheden bepaalt die plaats moeten vinden om het gewas gezond te houden.

0

[redacted]

Tagetes

In de grond bevinden zich aaltjes. Hele kleine wormpjes die je met het blote oog niet kunt waarnemen. D
voor onze gewassen.

Voorheen gebruikten wij een chemische nattegrondontsmetting Metam Natrium (Monam) om deze schac
behandeling van de grond is een tijdje verboden geweest. Ze mag nu wel weer toegepast worden onder b

In de periode dat de natte grontontsmetting niet meer toegepast mocht worden hebben wij een natuurlij

Tagetes (afrikaantjes)

Deze natuurlijke aaltjes bestrijder bevalt zo goed dat [redacted] besloten heeft om hier mee door t

Tagetes is een plantje. Deze zaaien wij, als de omstandigheden goed genoeg zijn en de kans op vorst voo
Het gewas moet goed dicht komen te staan en 100 dagen groen blijven om een zo goedmogelijk werking
mogelijk de kans hebben om te groeien omdat de aaltjes zich hierop kunnen vermeerderen.

De werking gaat als volgdt... het aaltje prikt in de wortels van de Tagetes plant. De plant geeft een stofje
aan sterft.

Het voordeel van Tagetes in vergelijking met de chemische ontsmetting is dat de Tagetes bepaalde aaltje
gewassen opruimd. Tagetes ruimd dus niet alle aaltjes op.

In de bodem hebben we dus leven. Dat noemen we bodemleven. Hier leven dus goede en schadelijke aal
en aaltjes die geen schade brengen aan de gewassen. Door Tagetes te telen gaat een bepaalde groep sch
blijven leven.

Roofalen (de natuurlijke vijanden van de schadelijk aaltjes) blijven ook leven. Het bodemleven blijft dus b

Hierdoor is Tagetes beter voor het bodemleven en brengt ons daardoor een betere groei van de gewasen

Er is in de lelieteelt nog één aaltje (annemonus) wat ons plaagt en waar we helaas tot op heden nog geen
voor hebben.

We hopen deze in de toekomst nog te vinden.

0

Gewasbescherming

In de lelieteelt is gewasbescherming belangrijk voor de verzorging van het gewas. Hiermee kan [redacted] de lelies beschermen tegen schimmels, onkruid, bacteriën & insecten. Bij de gewasbescherming is het kiezen van je moment en de interval het belangrijkst voor het optimaliseren van het resultaat. Factoren als wind, regen en temperatuur zijn belangrijk bij het kiezen van je spuitmoment en kunnen hierdoor variëren.

Er is niet één gewasbeschermingsmiddel apart voor de lelieteelt ontwikkeld. Daar is deze sector te klein voor, dus niet interessant voor fabrikanten. De lelieteelt lift dus mee met de gewasbeschermingsmiddelen die voor onze voedselgewassen ontwikkeld zijn.

De middelen die gebruikt worden in de gewasbescherming zijn uitvoerig getest voor de veiligheid van de toepasser en zijn als niet schadelijk bewezen. Doordat de gebruiker het meest in aanraking komt met de middelen is vast gesteld dat het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen veilig is voor omstanders.

Meer informatie over gewasbeschermingsmiddelen in de lelieteelt kunt u vinden op:

- http://www.ctgb.nl
- http://www.lelieteelt.nl/index.php/teelt/gewasbescherming
- https://www.nvwa.nl/onderwerpen/gewasbescherming

0

Productie 13

Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Gewasbeschermingsmiddelen en neurodegeneratieve ziekten: mogelijkheden om de toelatingsvereisten te verbeteren

RIVM-briefrapport 2021-0153
H. Heusinkveld et al.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Gewasbeschermingsmiddelen en neurodegeneratieve ziekten: mogelijkheden om de toelatingsvereisten te verbeteren

RIVM-briefrapport 2021-0153
H. Heusinkveld et al.

Colofon

© RIVM 2021
Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van haar producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook www.rivm.nl/toegankelijkheid.

DOI 10.21945/RIVM-2021-0153

H. Heusinkveld (auteur), RIVM
G. Wolterink (auteur), RIVM
E. de Jong (auteur), RIVM
E. Hessel (auteur), RIVM

Contact:
Esther de Jong
Voeding, Preventie en Zorg\Voedselveiligheid
Esther.de.jong@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit in het kader van opdracht 10B.4.3.

Dit is een uitgave van:
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Gewasbeschermingsmiddelen en neurodegeneratieve ziekten: mogelijkheden om de toelatingsvereisten te verbeteren

Gewasbeschermingsmiddelen beschermen planten tegen organismen waar planten ziek van kunnen worden zoals schimmels en insecten. Om ervoor te zorgen dat deze middelen veilig zijn voor mens, dier en milieu worden ze uitgebreid getest. Er zijn aanwijzingen dat mensen die in het verleden lang met chemische stoffen hebben gewerkt, zoals telers met gewasbeschermingsmiddelen, een grotere kans hebben om ziekten te krijgen die het zenuwstelsel aantasten (neurodegeneratieve ziekten), zoals Parkinson en Alzheimer.

Deze ziekten ontstaan door een combinatie van factoren zoals ouderdom, leefstijl en langdurige blootstelling aan stoffen in het milieu of op het werk. Dit maakt het moeilijk om één stof als oorzaak aan te wijzen. Het is daarom belangrijk om al voor de goedkeuring te bepalen of een stof een aandoening kan veroorzaken.

In dat verband is in Europa de vraag ontstaan of de vereiste informatie voor de risicobeoordeling van gewasbeschermingsmiddelen kan aantonen of werkzame stoffen in deze middelen schadelijk zijn voor het zenuwstelsel. Het RIVM adviseert op basis van een verkennend onderzoek om de datavereisten en testrichtlijnen te verbeteren.

In de datavereisten voor werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen wordt niet standaard informatie gevraagd over de effecten van deze stoffen op het zenuwstelsel. Ook geven de huidige testrichtlijnen onvoldoende inzicht of een stof een kleine, onopvallende veranderingen in de hersenen kan veroorzaken waardoor aandoeningen als Parkinson kunnen ontstaan.

Er zijn mogelijkheden om aan de bestaande testrichtlijnen effecten toe te voegen om aandoeningen als Parkinson te kunnen onderzoeken. Voor deze aandoeningen was het lange tijd niet duidelijk welke effecten gemeten moeten worden. Het RIVM raadt aan een werkgroep op te richten waarin alle Europese kennis over mogelijke effecten kan worden samengebracht. De resultaten van dit onderzoek kunnen gebruikt worden om de testrichtlijnen verder te ontwikkelen.

Ook beveelt het RIVM aan om testen zonder dier (in vitro) te ontwikkelen om meer informatie te krijgen of stoffen in gewasbeschermingsmiddelen eraan kunnen bijdragen dat aandoeningen als Parkinson ontstaan.

Kernwoorden: gewasbeschermingsmiddelen, neurodegeneratieve ziekten, Parkinson, ALS, Alzheimer

Synopsis

Pesticides and neurodegenerative diseases: possibilities for improving the market authorisation requirements

Pesticides protect plants against organisms that cause plant diseases such as moulds and insects. Such agents are extensively tested to ensure that they are safe for humans, animals, and the environment. There are indications that persons with a past history of working over a long period of time with chemical substances, such as growers who work with pesticides, are at greater risk of developing diseases that damage the nervous system (neurodegenerative diseases), such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease.

These diseases are caused by a combination of factors such as old age, lifestyle, and long-term exposure to substances in the environment or at work. This makes it difficult to identify a single substance as the cause. It is therefore important to determine whether a substance can cause a disease before it is authorised for market distribution.

Within that context, a discussion has arisen in Europe as to whether the information required for the risk assessment of pesticides can show whether active ingredients in these agents are harmful for the nervous system. Based on an initial study, RIVM recommends improving the relevant data requirements and testing guidelines.

The data requirements for active ingredients in pesticides do not include standard information regarding the effects of these substances on the nervous system. The current testing guidelines also do not provide sufficient insight into whether a substance can cause small inconspicuous changes in the brain that can lead to diseases such as Parkinson's.

It is possible to include effects in the current testing guidelines in order to be able to investigate diseases such as Parkinson's. For a long time, it has not been clear which affects have to be measured in relation to these diseases. RIVM recommends establishing a working group in which all European knowledge with regard to possible effects can be brought together. The results of this research can be used to further develop the testing guidelines.

RIVM also recommends developing in vitro tests (without animals) that can provide additional information to determine whether substances in pesticides can contribute to the development of diseases such as Parkinson's.

Keywords: pesticides, neurodegenerative diseases, Parkinson's, ALS, Alzheimer's

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 11

2 Ziektebeelden en milieublootstelling — 13
2.1 Ziekte van Alzheimer — 13
2.2 Ziekte van Parkinson — 13
2.3 Motor neuron ziekten (ALS) — 13
2.4 Verband met milieufactoren — 14
2.5 Gemene delers in neurodegeneratieve ziekten — 15

3 Richtlijnen en datavereisten — 17
3.1 Datavereisten — 17
3.2 Mogelijkheden en beperkingen van bestaande testrichtlijnen voor het detecteren van neurotoxiciteit en neurodegeneratie — 18
3.3 Indicatoren voor neurodegeneratieve ziekten — 22
3.4 Mogelijkheden voor aanpassingen van de vereisten in de testrichtlijnen — 22

4 Internationale en Europese initiatieven op het gebied van neurodegeneratieve ziekten en gewasbeschermingsmiddelen — 25

5 Conclusies en aanbevelingen — 27

Referenties — 29

Samenvatting

In de afgelopen jaren is het risico op de ontwikkeling van neurologische aandoeningen en neurodegeneratieve ziekten als gevolg van blootstelling aan chemische stoffen een terugkerend punt van discussie. Dit verkennend onderzoek richt zich op de vraag of de huidige EU data- en testvereisten voor de goedkeuring van werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen geschikt zijn om te beoordelen of een werkzame stof een effect kan hebben dat bijdraagt aan de ontwikkeling van neurodegeneratieve ziekten.

De oorzaak van de ontwikkeling van neurodegeneratieve ziekten blijkt in de meerderheid van de gevallen een combinatie te zijn van leefstijlfactoren, genetische variaties en milieufactoren waaronder de blootstelling aan gewasbeschermingsmiddelen. Epidemiologische studies tonen een plausibel verband aan tussen de blootstelling aan chemische stoffen, zoals gewasbeschermingsmiddelen, metalen en oplosmiddelen, en neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer en Amyotrofe lateraal sclerose (ALS). Het aantonen van een causaal verband voor specifieke werkzame stoffen is echter lastig vanwege de kleine onderzoeksgroepen en de blootstelling over langere tijd aan verschillende werkzame stoffen.

De huidige datavereisten die gelden voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen leveren beperkt bruikbare informatie om het neurodegeneratief potentieel van een (nieuwe) stof te kunnen inschatten. Zo zijn bijvoorbeeld de histopathologische analyses in de (semi)chronische dierproeven niet geschikt om subtiele veranderingen in de hersenen te detecteren. Verder wordt in de Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) testrichtlijnen niet gespecificeerd welke hersengebieden onderzocht moeten worden en zijn er geen vereisten voor onderzoek van specifieke neurotransmittersystemen.
De detectie van potentiële neurodegeneratieve effecten van een nieuwe werkzame stof kan worden verbeterd door een aanpassing van de huidige OECD-testrichtlijnen. Gezien de complexiteit van neurodegeneratieve ziekten en de lange ontwikkeling ervan is het aan te raden om extra parameters op te nemen in de chronische proefdierstudies. Dit zou gecombineerd kunnen worden met verschillende *in vitro* testen. Voordat de testrichtlijnen aangepast kunnen worden moet echter onderzocht worden welke eindpunten het meest geschikt zijn om als testparameter opgenomen te worden. Er lopen enkele internationale projecten die werken aan *in vitro* modellen voor onder andere parkinson, maar er zijn vooralsnog geen gevalideerde *in vitro* methoden beschikbaar. Voor het testen van de al toegelaten werkzame stoffen is het belangrijk dat er, in plaats van het uitvoeren van aanvullende chronische proefdierstudies, specifieke *in vitro* testen ontwikkeld worden.

1 Inleiding

In de afgelopen jaren is het risico op de ontwikkeling van neurologische aandoeningen en neurodegeneratieve ziekten als de ziekte van Parkinson als gevolg van blootstelling aan chemische stoffen, zoals werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen, een terugkerend punt van discussie op zowel nationaal als Europees niveau. Gewasbeschermingsmiddelen mogen uitsluitend stoffen bevatten waarvan op basis van de datavereisten die zijn vast gelegd in de toelatingsprocedure wordt verwacht dat zij geen onaanvaardbaar risico vormen voor mens, dier en milieu. Voor de goedkeuring van een werkzame stof in gewasbeschermingsmiddelen in de EU is een pakket aan toxiciteitsstudies vereist op basis waarvan de mogelijke risico's van de stof bepaald wordt. Het is echter de vraag of het vereiste datapakket doeltreffend is om een mogelijk effect van een stof op het ontwikkelen van neurodegeneratieve ziekten in mensen in te schatten. Het huidige verkennend onderzoek richt zich op die vraag. Binnen de EU lopen er discussies over hoe de datavereisten van gewasbeschermingsmiddelen voor neurotoxiciteit verbeterd zouden moeten worden. De uitkomst van dit verkennend onderzoek zou in deze discussie gebruikt kunnen worden.

Neurodegeneratieve aandoeningen zijn ziektebeelden die worden gekenmerkt door het afsterven van zenuwcellen in specifieke delen van het zenuwstelsel wat leidt tot functieverlies. Verschillen in symptomen tussen neurodegeneratieve aandoeningen zijn terug te voeren op de functie van de aangedane (hersen)gebieden. Hierdoor kenmerkt de ene aandoening zich bijvoorbeeld primair door problemen met coördinatie van beweging (parkinson) terwijl een andere aandoening eerder leidt tot verlies van geheugenfunctie (alzheimer/dementie). Ook al lijken de ziektebeelden daardoor gescheiden, er zijn vele tussenvormen die gekenmerkt worden door overlappende symptomen en pathologie. Zo komt dementie in latere stadia van parkinson meer voor en lijden dementie patiënten vaker aan bewegingsstoornissen.
Ook al worden de meest voorkomende neurodegeneratieve ziekten (parkinson en alzheimer) beschouwd als ouderdomsziekten, het is aangetoond dat leefstijlfactoren en factoren uit het milieu en de werkomgeving een rol spelen in het ontstaan en het verloop van de ziektes ((Aloizou et al. 2020; Pringsheim et al. 2014)). Om die reden is in Frankrijk parkinson aangemerkt als beroepsziekte. Het verband met milieufactoren geldt niet alleen voor parkinson en alzheimer, maar ook voor minder voorkomende neurodegeneratieve motorneuron aandoeningen zoals amyotrofe lateraal sclerose (ALS) ((Pearce and Kromhout 2014)). De term milieufactoren is in dit geval een containerbegrip voor een breed palet aan chemische stoffen inclusief gewasbeschermingsmiddelen waaraan de mens blootgesteld kan worden.

In dit rapport beschrijven we de achtergrond van de ziektebeelden van neurodegeneratieve ziekten en geven we een beeld van de beschikbare kennis vanuit de epidemiologie over de rol van gewasbeschermingsmiddelen bij het voorkomen van neurodegeneratieve

aandoeningen. Verder omschrijven we wat bekend is over onderliggende mechanismen uit de neurotoxicologie. In het vervolg beschrijven we de datavereisten voor de beoordeling van gewasbeschermingsmiddelen en de vereisten in de huidige testrichtlijnen en verkennen of er verbeteringsmogelijkheden zijn.

2 Ziektebeelden en milieublootstelling

2.1 Ziekte van Alzheimer

Alzheimer is de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening in de westerse wereld. De prevalentie van alzheimer in Europa ligt tussen de 4,5 en 5% van de populatie boven de 65 jaar (Niu et al. 2017). Alzheimer is primair een ouderdomsziekte, slechts 1-2% van de gevallen vindt zijn oorsprong in genetische (overerfbare) defecten, zoals varianten van het APOE gen dat codeert voor het apo-lipoprotein E eiwit (Long and Holtzman 2019). De overige gevallen zijn van onbekende oorzaak. De ziekte van Alzheimer wordt histopathologisch gekenmerkt door degeneratie van zenuwcellen in de buitenste lagen van de hersenen (corticale regio). Dit gaat gepaard met de vorming van plaques in het omliggende weefsel bestaande uit geaggregeerde eiwitten zoals amyloid beta en tau. Net als bij parkinson komen deze eiwitten normaal voor in het brein, maar door grotendeels onbekende redenen slaan deze eiwitten neer en vormen plaques (Dos Santos Picanco et al. 2018).

2.2 Ziekte van Parkinson

De ziekte van Parkinson en parkinsonismen vormen de tweede meest voorkomende groep neurodegeneratieve aandoening, na alzheimer. De ziekte treft ongeveer 1-2% van de Europese populatie boven de 65 jaar en komt meer voor bij mannen dan bij vrouwen. In 5-10% van de gevallen is er een genetische oorzaak van de ziekte, maar in 90-95% van de gevallen wordt de ziekte ingeschat als sporadisch en is de oorzaak onbekend (Pringsheim et al. 2014). Histopathologisch wordt parkinson gekenmerkt door het selectief afsterven van de dopaminerge neuronen in de middenhersenen, specifiek in de substantia nigra en de verbindingen met het striatum, de zogeheten nigrostriatale verbinding. In geval van parkinson wordt in de aangedane gebieden eiwit depositie gevonden, voornamelijk bestaande uit alpha synucleine en tau. Neurochemisch kenmerkt parkinson zich door een tekort aan dopamine in de middenhersenen waardoor de signaaloverdracht tussen neuronen stilvalt. De middenhersenen zijn betrokken bij het plannen, coördineren en uitvoeren van bewegingen. Een tekort aan neurotransmitter in deze hersengebieden uit zich daardoor in onvrijwillige bewegingen (trillen) en problemen met het opstarten en stoppen van beweging (Braak et al. 2003).

2.3 Motor neuron ziekten (ALS)

Amyotrofe lateraal sclerose (ALS) is een ziekte die voorkomt bij ongeveer 5 per 100.000 mensen (vaker bij mannen dan vrouwen) in westerse landen (Oskarsson, Horton, and Mitsumoto 2015). De achtergrond van de ziekte is in 5-10% gevallen een genetisch defect en in de rest van de gevallen is de oorzaak onbekend. Het belangrijkste kenmerk van ALS is het afsterven van motorneuronen (de cellen die verantwoordelijk zijn voor de spieraansturing) in ruggenmerg, hersenstam en de motorische schors van het brein. In de aangedane gebieden worden eiwitinsluitsels gevonden die met name bestaan uit beschadigd of verkeerd gevouwen neurofilamenten. Dit zijn eiwitten die in de gezonde cel verantwoordelijk zijn voor de structuur van de

zenuwbanen en transport van eiwitten en moleculen (van Es et al. 2017).

2.4 Verband met milieufactoren

De oorzaak van de ontwikkeling van neurodegeneratieve ziekten in de meerderheid van de gevallen wordt beschreven als multifactorieel met een bijdrage van leefstijlfactoren, (niet oorzakelijke) genetische variaties, en milieufactoren.
Een groeiende hoeveelheid epidemiologische data wijst blootstelling aan gewasbeschermingsmiddelen, al dan niet in combinatie met blootstelling aan andere chemische stoffen, aan als risicofactor voor het ontwikkelen van parkinson (Allen and Levy 2013; Ascherio et al. 2006; Kamel et al. 2007; Kenborg et al. 2012; Moisan and Elbaz 2011; Moisan et al. 2015; Narayan et al. 2017; Narayan et al. 2013; Shrestha et al. 2020; Singh, Ahmad, and Kumar 2007; Van Der Mark et al. 2014; Van Maele-Fabry et al. 2012; Wang et al. 2011), alzheimer (Aloizou et al. 2020; Baldi et al. 2003; Baltazar et al. 2014; Hayden et al. 2010; Jones 2010; Richardson et al. 2014; Yan et al. 2016) en ALS (Bonvicini et al. 2010; Kamel et al. 2012; Malek et al. 2012; McGuire et al. 1997).

Bij meer voorkomende ziekten zoals parkinson en alzheimer is het vanwege de groepsgrootte in de studies mogelijk om aanwezige verbanden tussen blootstelling aan stofgroepen of zelfs individuele stoffen en het voorkomen van de ziekte aan te tonen. In het geval van een minder voorkomende ziekte zoals ALS is het lastiger om epidemiologisch een verband te leggen met specifieke milieufactoren (Oskarsson, Horton, and Mitsumoto 2015). Uit de beschikbare epidemiologische data blijkt toch dat beroepsmatige blootstelling aan gewasbeschermingsmiddelen een risicofactor is voor het ontwikkelen van ALS (Bonvicini et al. 2010; Kamel et al. 2012; Malek et al. 2012; McGuire et al. 1997). Binnen beroepsmatig blootgestelde personen blijken mannen een groter risico voor ALS te lopen dan vrouwen (Malek et al. 2012). Voor het aantonen van verbanden met specifieke stoffen of klassen gewasbeschermingsmiddelen zijn de meeste onderzoeksgroepen echter vaak te klein. Desalniettemin suggereert de beschikbare data een verband tussen ALS en organochloor-insecticiden (Kamel et al. 2012).

Naast gewasbeschermingsmiddelen zijn er nog andere chemische stoffen waarvoor aanwijzingen zijn dat ze (bij gecombineerde blootstelling) een rol kunnen spelen in het ontstaan van neurodegeneratieve aandoeningen. Dit zijn onder andere silica (Rondeau et al. 2009), metalen zoals onder andere mangaan, aluminium en lood (Gamache et al. 2019; Rondeau et al. 2000; Rondeau et al. 2009; Santibañez, Bolumar, and García 2007; Van Dyke et al. 2020) en oplosmiddelen (De Miranda and Greenamyre 2020; Reis et al. 2016; Santibañez, Bolumar, and García 2007). Specifiek voor parkinson blijkt de combinatie van blootstelling aan metaal via lasrook (met name mangaan) en gewasbeschermingsmiddelen blootstelling de leeftijd bij diagnose met gemiddeld 5 jaar te vervroegen (Gamache et al. 2019; Ratner et al. 2014).

Het is aangetoond dat de blootstelling aan milieufactoren in combinatie met bepaalde varianten van genen het risico op het ontwikkelen van

neurodegeneratieve ziekten verhoogd. Hier is sprake van in het geval van alzheimer bij APOE varianten en blootstelling aan aluminium (Van Dyke et al. 2020) en bij varianten van cytochroom P450 ontgiftingsenzymen en blootstelling aan organochloor-gewasbeschermingsmiddelen (Singh, Ahmad, and Kumar 2007)). In het geval van parkinson en motorneuron ziekten is het bekend voor varianten van het PON1 gen en blootstelling aan organofosfaat gewasbeschermingsmiddelen (Paul et al. 2017) en GST polymorfismen en blootstelling aan herbiciden (Wilk et al. 2006). In deze gevallen laten de data zien dat de ontwikkeling van het ziektebeeld versneld wordt door de interactie tussen het gen en de blootstelling.

In veel gevallen zijn studiepopulaties klein en is het lastig om een causaal verband aan te tonen tussen de ontwikkeling van neurodegeneratieve ziekten en blootstelling aan specifieke stoffen of stofgroepen. De conclusie over de bijdrage van de blootstelling aan gewasbeschermingsmiddelenblootstelling aan het risico op de ontwikkeling van zulke ziektebeelden is dan ook vaak generiek. Andere redenen hiervoor zijn de relatief lange tijd die nodig is om een (klinisch detecteerbare) neurodegeneratieve ziekte te ontwikkelen en dat het lastig is om de blootstelling in kaart te brengen vanwege de grote overlap in stoffen waaraan mensen gedurende deze periode zijn blootgesteld. In een beperkt aantal studies is in meer detail gekeken naar groepen van werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen of zelfs individuele stoffen, in relatie tot het risico op parkinson. Hieruit blijken verbanden met onder andere de in de EU niet meer goedgekeurde stoffen paraquat (Shrestha et al. 2020; Tangamornsuksan et al. 2019; Tanner et al. 2011; Vaccari et al. 2019), rotenone (Dhillon et al. 2008; Tanner et al. 2011), chloorpyrifos (Dhillon et al. 2008) en de combinatie van dithiocarbamaten met diquat/paraquat (Costello et al. 2009). Of hetzelfde geldt voor werkzame stoffen die momenteel nog wel op de markt zijn is onbekend wegens gebrek aan specifieke data. Hierbij dient opgemerkt te worden dat dit gebrek ook geldt voor chemische stoffen wegens binnen andere regulatoire kaders.

2.5 Gemene delers in neurodegeneratieve ziekten

In vrijwel alle neurodegeneratieve ziekten speelt een langzaam oplopend verlies aan neuronen een rol, waarbij het klinisch beeld pas gezien wordt als een groot deel van de neuronen verloren gegaan is. In het geval van parkinson is dit bijvoorbeeld 60-80% van de dopaminerge neuronen in de middenhersenen (Jellinger 2009). In alle hierboven beschreven ziektebeelden treedt daarbij een verstoring van de eiwithomeostase op wat resulteert in stapeling van eiwitten (bijv. tau, amyloid beta, alpha synucleine of neurofilamenten) en vorming van plaques en insluitsels. Mechanismen die hieraan ten grondslag liggen of er een aanjagende rol in kunnen spelen zijn neuroinflammatie, verstoring van mitochondriale energiehuishouding, oxidatieve stress en schade aan de bloed-hersenbarrière of het vaatbed (bijv. (Miller et al. 2009; Taetzsch and Block 2013))

Het ontwikkelen van een neurodegeneratieve aandoening kost tijd. De blootstelling aan werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen of

andere chemische stoffen kan, afhankelijk van het neurotoxisch mechanisme, zorgen voor de initiatie van een neurodegeneratieve ziekte of versnelde ontwikkeling van een bestaand proces (Doi et al. 2006; Ratner et al. 2014). Het effect kan optreden door een langdurige lage blootstelling, maar ook een kortdurende hogere blootstelling.
Het lange proces voordat mogelijke effecten op neurodegeneratieve ziekten waargenomen kunnen worden in de epidemiologische studies illustreert de noodzaak om al tijdens de goedkeuring van stoffen informatie te (kunnen) verzamelen over de mogelijke effecten van stoffen op processen die bijdragen aan de ontwikkeling van neurodegeneratieve ziekten. Daarom is het relevant om te verkennen in welke mate de huidige datavereisten in staat zijn om neurodegeneratieve effecten van werkzame stoffen te detecteren.

3 Richtlijnen en datavereisten

Zoals beschreven in hoofdstuk twee zijn er aanwijzingen dat er neurodegeneratieve effecten op zouden kunnen treden als gevolg van blootstelling aan gewasbeschermingsmiddelen. Dit roept de vraag op in welke mate degeneratieve neurotoxische effecten in de huidige datavereisten en testrichtlijnen zichtbaar kunnen worden en of hier nog ruimte voor verbetering is.

3.1 Datavereisten

De gegevensvereisten voor de werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen zijn beschreven in Verordening (EU) Nr. 283/2013. De humaan relevante toxische eigenschappen van de werkzame stof moeten onder meer worden onderzocht in studies naar acute toxiciteit, studies met herhaalde blootstelling over 28 en 90 dagen, chronische studies, reproductietoxiciteitsstudies (meer-generatiestudies) en ontwikkelingstoxiciteitsstudies.
Er kunnen ook neurotoxiciteitsstudies gevraagd worden, maar uit Verordening (EU) Nr. 283/2013 blijkt dat specifieke neurotoxiciteitsstudies niet standaard hoeven te worden aangeleverd. In paragraaf 5.7, *"Onderzoek naar neurotoxiciteit"* van de bijlage van de Verordening wordt aangegeven onder welke omstandigheden neurotoxiciteitsstudies moeten worden aangeleverd:

"Onderzoek naar neurotoxiciteit", bijlage 5.7 bij Verordening (EU) Nr. 283/2013:

5.7.1. Onderzoek naar neurotoxiciteit bij knaagdieren
Onderzoek naar neurotoxiciteit bij knaagdieren moet voldoende gegevens opleveren om de potentiële neurotoxiciteit van de werkzame stof (neurologische/gedragseffecten en neuropathologische effecten) na eenmalige en herhaalde blootstelling te kunnen evalueren.

Gevallen waarin de proef vereist is
Dit onderzoek moet worden uitgevoerd voor werkzame stoffen met structuren die vergelijkbaar zijn met of verwant zijn aan de structuren van stoffen die vertraagd intredende neurotoxiciteit tot gevolg kunnen hebben en voor werkzame stoffen waarvoor toxiciteitsonderzoek bij doseringsniveaus die geen verband houden met een uitgesproken algemene toxiciteit aanwijzingen oplevert voor potentiële neurotoxiciteit, neurologische tekenen of neuropathologische laesies. De uitvoering van zulk onderzoek moet eveneens worden overwogen voor stoffen met een neurotoxische of bestrijdende werking.
Er moet worden overwogen om neurotoxiciteitsonderzoek op te nemen in routinematig toxicologisch onderzoek.

5.7.2. Onderzoek naar vertraagd intredende polyneuropathie
Het onderzoek naar vertraagd intredende polyneuropathie moet voldoende gegevens opleveren om te kunnen evalueren of de werkzame stof vertraagd intredende polyneuropathie tot gevolg kan hebben na acute en herhaalde blootstelling. Een onderzoek naar herhaalde

blootstelling hoeft mogelijk niet te worden uitgevoerd, tenzij er aanwijzingen bestaan dat de verbinding zich ophoopt en dat er een belangrijke belemmering van de neuropathy target esterase of klinische/histopathologische tekenen van vertraagd intredende polyneuropathie optreden rond de LD_{50} voor kippen, zoals bepaald bij de proef met eenmalige toediening.

Gevallen waarin de proef vereist is
Dit onderzoek moet worden uitgevoerd voor werkzame stoffen met structuren die vergelijkbaar zijn met of verwant zijn aan de structuren van stoffen die vertraagd intredende polyneuropathie tot gevolg kunnen hebben, zoals organofosfaatverbindingen.

Samengevat: indien uit de reguliere toxiciteitsstudies blijkt dat een stof neurotoxische eigenschappen heeft of wanneer de moleculaire structuur van een stof aangeeft dat de stof neurotoxisch zou kunnen zijn of gerelateerd is aan een stof met bekende neurotoxiciteit, kunnen specifieke neurotoxiciteitsstudies, inclusief studies naar de ontwikkelingsneurotoxiciteit, gevraagd worden door beoordelende instanties, zoals het College voor de toelating van gewasbeschermings-middelen en biociden (Ctgb). In alle andere gevallen zijn neurotoxiciteitsstudies niet vereist.

3.2 Mogelijkheden en beperkingen van bestaande testrichtlijnen voor het detecteren van neurotoxiciteit en neurodegeneratie

De gevraagde toxiciteitsstudies dienen te worden uitgevoerd volgens de testrichtlijnen zoals die zijn opgesteld door de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO), hierna aangeduid met de meer gebruikelijke Engelse afkorting OECD. De testrichtlijnen zijn gepubliceerd op de website OECD Test Guidelines for Chemicals - OECD onder sectie 4: Health Effects.

Hieronder wordt besproken welke parameters in de verschillende OECD testrichtlijnen onderzocht worden en welke parameters een indicatie zouden kunnen geven over neurotoxiciteit van een stof, en in het bijzonder over de mogelijke potentie van een stof om neurodegeneratieve effecten te veroorzaken.

Acute toxiciteitstesten
De huidig voorgeschreven acute orale, dermale, en inhalatoire toxiciteitsstudies dienen te worden uitgevoerd volgens OECD-testrichtlijnen 402, 403, 420, 423, 425 of 436, en zijn vooral bedoeld om een indruk te krijgen bij welke doseringen van een stof zeer ernstige effecten of letaliteit optreden. Deze testen worden uitgevoerd met een beperkt aantal proefdieren (meestal vrouwtjesratten). Na een eenmalige toediening van de teststof worden de dieren regelmatig geobserveerd en klinische verschijnselen van toxiciteit en het optreden van mortaliteit worden geregistreerd. Aan het eind van de studie (na 14 dagen) worden de dieren geëuthanaseerd en macroscopisch onderzocht. Indien macroscopische effecten van de stof op organen worden gevonden kunnen deze verder histologisch worden onderzocht, maar dit is geen verplichting.

Deze richtlijnstudies bieden de mogelijkheid om acute neurotoxische effecten van een stof te detecteren, echter in de richtlijnen zijn hiervoor geen methodes aangewezen. Aangezien de gebruikte doseringen van de teststof hoog zijn is het moeilijk om specifieke neurotoxische verschijnselen te onderscheiden van verschijnselen die worden veroorzaakt door ernstige systemische toxiciteit van de stof. Door de beperkte groepsgroottes en het beperkte aantal parameters dat wordt onderzocht zijn de acute toxiciteitstesten ook weinig sensitief en vaak niet geschikt om met enige zekerheid een uitspraak te kunnen doen over de acuut-neurotoxische effecten van een stof.

Toxiciteitsstudies met herhaalde toediening
De toxische effecten van een stof bij herhaalde dagelijkse blootstelling worden onderzocht in 28-dagen studies (OECD 407), in 90-dagen of 1-jaar studies (OECD 408 voor onderzoek in knaagdieren (meestal ratten of muizen) en OECD 409 voor onderzoek in niet-knaagdieren, meestal honden) en in chronische studies in knaagdieren (OECD 451, 452 en 453).

De 28-dagen studie wordt in het algemeen gebruikt als range-finding studie om de doseringen voor de langdurige studies te bepalen. Het aantal dieren per doseringsgroep is beperkt. Deze studie kan informatie geven over mogelijke neurotoxische potentie van een teststof, maar de statistische power is laag en de duur is kort, zeker voor het detecteren van eventuele effecten van een stof op processen betrokken bij neurodegeneratie.

Ook de 90-dagen studies in knaagdieren zijn waarschijnlijk te kortdurend om functionele neurodegeneratieve effecten van de stoffen aan te kunnen tonen. Echter, de 90 dagen studie biedt wel de ruimte om vroege effecten op bijvoorbeeld neuroinflammatie of effecten op specifieke neuronale subtypen aan te tonen.

De 90-dagen of 1-jaar studie in honden heeft daarbij slechts een lage statistische power vanwege het geringe aantal dieren per doseringsgroep (meestal 4 per geslacht per dosering).

Mogelijk zou een gedetailleerd neurotoxicologisch onderzoek, zoals beschreven in de OECD-testrichtlijn 424 in chronische dierstudies wel functionele veranderingen als gevolg van een neurodegeneratieve werking van een stof kunnen detecteren.

Alle studies met herhaalde blootstelling worden uitgevoerd met zowel mannetjes- als vrouwtjesproefdieren. In al deze studies worden de proefdieren dagelijks geobserveerd op klinische verschijnselen. Een week na de start van de studie wordt een gedetailleerd klinisch onderzoek verricht. In de 28- en 90-dagen studies wordt vereist dat het detailleerde klinisch onderzoek wekelijks wordt herhaald. In de chronische toxiciteitsstudies wordt vereist dat zo’n klinische onderzoek na de 1e week maandelijks wordt herhaald. Bij het klinisch onderzoek wordt met behulp van een testen naar functionele eindpunten (de Functional Observational Battery, of FOB) onder meer gekeken naar gedrag en motoriek van het proefdier en worden de dieren gecheckt op

verschijnselen die duiden op effecten op het autonome zenuwstelsel, zoals speekselvorming, pupilgrootte, traanvorming.

In de 90-dagen studie in knaagdieren is het in principe ook vereist dat aan het eind van de studie (week 11 of later) de dieren worden onderzocht op de reactie op sensorische stimuli (auditief, visueel en proprioceptief), gripkracht en hun motorische activiteit als maat voor mogelijke neurotoxiciteit. Echter, deze onderzoeken hoeven niet te worden uitgevoerd als deze parameters in andere studies zijn onderzocht of wanneer de dagelijkse klinische observaties geen functionele stoornissen op dit gebied hebben aangetoond.

Aan het eind van de studie worden de dieren geëuthanaseerd en macroscopisch onderzocht. Een brede selectie van organen of weefsels, waaronder hersenen, ruggenmerg en een perifere zenuw, wordt histologisch onderzocht. De hersenen dienen op verschillende niveaus histologisch te worden onderzocht en dienen in ieder geval delen van de grote hersenen, kleine hersenen en de medulla/pons te bevatten. Met behulp van deze histologische analyse kunnen onder andere, vrij grove, aspecifieke veranderingen in grootte van hersenkernen, diktes van hersenschorslagen, neurondichtheden in hersengebieden, vacuole vorming en tumorvorming waargenomen worden. De histologische analyse is in het algemeen niet geschikt om subtiele veranderingen te detecteren. De OECD-testrichtlijnen specificeren niet welke hersengebieden dienen te worden onderzocht en vereisen ook geen onderzoek naar specifieke neurotransmittersystemen, zoals het dopaminerge systeem. Met specifieke kleuringen van bepaalde hersengebieden en zenuwweefsel zouden neurodegeneratie of processen die hieraan bijdragen (zoals neuroinflammatie en schade aan een specifieke celpopulatie) kunnen worden gedetecteerd. Zo zou een stof die de ziekte van Parkinson kan veroorzaken eerder worden gedetecteerd wanneer in een chronische studie bij het histologisch onderzoek de dopamine neuronen in de substantia nigra van het proefdier zouden worden aangekleurd. Hetzelfde geldt voor specifieke aankleuring van motorneuronen in het ruggenmerg in het geval van ALS.

Kortom, studies met herhaalde blootstelling kunnen in principe ingezet worden om neurotoxische effecten van stoffen aan te tonen. In de huidige OECD-testrichtlijnen worden echter geen specifieke kleuringen van hersenen of perifeer zenuwweefsel vereist wat de bruikbaarheid van de gegevens voor het bepalen van mogelijke neurotoxiciteit sterk beperkt. Daarnaast zijn de resultaten van de functionele observationele testen sterk afhankelijk van de bekwaamheid van de observator en puur gericht op functionele eindpunten en wordt de waarde van deze FOB testen voor het bepalen van neurotoxiciteit in toenemende mate in twijfel getrokken (Gauvin et al. 2016).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitstudies
Naast de hierboven beschreven dierstudies met herhaalde blootstelling worden ook in reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsstudies teststoffen herhaaldelijk dagelijks toegediend. Echter, in deze OECD testrichtlijnen ligt de focus op het detecteren van effecten van een stof op de fertiliteit en reproductie, dan wel op de vroege ontwikkeling van de hersenen.

Deze studies zijn minder geschikt om algemeen neurotoxische effecten van stoffen te detecteren. Daarnaast vormen de ontwikkelende hersenen geen representatief model voor het testen van neurodegeneratieve effecten van stoffen.

Gerichte neurotoxiciteitsstudies
Onder bepaalde voorwaarden dienen voor gewasbeschermingsmiddelen neurotoxiciteitsstudies in volwassen dieren te worden uitgevoerd (zie inleiding). Deze studies moeten worden uitgevoerd volgens OECD-testrichtlijn 424. Deze testrichtlijn is bedoeld voor neurotoxiciteitsstudies met acute of herhaalde blootstelling (28 of 90 dagen of 1 jaar), primair met orale blootstelling tenzij stofeigenschappen anders dicteren (bijv. vluchtige stoffen). Volgens deze testrichtlijn moeten de dieren dagelijks worden gecheckt op het optreden van klinische verschijnselen en moet regelmatig een gedetailleerd klinisch onderzoek worden uitgevoerd. Daarnaast moet op een aantal tijdstippen gedurende de studie testen worden uitgevoerd, waarin een breed scala aan parameters moet worden gemeten, zoals de reactie op sensorische stimuli (auditief, visueel en proprioceptief), gripkracht en hun motorische activiteit. Optioneel kunnen testen naar de sensorische, motorische functies en cognitieve functies (leren en geheugen), specifiek neurologisch gedrag en/of elektrofysiologie worden uitgevoerd. De keuze voor het aanvullend onderzoek kan zijn gebaseerd op bepaalde waarnemingen die gedaan zijn of op de verwachting dat de teststof een specifieke neurotoxische werking heeft. Naast de standaard histologische kleuringen van het zenuwweefsel kunnen ook specifieke kleuringen worden uitgevoerd. Samengevat is de OECD-testrichtlijn 424 erg open opgesteld is en kan ingevuld worden al naar gelang de onderzoeksvraag.
Studies die opgezet zijn volgens OECD TG 424 zijn geschikt om specifieke neurotoxische effecten van stoffen na acute of herhaalde blootstelling aan te tonen. Door hun specifieke opzet en uitgebreidere scala aan testen is de gevoeligheid van deze studies groter dan van de reguliere testrichtlijnen voor acute en herhaalde blootstelling aan een stof.
Echter, de meeste neurotoxiciteitsstudies hebben een maximale duur van 90 dagen en zijn daarom waarschijnlijk alleen geschikt om de vroege cellulaire en histopathologische effecten van teststoffen die kunnen leiden tot neurodegeneratie te detecteren.

Specifiek histopathologisch onderzoek naar neurodegeneratieve effecten in verschillende regio’s van de hersenen kan relevante informatie opleveren over de neurodegeneratieve potentie van een stof. Momenteel zal dit type specifiek aanvullend onderzoek alleen worden uitgevoerd wanneer er experimentele waarnemingen zijn met de teststof of met een structureel verwante stof die erop duiden dat de teststof deze potentie heeft (bijv. effecten op het gedrag, histopathologie of neurochemie). Aangezien de beschikbare testrichtlijnen weinig geschikt zijn om deze gegevens te leveren, ontbreekt deze informatie over het algemeen en zal specifiek onderzoek naar de mogelijk neurodegeneratieve effecten van een stof in de praktijk niet worden uitgevoerd.

3.3 Indicatoren voor neurodegeneratieve ziekten

Zoals hierboven beschreven kenmerken neurodegeneratieve ziekten in de mens zich door specifieke veranderingen in het centrale en/of perifere zenuwstelsel. Een aantal van deze veranderingen kunnen ook in proefdierstudies worden gevonden maar die zijn nu niet standaard onderdeel van de huidige datavereisten voor gewasbeschermingsmiddelen. Zo is aangetoond dat de stoffen rotenon, paraquat en maneb die in de mens in verband worden gebracht met de ziekte van Parkinson, in proefdieren mitochondriale disfunctie en celdood van dopaminerge neuronen in de substantia nigra veroorzaken (Drechsel and Patel 2008; Hatcher, Pennell, and Miller 2008). In diermodellen voor alzheimer zijn verschillende biomarkers voor alzheimer geïdentificeerd (Drummond and Wisniewski 2017; Sabbagh, Kinney, and Cummings 2013; Vitek et al. 2020). Ook voor ALS worden in diermodellen biomarkers gepostuleerd (Morrice, Gregory-Evans, and Shaw 2018; Vejux et al. 2018) Stephenson en Amor, 2017). Dit biedt mogelijkheden om in proefdierstudies die worden uitgevoerd in het kader van toelating van gewasbeschermingsmiddelen parameters toe te voegen die als indicatoren voor neurodegeneratieve potentie van werkzame stoffen kunnen dienen.

3.4 Mogelijkheden voor aanpassingen van de vereisten in de testrichtlijnen

De detectie van potentiële neurodegeneratieve effecten van een werkzame stof in een gewasbeschermingsmiddel kan worden verhoogd door een aanpassing van de huidige OECD-testrichtlijnen voor *in vivo* studies in proefdieren. Door specifieke testparameters toe te voegen kan informatie worden verkregen of een stof bepaalde effecten veroorzaakt die indicatief zijn voor het optreden van neurodegeneratieve ziekten. Voorbeelden hiervan zijn de in eerdere paragrafen genoemde markers voor neuroinflammatie, mitochondriale schade, verstoring van de eiwit homeostase in het brein, effecten op dopamine neuronen of schade aan perifere motorneuronen. Voordat de OECD testrichtlijnen kunnen worden aangepast moet echter eerst worden onderzocht welke biomarkers het meest geschikt zijn om als testparameter in de testprotocollen te worden opgenomen. Hierbij moet worden gekeken naar aspecten zoals betrouwbaarheid als indicator, relevantie voor de humane pathofysiologie, gevoeligheid van de meting en technische haalbaarheid van routinematig meten. Ook zal gekeken moeten worden naar welke OECD testrichtlijnen qua blootstellingsduur het meest geschikt zijn om deze parameters in op te nemen. In plaats van het toevoegen van nieuwe aanvullende proefdierstudies aan de bestaande testrichtlijnen kunnen deze extra testparameters worden geïncorporeerd in de nu al vereiste toxiciteitsstudies. Gebaseerd op de relatief trage ontwikkeling van neurodegeneratieve ziekten zouden de chronische proefdierstudies (OECD 451, 452 en 453) hiervoor in aanmerking komen.

Aanvullend moeten er *in vitro* testen worden samengesteld die indicatief zijn voor een neurodegeneratieve werking van een stof met betrekking tot de veelvoorkomende neurodegeneratieve aandoeningen in de mens (parkinson, alzheimer, ALS). Deze *in vitro* testmethode kan mechanistische informatie opleveren en dienen als screening methode

voor reeds goedgekeurde werkzame stoffen. Op dit moment zijn er nog weinig (gevalideerde) *in vitro* testen voor neurodegeneratieve effecten van stoffen beschikbaar. Recent heeft het Joint Research Centre (JRC) een lijst uitgebracht van de op dit moment beschikbare *in silico, in vitro* en *ex vivo* modellen die de mens als uitgangspunt hebben[1]. Wanneer er meer *in vitro* testen ontwikkeld en gevalideerd zijn kan een getrapte benadering in de teststrategie worden gevolgd. Indien een stof positief wordt bevonden in een of meer van de *in vitro* testen zouden vervolgens in de vereiste, hierboven beschreven proefdierstudies specifieke testparameters kunnen worden onderzocht om te onderzoeken of de stof de *in vitro* waargenomen potentie ook in proefdieren kan veroorzaken. Tot het moment dat deze toegepaste *(in vitro)* testmethode ontwikkeld en gevalideerd is zal uitgegaan moeten worden van additionele parameters uit aangepaste chronische richtlijnstudies in proefdieren.

[1] https://ec.europa.eu/jrc/en/science-update/tackling-neurodegenerative-diseases-more-human-relevant-research

4 Internationale en Europese initiatieven op het gebied van neurodegeneratieve ziekten en gewasbeschermingsmiddelen

Om een beeld te krijgen van de lopende ontwikkelingen omtrent testmethoden voor neurodegeneratieve ziekten is een inventarisatie gemaakt van de internationale en Europese initiatieven die gaande zijn op dit onderwerp.
Voor zover bekend loopt er binnen de EU één project dat specifiek kijkt naar een mogelijke beoordelingsmethodiek van werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen voor neurodegeneratieve ziekten. In dit project wordt in de lopende herbeoordelingsprocedure van de werkzame stof tebufenpyrad gekeken naar de toepasbaarheid van zogeheten New Approach Methodologies (NAMs) voor parkinson aan de hand van de door de Europese Voedselveiligheidsautoriteit (European Food Safety Authority (EFSA) opgetekende Adverse Outcome Pathway (AOP) voor mitochondriale ontkoppeling gerelateerd aan parkinson. Dit project wordt uitgevoerd door EFSA in samenwerking met Anses (verantwoordelijk instituut voor de beoordeling van gewasbeschermingsmiddelen in Frankrijk).
Binnen een aantal onderzoeksprojecten is aandacht voor de ontwikkeling van AOPs en NAMs die als basis zouden kunnen dienen voor een nieuwe strategie om de risico's van o.a. gewasbeschermingsmiddelen voor het ontwikkelen van neurodegeneratieve aandoeningen beter te kunnen inschatten. Een voorbeeld hiervan is het NWA-ORC gefinancierde project “Virtual Human Platform for Safety” waarbinnen gewerkt wordt aan een integrale AOP voor parkinson. Daarnaast wordt internationaal door diverse groepen gewerkt aan betere *in vitro* modellen voor o.a. parkinson.

5 Conclusies en aanbevelingen

Conclusies:

1. De relatie tussen blootstelling aan chemische stoffen, inclusief gewasbeschermingsmiddelen, en neurodegeneratieve aandoeningen is plausibel. Het aantonen van een causaal verband voor specifieke werkzame stoffen in epidemiologische studies is echter lastig vanwege de kleine onderzoeksgroepen en de blootstelling aan meerdere werkzame stoffen, vaak gedurende langere tijd.
2. Ontbrekende gegevens over de neurotoxische potentie van (nieuwe) werkzame stoffen leidt ertoe dat aanvullende studies zelden gevraagd worden.
3. In de huidige vereisten in de OECD-testrichtlijnen zijn de neurodegeneratieve parameters niet expliciet benoemd. Hoewel onderzoek naar deze aanvullende parameters niet uitgesloten is in de testrichtlijn komt het in de praktijk niet voor dat dit ook daadwerkelijk wordt uitgevoerd.
4. Het op dit moment beschikbare arsenaal aan *in vitro* testen naar neurodegeneratieve eigenschappen van stoffen is nog te beperkt en onvoldoende gevalideerd om een alternatief voor proefdierstudies te kunnen bieden.

Aanbevelingen:

1. Als oplossing voor de middellange termijn: Aanpassen van de bestaande OECD-testrichtlijnen voor een betere inschatting van mogelijke effecten op neurodegeneratieve ziekten. Hiertoe zou een (internationale) expert werkgroep ingesteld moeten worden die bepaalt welke van de in hoofdstuk 3 benoemde parameters of andere aanvullende parameters in de huidige OECD testrichtlijnen opgenomen zouden moeten worden.
2. Als oplossing voor de lange termijn: Ontwikkelen van een gevalideerde *in vitro* testmethode die ingezet kan worden als primair screeningsinstrument in een getrapte teststrategie.
3. Als oplossing voor de lange termijn: vastlegging van de gevalideerde *in vitro* testmethode in de Europese wetgeving en eisen omtrent mogelijke *in vivo* (follow-up) studies bij positieve resultaten.

Referenties

Allen, M. T., and L. S. Levy. 2013. 'Parkinsons disease and pesticide exposure - A new assessment', *Critical Reviews in Toxicology*, 43: 515-34.

Aloizou, A. M., V. Siokas, C. Vogiatzi, E. Peristeri, A. O. Docea, D. Petrakis, A. Provatas, V. Folia, C. Chalkia, M. Vinceti, M. Wilks, B. N. Izotov, A. Tsatsakis, D. P. Bogdanos, and E. Dardiotis. 2020. 'Pesticides, cognitive functions and dementia: A review', *Toxicology Letters*, 326: 31-51.

Ascherio, A., H. Chen, M. G. Weisskopf, E. O'Reilly, M. L. McCullough, E. E. Calle, M. A. Schwarzschild, and M. J. Thun. 2006. 'Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease', *Annals of Neurology*, 60: 197-203.

Baldi, I., P. Lebailly, B. Mohammed-Brahim, L. Letenneur, J. F. Dartigues, and P. Brochard. 2003. 'Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly', *American Journal of Epidemiology*, 157: 409-14.

Baltazar, M. T., R. J. Dinis-Oliveira, M. de Lourdes Bastos, A. M. Tsatsakis, J. A. Duarte, and F. Carvalho. 2014. 'Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases-A mechanistic approach', *Toxicology Letters*, 230: 85-103.

Bonvicini, F., N. Marcello, J. Mandrioli, V. Pietrini, and M. Vinceti. 2010. 'Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A population-based case-control study', *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, 46: 284-87.

Braak, Heiko, Kelly Del Tredici, Udo Rüb, Rob A. I. de Vos, Ernst N. H. Jansen Steur, and Eva Braak. 2003. 'Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease', *Neurobiology of Aging*, 24: 197-211.

Costello, S., M. Cockburn, J. Bronstein, X. Zhang, and B. Ritz. 2009. 'Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California', *American Journal of Epidemiology*, 169: 919-26.

De Miranda, B. R., and J. T. Greenamyre. 2020. 'Trichloroethylene, a ubiquitous environmental contaminant in the risk for Parkinson's disease', *Environ Sci Process Impacts*, 22: 543-54.

Dhillon, A. S., G. L. Tarbutton, J. L. Levin, G. M. Plotkin, L. K. Lowry, J. T. Nalbone, and S. Shepherd. 2008. 'Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas', *Journal of agromedicine*, 13: 37-48.

Doi, H., H. Kikuchi, H. Murai, Y. Kawano, H. Shigeto, Y. Ohyagi, and J. Kira. 2006. 'Motor neuron disorder simulating ALS induced by chronic inhalation of pyrethroid insecticides', *Neurology*, 67: 1894-5.

Dos Santos Picanco, L. C., P. F. Ozela, M. de Fatima de Brito Brito, A. A. Pinheiro, E. C. Padilha, F. S. Braga, C. H. T. de Paula da Silva, C. B. R. Dos Santos, J. M. C. Rosa, and L. I. da Silva Hage-Melim. 2018. 'Alzheimer's Disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment', *Curr Med Chem*, 25: 3141-59.

Drechsel, D. A., and M. Patel. 2008. 'Role of reactive oxygen species in the neurotoxicity of environmental agents implicated in Parkinson's disease', *Free Radic Biol Med*, 44: 1873-86.
Drummond, E., and T. Wisniewski. 2017. 'Alzheimer's disease: experimental models and reality', *Acta Neuropathol*, 133: 155-75.
Gamache, P. L., I. Haj Salem, N. Roux-Dubois, J. Le Bouthillier, Z. Gan-Or, and N. Dupré. 2019. 'Exposure to Pesticides and Welding Hastens the Age-at-Onset of Parkinson's Disease
L'exposition à des pesticides et à des métaux toxiques associés à la soudure diminue l'âge d'apparition de la maladie de Parkinson', *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 46: 711-16.
Gauvin, D. V., J. D. Yoder, D. L. Holdsworth, M. L. Harter, J. R. May, N. Cotey, J. A. Dalton, and T. J. Baird. 2016. 'The standardized functional observational battery: Its intrinsic value remains in the instrument of measure: The rat', *J Pharmacol Toxicol Methods*, 82: 90-108.
Hatcher, J. M., K. D. Pennell, and G. W. Miller. 2008. 'Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective', *Trends in Pharmacological Sciences*, 29: 322-29.
Hayden, K. M., M. C. Norton, D. Darcey, T. Østbye, P. P. Zandi, J. C. S. Breitner, and K. A. Welsh-Bohmer. 2010. 'Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: The Cache County Study', *Neurology*, 74: 1524-30.
Jellinger, K. A. 2009. 'Parkinson’s Disease and Other Movement Disorders', *European Journal of Neurology*, 16: e58-e58.
Jones, N. 2010. 'Alzheimer disease: Risk of dementia and Alzheimer disease increases with occupational pesticide exposure', *Nature Reviews Neurology*, 6: 353.
Kamel, F., C. M. Tanner, D. M. Umbach, J. A. Hoppin, M. C. R. Alavanja, A. Blair, K. Comyns, S. M. Goldman, M. Korell, J. W. Langston, G. W. Ross, and D. P. Sandler. 2007. 'Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study', *American Journal of Epidemiology*, 165: 364-74.
Kamel, F., D. M. Umbach, R. S. Bedlack, M. Richards, M. Watson, M. C. R. Alavanja, A. Blair, J. A. Hoppin, S. Schmidt, and D. P. Sandler. 2012. 'Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis', *NeuroToxicology*, 33: 457-62.
Kenborg, L., C. F. Lassen, F. Lander, and J. H. Olsen. 2012. 'Parkinson's disease among gardeners exposed to pesticides - a Danish cohort study', *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 38: 65-69.
Long, J. M., and D. M. Holtzman. 2019. 'Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies', *Cell*, 179: 312-39.
Malek, A. M., A. Barchowsky, R. Bowser, A. Youk, and E. O. Talbott. 2012. 'Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis of epidemiological studies. Pesticide exposure as a risk factor for ALS', *Environmental Research*, 117: 112-19.
McGuire, V., W. T. Longstreth Jr, L. M. Nelson, T. D. Koepsell, H. Checkoway, M. S. Morgan, and G. Van Belle. 1997. 'Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis: A population- based case-control study', *American Journal of Epidemiology*, 145: 1076-88.

Miller, R. L., M. James-Kracke, G. Y. Sun, and A. Y. Sun. 2009. 'Oxidative and inflammatory pathways in Parkinson's disease', *Neurochem Res*, 34: 55-65.
Moisan, F., and A. Elbaz. 2011. 'Parkinson disease and pesticide exposure
Maladie de Parkinson et exposition aux pesticides', *Environnement, Risques et Sante*, 10: 372-84.
Moisan, F., J. Spinosi, L. Delabre, V. Gourlet, J. L. Mazurie, I. Bénatru, M. Goldberg, M. G. Weisskopf, E. Imbernon, C. Tzourio, and A. Elbaz. 2015. 'Association of parkinson’s disease and its subtypes with agricultural pesticide exposures in men: A case-control study in France', *Environmental Health Perspectives*, 123: 1123-29.
Morrice, J. R., C. Y. Gregory-Evans, and C. A. Shaw. 2018. 'Animal models of amyotrophic lateral sclerosis: A comparison of model validity', *Neural Regen Res*, 13: 2050-54.
Narayan, S., Z. Liew, J. M. Bronstein, and B. Ritz. 2017. 'Occupational pesticide use and Parkinson's disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study', *Environmental International*, 107: 266-73.
Narayan, S., Z. Liew, K. Paul, P. C. Lee, J. S. Sinsheimer, J. M. Bronstein, and B. Ritz. 2013. 'Household organophosphorus pesticide use and parkinson's disease', *International Journal of Epidemiology*, 42: 1476-85.
Niu, H., I. Alvarez-Alvarez, F. Guillen-Grima, M. J. Al-Rahamneh, and I. Aguinaga-Ontoso. 2017. 'Trends of mortality from Alzheimer's disease in the European Union, 1994-2013', *Eur J Neurol*, 24: 858-66.
Oskarsson, B., D. K. Horton, and H. Mitsumoto. 2015. 'Potential Environmental Factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis', *Neurol Clin*, 33: 877-88.
Paul, K. C., J. S. Sinsheimer, M. Cockburn, J. M. Bronstein, Y. Bordelon, and B. Ritz. 2017. 'Organophosphate pesticides and PON1 L55M in Parkinson's disease progression', *Environment International*, 107: 75-81.
Pearce, N., and H. Kromhout. 2014. 'Neurodegenerative disease: the next occupational disease epidemic?', *Occup Environ Med*, 71: 594-5.
Pringsheim, T., N. Jette, A. Frolkis, and T. D. Steeves. 2014. 'The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis', *Mov Disord*, 29: 1583-90.
Ratner, M. H., D. H. Farb, J. Ozer, R. G. Feldman, and R. Durso. 2014. 'Younger age at onset of sporadic Parkinson's disease among subjects occupationally exposed to metals and pesticides', *Interdisciplinary Toxicology*, 7: 122-33.
Reis, J., E. Benbrick, V. Bonneterre, and P. S. Spencer. 2016. 'Parkinson's disease and solvents: Is there a causal link?', *Revue Neurologique*, 172: 761-65.
Richardson, J. R., A. Roy, S. L. Shalat, R. T. Von Stein, M. M. Hossain, B. Buckley, M. Gearing, A. I. Levey, and D. C. German. 2014. 'Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer disease', *JAMA Neurology*, 71: 284-90.

Rondeau, V., D. Commenges, H. Jacqmin-Gadda, and J. F. Dartigues. 2000. 'Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: An 8-year follow-up study', *American Journal of Epidemiology*, 152: 59-66.

Rondeau, V., H. Jacqmin-Gadda, D. Commenges, C. Helmer, and J. F. Dartigues. 2009. 'Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: Findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort', *American Journal of Epidemiology*, 169: 489-96.

Sabbagh, J. J., J. W. Kinney, and J. L. Cummings. 2013. 'Alzheimer's disease biomarkers: correspondence between human studies and animal models', *Neurobiol Dis*, 56: 116-30.

Santibañez, M., F. Bolumar, and A. M. García. 2007. 'Occupational risk factors in Alzheimer's disease: A review assessing the quality of published epidemiological studies', *Occupational and Environmental Medicine*, 64: 723-32.

Shrestha, S., C. G. Parks, D. M. Umbach, M. Richards-Barber, J. N. Hofmann, H. Chen, A. Blair, L. E. Beane Freeman, and D. P. Sandler. 2020. 'Pesticide use and incident Parkinson's disease in a cohort of farmers and their spouses', *Environmental Research*, 191.

Singh, C., I. Ahmad, and A. Kumar. 2007. 'Pesticides and metals induced Parkinson's disease: Involvement of free radicals and oxidative stress', *Cellular and Molecular Biology*, 53: 19-28.

Taetzsch, T., and M. L. Block. 2013. 'Pesticides, microglial NOX2, and Parkinson's disease', *J Biochem Mol Toxicol*, 27: 137-49.

Tangamornsuksan, W., O. Lohitnavy, R. Sruamsiri, N. Chaiyakunapruk, C. Norman Scholfield, B. Reisfeld, and M. Lohitnavy. 2019. 'Paraquat exposure and Parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis', *Archives of Environmental and Occupational Health*, 74: 225-38.

Tanner, C. M., F. Kame, G. W. Ross, J. A. Hoppin, S. M. Goldman, M. Korell, C. Marras, G. S. Bhudhikanok, M. Kasten, A. R. Chade, K. Comyns, M. B. Richards, C. Meng, B. Priestley, H. H. Fernandez, F. Cambi, D. M. Umbach, A. Blair, D. P. Sandler, and J. W. Langston. 2011. 'Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease', *Environmental Health Perspectives*, 119: 866-72.

Vaccari, C., R. El Dib, H. Gomaa, L. C. Lopes, and J. L. de Camargo. 2019. 'Paraquat and Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies', *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews*, 22: 172-202.

Van Der Mark, M., R. Vermeulen, P. C. G. Nijssen, W. M. Mulleners, A. M. G. Sas, T. Van Laar, M. Brouwer, A. Huss, and H. Kromhout. 2014. 'Occupational exposure to pesticides and endotoxin and Parkinson disease in the Netherlands', *Occupational and Environmental Medicine*, 71: 757-64.

Van Dyke, N., N. Yenugadhati, N. J. Birkett, J. Lindsay, M. C. Turner, C. C. Willhite, and D. Krewski. 2020. 'Association between aluminum in drinking water and incident Alzheimer's disease in the Canadian Study of Health and Aging cohort', *NeuroToxicology*.

van Es, Michael A., Orla Hardiman, Adriano Chio, Ammar Al-Chalabi, R. Jeroen Pasterkamp, Jan H. Veldink, and Leonard H. van den Berg. 2017. 'Amyotrophic lateral sclerosis', *The Lancet*, 390: 2084-98.

Van Maele-Fabry, G., P. Hoet, F. Vilain, and D. Lison. 2012. 'Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies', *Environment International*, 46: 30-43.

Vejux, A., A. Namsi, T. Nury, T. Moreau, and G. Lizard. 2018. 'Biomarkers of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Current Status and Interest of Oxysterols and Phytosterols', *Front Mol Neurosci*, 11: 12.

Vitek, M. P., J. A. Araujo, M. Fossel, B. D. Greenberg, G. R. Howell, S. J. S. Rizzo, N. T. Seyfried, A. J. Tenner, P. R. Territo, M. Windisch, L. J. Bain, A. Ross, M. C. Carrillo, B. T. Lamb, and R. M. Edelmayer. 2020. 'Translational animal models for Alzheimer's disease: An Alzheimer's Association Business Consortium Think Tank', *Alzheimers Dement (N Y)*, 6: e12114.

Wang, A., S. Costello, M. Cockburn, X. Zhang, J. Bronstein, and B. Ritz. 2011. 'Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides', *European Journal of Epidemiology*: 1-9.

Wilk, J. B., J. E. Tobin, O. Suchowersky, H. A. Shill, C. Klein, G. F. Wooten, M. F. Lew, M. H. Mark, M. Guttman, R. L. Watts, C. Singer, J. H. Growdon, J. C. Latourelle, M. H. Saint-Hilaire, A. L. DeStefano, R. Prakash, S. Williamson, C. J. Berg, M. Sun, S. Goldwurm, G. Pezzoli, B. A. Racette, J. S. Perlmutter, A. Parsian, K. B. Baker, M. L. Giroux, I. Litvan, P. P. Pramstaller, G. Nicholson, D. J. Burn, P. F. Chinnery, P. Vieregge, J. T. Slevin, F. Cambi, M. E. MacDonald, J. F. Gusella, R. H. Myers, and L. I. Golbe. 2006. 'Herbicide exposure modifies GSTP1 haplotype association to Parkinson onset age: The GenePD study', *Neurology*, 67: 2206-10.

Yan, D., Y. Zhang, L. Liu, and H. Yan. 2016. 'Pesticide exposure and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis', *Scientific reports*, 6: 32222.

RIVM
De zorg voor morgen begint vandaag

Productie 14

PREMIUM

Wageningen 06/10/2020 Violette Geissen pesticiden iov Tubantie TT-2020-005179 Foto Raphael Drent © Raphael Drent

Hoogleraar Violette Geissen gaat aantonen dat er met pesticiden écht veel mis is: ‘It’s time for change’

WAGENINGEN – Toelatingstesten voor pesticiden zijn achterhaald, zegt prof. dr. Violette Geissen. De systematiek is verouderd en fabrikanten kunnen testen in voor hun gunstige omstandigheden. Veel reële risico’s worden daardoor niet getoetst, voordat pesticiden op de markt komen.

Leo van Raaij 18-10-20, 11:00

2 REACTIES

Ze is niet de eerste de beste. De Wageningse hoogleraar Geissen is projectleider van Sprint, een door de Europese Commissie gefinancierd onderzoek naar de gevolgen van pesticidengebruik voor de gezondheid van mens, dier en milieu. Het project, dat 1 september startte en vijf jaar loopt, moet inzicht geven in wat pesticiden nu wérkelijk doen met de gezondheid van mensen, dieren, planten en het milieu.

Dus geen proeven in een laboratorium, onder gecreëerde, niet-realistische omstandigheden, maar analyses op basis van 'in het veld' gevonden restanten van pesticiden en hun effect op de gezondheid van mens, dier en plant. Er wordt niet gekeken wat één pesticide doet, maar juist hele cocktails, zoals ze in het echt ook voorkomen, door jarenlang gebruik van deze middelen. Niet alleen boeren en omwonenden worden onder de loep genomen, maar ook de producten die bij de consument thuiskomen.

Bij stoffen als nicotine, asbest en recent pfas begon het met twijfels over de effecten ervan op mens en dier. Als u kijkt naar het proces bij gewasbeschermingsmiddelen, zitten we dan nog in de twijfelfase? Of zijn we dan al verder?

„We zijn begonnen op Europese schaal pesticiderestanten in de bodem te meten. We hebben in de bodem tot 13 verschillende restanten per bodemmonster kunnen aantonen. Er zijn in deze studie 80 pesticiden geanalyseerd, maar er zijn er nog veel meer. In Europa zijn bijna 500 verschillende

actieve ingrediënten op de markt. We weten dus dat de bodem vól zit met cocktails. Wat het effect op het milieu, dier en mens is, weten we echter niet. Dat gaan we nu in Sprint uitzoeken…”

Wil je elke week Het beste van de Gelderlander (Premium) nieuwsbrief ontvangen via e-mail?

E-mail

Verstuur

De meeste gebruikers van gewasbeschermingsmiddelen zeggen: als het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (Ctgb) het middel goedkeurt, dan ga ik er van uit dat het veilig is. „Het Ctgb volgt de regels van de EFSA Ze zijn een uitvoerend orgaan. Ik ken de modellen die ze gebruiken, de testorganismen, want alles is openbaar. Het systeem is prima. Alleen heeft het systeem niets met de realiteit van doen. De échte processen en risico’s van pesticidecocktails in het veld zijn er niet in meegenomen. Die daadwerkelijke affecten moeten getest worden. De EFSA beraadt zich hier nu ook op. Als je voedsel in de supermarkt haalt, dan lees je dat er E-nummer x of y in zit. Heb je ooit gezien dat erop staat: dit en dit pesticide kan in er in voorkomen? Terwijl 29% van al het geteste voedsel een cocktail van pesticiden bevat. Dat valt af te leiden uit een EFSA-voedselrapport uit 2020. Bestaan er maximale waarden die toegestaan zijn voor

cocktails in de bodem of in voedsel? Nee, die bestaan niet. Er is voor elke stof apart een maximale hoeveelheid. Als je er daarvan 20 verschillende in je eten hebt, is het nog altijd goed. En dat eten we. Collega's hebben 26 pesticiden in een flesje wijn gevonden, in het EFSA-rapport worden 29 verschillende residuen gedetecteerd in een monster van goji-bessen."

Geven de testen van EFSA een verkeerd beeld?

„De reële effecten zijn complex en kun je niet zien met de huidige testmethoden. Wat er werkelijk gebeurt met bijvoorbeeld glyfosaat: het maakt in principe alle organismen in de bodem dood die een bepaalde eiwitsynthese hebben, niet alleen het onkruid. Daarom heeft glyfosaat bijvoorbeeld ook een toelating als antibioticum. Boeren die al jaren glyfosaat toepassen, zeggen tegen mij: 'We weten niet waarom, maar we hebben steeds meer last van schimmels.' Wij kunnen wel raden waarom: glyfosaat doodt ook veel positieve bodemorganismen die planten helpen groeien. Wat overblijft zijn pathogene, ziekmakende organismen. Glyfosaat veroorzaakt dus een disbalans in de bodem. Er komen steeds meer ziekmakende schimmels, waardoor boeren veel meer fungiciden moeten spuiten. Dat effect zit niet in de huidige testmethoden. We hebben recentelijk studies gedaan naar de residuen van pesticiden in Europese bodems. In 83% van deze gronden zaten resten van pesticiden en er zijn meer dan 150 verschillende cocktails aangetroffen. Vooral glyfosaat, AMPA – een eerste afbraakproduct van glyfosaat – en schimmelbestrijders. AMPA is

niet gewoon fosfaat, zoals sommigen denken. Het grijpt aanwijsbaar in bij de celdeling, in de mitochondriën."

Kennelijk is het toch lastig wetenschappelijk aan te tonen dat glyfosaat schadelijk is.

„Maar het ís aangetoond! Allang. Toch is er een hele discussie over aan de gang. Ariena van Bruggen (een Nederlandse hoogleraar aan de Universiteit van Florida, red.) heeft het in 2018 fantastisch samengevat in een wetenschappelijk artikel waarin wordt beschreven wat het effect is van glyfosaat en AMPA op het milieu, dieren en mensen."

Wat is er zo erg aan AMPA?

„Lees het artikel van Van Bruggen. Het is echt briljant", zegt Geissen.

Van Bruggen schrijft dat de acute effecten van glyfosaat en het afbraakproduct AMPA beperkt zijn, maar dat bij langdurige blootstelling aan lage doses verbanden zijn aangetoond met een keur aan ziekten, zoals diverse vormen van kanker, nierschade, ADHD, autisme, Alzheimer, Parkinson, miskramen en huidziekten. En glyfosaat draagt mogelijk bij aan antibioticaresistentie, is de verdenking van Van Bruggen. Ook zij pleit voor meer en beter onderzoek.

Hoe komt AMPA bij mens en dier?

„Dit is de route", zegt Geissen. „Er komt met glyfosaat bespoten genetisch gemodificeerd soja uit Argentinië, dat veel als krachtvoer wordt gegeven aan koeien in Europa. Normaal gesproken gaan planten die met glyfosaat worden bespoten dood. De daarop genetisch aangepaste sojabonen nemen het

op, maar gaan niet dood. Dan worden ze naar Europa getransporteerd, Rotterdam is de centrale haven. Glyfosaat wordt in deze bonen vaak omgezet in AMPA. Puur glyfosaat vind je daarna doorgaans niet meer in die bonen of alleen in heel lage concentraties. In de haven worden steekproeven genomen. Geen glyfosaat? Prima. Op AMPA hoeft niet te worden getest. Voor AMPA heb je ook geen maximale hoeveelheid die in veevoer of het eten mag voorkomen. Dat monitort dus niemand. Het is er niet."

Het is nogal bizar dat dit allemaal bekend is en kennelijk genegeerd wordt…

„Een paar jaar geleden was het de vraag of de toelating van glyfosaat verlengd zou worden. Vier dagen voor het Europese Parlement zou beslissen hebben we een artikel gepubliceerd dat glyfosaat of AMPA in de helft van de Europese landbouwgronden teruggevonden kan worden. Er kwam veel kritiek. Prima hoor, ik publiceer als wetenschapper gewoon onze onderzoeksresultaten. Wij hebben als wetenschappers de verantwoordelijkheid…. De boeren, die weten het niet beter. Die volgen de regels en zij denken: de producten zijn getoetst, dus ze zijn veilig."

Veilig volgens de modellen.

„De modellen zijn vooral ontwikkeld om inzicht te krijgen in wat er gebeurt met pesticiden in ons milieu en waar ze zich mogelijk naar toe verplaatsen. Via water, verdamping of drift. Nieuwe studies zoals de OBO-studie laten zien dat pesticiden tijdens het hele groeiseizoen in de lucht blijven

hangen boven de velden waar ze zijn toegepast en in de directe omgeving. Iets wat de modellen niet voorspellen. Wat niet wordt niet gemeten zijn de pesticiden die aan de bodem hechten en met stofdeeltjes mee worden getransporteerd. Als je achter een tractor loopt in het voorjaar, dan zie je wat 'bewerkingserosie' wordt genoemd. Een stofwolk. Ook in regio's die gevoelig zijn voor winderosie kun je dit zien: ramen worden vies. Maar wat zit daar eigenlijk in? Wij hebben dat gemeten en onderzoek in een windtunnel gedaan. Wat we zagen is dat in de fijnste fracties, die voor longen relevant zijn, veel pesticiden zitten. Wanneer je dat inademt, gaat het direct naar de longen. Dat is natuurlijk niet wenselijk. Dergelijke risico's worden op dit moment niet in de modellen meegenomen. Die modellen gaan er van uit dat wat op de grond ligt, daar voor het grootste deel blijft liggen. Maar die modellen zijn nooit gecontroleerd of aangepast na studies in het veld. In Nederland is elke vierkante meter bodem onderzocht, maar wat ontbreekt is het regelmatig controleren op de aanwezigheid van pesticiden."

Van diverse kanten is de laatste jaren de onafhankelijkheid van de Wageningen Universiteit in twijfel getrokken.

„Mijn groep, mijn medewerkers en ik, doen niet één onderzoek dat gerelateerd is aan bedrijven of belangen met een economische activiteit", reageert Geissen. „Wij doen onafhankelijk onderzoek, gefinancierd door de Europese Unie. Een onderzoeksvraag is gebaseerd op maatschappelijke vraagstukken, zoals nu dit onderzoek naar pesticiden. En dat is absoluut onafhankelijk. In de

onderzoeksgroep omgevingswetenschappen van de universiteit zijn wij op dit moment de enige groep die onderzoek doet naar pesticiden in de bodem. Ons interesseert wat daadwerkelijk in het milieu aanwezig is. Wij gaan hiervoor in heel Europa het veld in, om voor bepaalde gewassen te onderzoeken welke restanten van pesticiden daar nog daadwerkelijk te vinden zijn. Niet door modellen toe te passen, wel door te onderzoeken wat er is."

De modellen, onder andere daar wringt de schoen?

„Als je een pesticide op de markt wil brengen, moet je voldoen aan de normen van de EFSA, de Europese autoriteit voor voedselveiligheid. De normen voor de bodem, waaraan een middel moet voldoen, zijn in de jaren tachtig ontwikkeld en daarna niet veel meer veranderd. Voor de bodem wordt op 5 organismen getoetst, voordat een pesticide op de markt komt. Terwijl in de bodem meer dan een miljoen verschillende organismen zitten. Er wordt ook getest op bijen en waterorganismen, ook een heel klein aantal. Die 5 organismen voor de bodem, mijn expertise, zijn dus al meer dan 30 jaar geleden geselecteerd. Het gaat bijvoorbeeld om compostwormen, die normaal gesproken niet in de bodem voorkomen, en om 2 springstaartsoorten, waarvan 5.000 verschillende soorten in Europa te vinden zijn. Maar die 2 soorten laten zich goed kweken en gaan aan bijna niks dood. En dan heb je nog een mijtsoort, waarop ook wordt getest. Het is gewoon niet voldoende. Het is net alsof je bij een patiënt met diabetes het cholesterol test en zegt: niets aan de hand."

Er wordt enorm veel onderzoek naar gewasbeschermingsmiddelen gedaan en de effecten. Veel is bekend. Er is kennelijk ook veel bekend, dat níet in de beoordeling wordt meegenomen. Hoe kan dat?

„Er zijn wereldwijd heel veel onderzoeken gedaan, ook naar de negatieve effecten. Ze krijgen geen invloed op de besluitvorming omdat politici maar moeilijk dingen kunnen veranderen. Het is de gevestigde orde en voor een deel is het de economie. Ik sprak in Brussel mensen van een pesticidenproducent, die gewoon zeiden: 'Jullie moeten er voor zorgen dat er veel strengere wetgeving komt en wij conformeren ons daar dan direct aan. Maar we gaan niet uit onszelf strenger worden. We zijn niet gek.' Dat geldt ook voor boeren, natuurlijk. Geen boer valt wat te verwijten. Ik snap ook LTO dat ze zeggen dat het niet fair is. Je kunt niet een boer iets verkopen en dan zeggen: 'Ja maar dat is puur gif wat je spuit. Dat kan niet!' Dus de boeren krijgen te horen: 'Het is goed, getoetst en het is prima.' Weet je, bij de tests die producenten doen pakken ze schone 'kunstgrond'. Maar er ís geen schone grond meer. In 30 procent van de bodem zitten nog DDT's. Oude, verboden stoffen als aldrin, dieldrin (verboden sinds 2004, red.), zitten ook nog in de landbouwgronden. Daarbij komt, soms zeggen ze dat een stof een halveringstijd van 4 dagen heeft, terwijl het in werkelijkheid meer dan 1000 dagen is. Glyfosaat? Dat is een persistente stof. Dat breekt af wanneer het nog vrij is in de grond. Maar het breekt meestal niet helemáál af, AMPA ontstaat en het blijft, gebonden aan bodemdeeltjes, heel lang in de bodem. Maar er komt nu beweging in en de EFSA werkt

ook aan vernieuwing van het toelatingsbeleid en de risicoanalyses. Dat zal ertoe leiden dat er strengere richtlijnen komen. Dat is goed voor iedereen.”

U bent kritisch op de conclusies in het zogenoemde OBO-onderzoek van het RIVM. Daarbij werd onder meer ook de urine van omwonenden van bollenvelden geanalyseerd. Het aandeel pesticiden in de lucht en urine was niet hoger dan de risicogrenzen, was de conclusie.

Wageningen 06/10/2020 Violette Geissen pesticiden iov Tubantie TT-2020-005179 Foto Raphael Drent © Raphael Drent

„Ook heel kleine hoeveelheden pestidicerestanten kunnen voor grotere veranderingen zorgen. Wetenschappelijke studies laten zien dat gunstige bacteriën in de darmen kunnen verdwijnen, wanneer ze in contact komen met glyfosaat. Dat zijn

bacteriën die het immuunsysteem van mensen stimuleren en regelen. Doordat het immuunsysteem wordt aangetast, gaat de weerstand achteruit. Cocktails van pesticiden kunnen hier waarschijnlijk nog méér schade aanrichten. Risicogrenzen ontbreken op dit punt. Ook de veerkracht van de bijen gaat omlaag, wanneer het immuunsysteem niet werkt. Dan gaan ze dood, wanneer in een koude winter de schadelijke varroamijt opduikt."

Van bijen naar mensen is een hele stap.
„Uit nieuwe medische studies uit de groep van de Ierse professor John Cryan, blijkt dat psychische aandoeningen als alzheimer, adhd, autisme, Parkinson, maar ook MS zijn gekoppeld aan een bepaald darmmicrobioom. De potentiële effecten van pesticidecocktails op deze darmbacteriën, worden tot nu toe niet onderzocht bij mensen."

Maar hoe toon je aan dat die mensen ziek zijn geworden door pesticiden?
„Dat is inderdaad erg lastig. Maar in het Sprintproject gaan we dat nu in ieder geval nader onderzoeken. Onder andere door op celniveau te kijken of processen verstoord of aangetast worden. Welke combinaties het zijn, die dit doen. Wat de cocktaileffecten zijn. Het is een begin."

U heeft voor Sprint 15 miljoen euro ter beschikking. Een schijntje vergeleken met de miljardenomzetten van producenten als Bayer, BASF en Syngenta. Bent u niet bang dat uw onderzoeksresultaten over 5 jaar weggeblazen worden door tegenonderzoeken?

„Pesticidenproducenten doen niet de testen die wij doen. Zij testen de stoffen volgens de ESFA-richtlijnen. Waar het ons om gaat is de maatschappij, de politici en de wetenschappers de mogelijke schadelijke effecten van pesticiden op mens en milieu te laten zien. Ik ben niet van de polarisatie. Ik heb de fabrikanten uitgenodigd met ons mee te denken. We moeten samen met onder meer de boeren en de industrie een oplossing vinden. Ik denk dat de industrie zich er ook wel van bewust is dat de tijd van de pesticiden zo langzamerhand voorbij is. Met geavanceerde robotica kun je precies zien welk onkruid in de rijen van mais en andere gewassen staat. Er is geen reden meer daarvoor herbiciden toe te passen. Voor de insecticiden heb je meer en meer biologische bestrijdingsmiddelen beschikbaar, waarmee je insecten kunt bestrijden. Je moet het landschap en het landbouwsysteem aanpassen, zodat er meer biodiversiteit in een landschap is. Zeker 50% van de pesticiden moet in 2030 weg zijn, zegt ook de Europese Unie in haar Fork to Farmstrategie. We maken op dit moment scenario's welke pesticiden in de nabije toekomst zouden moeten verdwijnen."

Is die zogenoemde Fork to Farm-strategie wel realistisch?

„Ja, natuurlijk. Ze zeggen altijd: alles kost tijd… We hebben het nu gezien met corona: alles was binnen 3 weken dicht. Had je in oktober gezegd dat vanwege klimaatverandering alles dicht moest, was gereageerd met 'dat kan niet'. Het is een kwestie van willen en prioriteiten stellen. Het is hoognodig dat de weg van verduurzaming in de landbouw nu echt serieus ingeslagen

gaat worden. De langetermijngevolgen zijn anders niet te overzien."

Ja, bij corona lagen de ic's vol. Gingen mensen dood binnen een paar weken. Dergelijke beelden zie je niet als gevolg van het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen.

„Als je de rapporten van de WHO bekijkt van de laatste jaren, dan zie je een wereldwijde stijging van chronische ziekten. Lees het boek 'Das leise Sterben', eerder dit jaar verschenen. Minutieus wordt daarin beschreven dat we leven in een pandemie van chronische ziekten. Van mensen tot bijen en insectensterfte. Het is belangrijk te achterhalen wat daar de reden van is. Het enorme arsenaal van verschillende pesticiden speelt hier zeker tot bepaalde hoogte een rol in. Kijk eens naar Frankrijk, waar inmiddels Parkinson als beroepsziekte van boeren gezien wordt. In Zwitserland, Liechtenstein, Oostenrijk en Frankrijk zijn ze enorm met verduurzaming van landbouw bezig. In Frankrijk geven ze boeren ondersteuning om over te schakelen naar organische productie. Gemiddeld produceert in Europa 7,5% van de boeren organisch, in Nederland 3.4%. Nederland heeft echt nog iets in te halen en zou hierover meer moeten gaan nadenken om de aansluiting met de rest van Europa niet te verliezen. Nederland loopt achteraan, het is zo."

Waarom eigenlijk nog onderzoek doen? Volgens mij weet u al wat er uit moet komen. Bent u niet te vooringenomen?

„Nee, totaal niet. Ik ben een onderzoeker die graag wil begrijpen wat er gaande is en hopelijk aan het einde van het project

aanbevelingen kan doen voor beleid en de praktijk. Ons consortium bestaat ook uit een breed palet van organisaties, met verschillende disciplines, achtergronden en visies."

Heeft u er vertrouwen in dat het goed komt?

„Met het project? Zeker! We gaan met topwetenschappers dit vraagstuk te lijf. Met het pesticidendossier? Ja, uiteindelijk wel. Ik verwacht dat langzaam maar zeker meer feiten boven tafel zullen komen die ertoe zullen leiden dat Europese regels aangepast worden. Ook de lidstaten zullen dan volgen. De feiten zullen laten zien dat we het gebruik van pesticiden zo veel mogelijk moeten proberen te verminderen. Om mens, dier en milieu te beschermen en gezond te houden. De consument moet op een bepaalde manier meedoen in de verandering. Er moet een moment komen, waarop we besluiten het écht te gaan doen. *It's time for change*."

Het Schone Oosten onderzoekt hoe vervuild of schoon Oost-Nederland is
Mail tips en reacties naar hetschoneoosten@dpgmedia.nl of bel/WhatsApp ons via nummer 0625008597.

Volg het Schone Oosten ook op Twitter en like onze Facebookpagina.

Je las zojuist één van je

gratis PREMIUM artikelen

Abonneer direct om onbeperkt verder te lezen op de Gelderlander.nl en in de app, of koppel je abonnement met dit account.

Lente

Kle
nog

Aange

Als je onze websites of apps gebruikt, gebruiken wij en advertentiepartners cookies (en soortgelijke technieken) om informatie op te slaan en in te zien op het apparaat dat je gebruikt en (persoons-) gegevens, zoals unieke id's, geolocatie en surfgedrag, te verzamelen over jou. Deze gegevens gebruiken wij om onze advertenties en content te kunnen personaliseren, het gebruik van advertenties en content te meten, voor marktonderzoek en om onze producten en diensten te verbeteren. Je kunt je cookie instellingen opslaan of wijzigen door het gebruik van onderstaande knoppen of door naar de privacy instellingen op de website te gaan. Jouw instellingen gelden voor alle RTL domeinen. Meer informatie vind je in ons privacy statement.

Lijst met IAB advertentiepartners

Hoe gebruiken we je gegevens?

Welke gegevens verzamelen we?

Cookie instellingen aanpassen

Akkoord

Een veld vol narcissen.

Bontgekleurde velden vol tulpen, narcissen en hyacinten zorgen voor mooie plaatjes in de meivakantie. Maar aan de bollenindustrie kleven vanwege de vele bestrijdingsmiddelen die worden gebruikt ook nadelen. De Europese Unie wil het gebruik van pesticiden terugdringen, en sommige telers zijn zelf al gestopt met chemicaliën: "Ik wil nooit meer terug naar niet-biologische teelt."

De Nederlandse bloembollenteelt is een miljoenenindustrie, die bovendien elke lente zorgt voor prachtige landschappen. Maar deze industrie kent een schaduwkant. In weinig sectoren worden zoveel chemische bestrijdingsmiddelen gebruikt als in de bollenteelt.

De chemicaliën beschermen de bollen tegen ziektes en schimmels, maar worden ook in verband gebracht met schade aan de gezondheid van mens, milieu en dier. De pesticiden die in de bollenindustrie wordt gebruikt zijn volgens het Pesticide Action Netwerk (PAN) slecht voor insecten, en wordt gelinkt aan onder meer parkinson, hartritmestoornissen en kinderleukemie.

Lees ook:

Hoeveelheid pesticiden op fruit fors toegenomen: 'Je wast ze er niet zomaar af'

Uit onderzoek van het RIVM in 2019 bleek dat mensen die in de buurt van bollenvelden wonen, resten van bestrijdingsmiddelen in hun urine hadden. Dat gold ook voor mensen die op meer dan 500 meter afstand van zo'n bollenveld woonden.

Negatieve gezondheidseffecten

De middelen die worden gebruikt zijn getest en toegestaan door het college voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (CTGB). Maar dat betekent niet dat ze ook veilig zijn, zegt hoogleraar bodemdegradatie en landbeheer Violette Geissen.

"Van veel van de bijna 500 toegelaten middelen in Europa zijn de potentiële gezondheidseffecten voor mensen en milieu duidelijk beschreven door de EFSA", zegt Geissen, doelend op de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid.

Lees ook:

Woede om gele akkers: 'We worden omgeven door een cocktail van pesticiden'

Voor deze stoffen geldt dat de risico's bij kleine hoeveelheden beperkt zijn. Daarom gelden er grenswaarden, die niet overschreden mogen worden. "Deze regels zijn gebaseerd op de blootstelling één middel", zegt Geissen.

Mix aan pesticiden

Maar mens en milieu worden blootgesteld aan een mix van middelen. "We hebben in onderzoek gezien dat mensen via voeding meerdere stoffen

binnenkrijgen. In de lucht en in huisstof worden ook mengsels gevonden. De opname door inademen, en de daaraan verbonden risico's, zijn nog weinig onderzocht. De gebruikte risicomodellen houden geen rekening met zo'n mix aan pesticiden."

Geissen benadrukt dat de telers weinig valt te verwijten. "Zij gebruiken stoffen die zijn toegelaten, in de toegestane hoeveelheden. De overheid moet het voorzichtigheidsprincipe toepassen."

De Europese Unie heeft, in lijn met de new green deal van eurocommissaris Frans Timmermans, de ambitie om het gebruik van pesticiden in de landbouw drastisch terug te brengen – in 2030 moet het gebruik gehalveerd zijn.

Waar dat voor veel bloembollentelers een hele opgave wordt, zijn er ook telers die allang gestopt zijn met het gebruik van chemicaliën.

Biologische bollenteelt

Annelies Timmerman besloot al in 2001 om samen met haar man Peter over te stappen op biologische teelt. Nadat de edelherten die ze op hun bedrijf in het West-Friese Benningbroek hielden aan het begin van deze eeuw moesten worden geruimd vanwege de uitbraak van mond- en klauwzeer, besloten ze het over een andere boeg te gooien, en over te stappen op de teelt van biologische bloembollen.

"We zijn destijds begonnen vanwege het economische verhaal", vertelt Annelies. "Nadat onze herten werden geruimd, kwam de Dienst landbouwvoorlichting naar ons toe, die zei dat er veel vraag was naar biologisch."

Lees ook:
Zorgen om gif in bollenvelden: 'Durf niets uit de moestuin te eten'

De biologische bollenteelt vraagt om een andere benadering dan de reguliere teelt. "Het grootste verschil zit hem in de bemesting en de gewasbeschermingsmiddelen. Die zijn van natuurlijke oorsprong."

Minder opbrengst

Daarnaast gaat er veel aandacht uit naar de grond waarin de bollen groeien. "Wij gaan uit van een gezonde bodem. Hoe gezonder de grond, hoe minder hulpstoffen je nodig hebt om de plant te laten groeien", legt Annelies uit.

De biologische teelt kent ook nadelen ten opzichte van de reguliere teelt, waarbij wel bestrijdingsmiddelen worden gebruikt, zegt Annelies: "We planten dunner, waardoor er meer wind door de gewassen waait. Daardoor drogen de planten sneller als ze nat zijn, en ontstaan er minder schimmels. Maar het zorgt ook voor minder opbrengst."

Lees ook:
Bollenkwekers waarschuwen toeristen: 'Ga niet in de velden staan'

Annelies ziet dat de gangbare teelt met steeds meer beperkingen te maken krijgt. "Er mag steeds minder, meneer Timmermans verzint van alles wat een streep door de rekening zet van een hoop telers", zegt ze.

Innovatie

Volgens hoogleraar Geissen is het belangrijk dat de overheid niet alleen het gebruik van pesticiden aan banden legt, maar bollentelers steunt in het omschakelen naar nieuwe systemen.

"Je kunt niet alles op de boeren afschuiven, dat zijn ondernemers die hun brood moeten verdienen", zegt ze. "De telers krijgen vaak de schuld, maar dat is niet

fair. Die zitten in een patroon waar ze niet makkelijk uit kunnen."

Volgens Geissen zou de overheid, behalve op het terugdringen van schadelijke middelen, vooral moeten inzetten op innovatie. "Dit is het moment voor de overheid om moderne technologieën als precision farming te pushen, bijvoorbeeld door robotics die onkruid bestrijden en moderne vormen van teelt. Zo krijgen boeren de kans om hun systemen om te zetten."

Daarnaast moeten consumenten eraan wennen dat de prijzen omhoog gaan. "We moeten naar eerlijke prijzen", zegt Geissen. Hogere prijzen dus, hoewel de overheid daar zou kunnen ingrijpen, suggereert Geissen. "Als je op langere termijn kijkt, naar wat pesticiden met de natuur en het ecosysteem doen, dan is de prijs die we nu betalen veel hoger.

Bron: RTL Nieuws

Meer over

Bloemensector Landbouwgif

Net binnen

Meer nieuws

advertentie

- advertentie -

Gerelateerde artikelen

Veiling inboedel zonneautomaker Lightyear levert tonnen op

Huizenprijzen dalen, maar niet van alle woningtypen

Alles is nat, en dat blijft nog even zo: 'Kan ook hagel vallen'

Vandaag al lege schappen AH door staking distributiecentra

Helft vakbondsleden bereid om te staken voor een hoger loon

Eindelijk weer treinen bij Molkwerum na verwijdering dassenburcht

Klachten
App
Nieuwsbrief

Handige links

Gebruiksvoorwaarden
Privacy- & cookiestatement
Cookie instellingen
Bedrijfsgegevens

Volg RTL Nieuws

Download in de App Store
ONTDEK HET OP Google Play

rtlnieuws

Volg het nieuws terwijl het gebeurt

© 2023 RTL Nederland B.V.
Alle rechten voorbehouden

Productie 15

Frankrijk erkent Parkinson als beroepsziekte bij boeren

6 u 20 2 Co su p eaa dappe e eagee

Frankrijk erkent de ziekte van Parkinson als beroepsziekte bij akkerbouwers die minstens tien jaar zijn blootgesteld aan gewasbeschermingsmiddelen. Dat meldt het Vlaams Infocentrum voor Land- en Tuinbouw (Vilt).

Profess one e gebru kers van gewasbescherm ngsm dde en, voorname jk and en tu nbouwers, open 1,5 tot 2 keer meer r s co dan andere burgers De Franse wetgever w jt het verhoogde z ekter s co n et aan één bepaa de act eve stof, maar meer a gemeen aan de profess one e en derha ve herhaa de jke b ootste ng aan gewasbescherm ngsm dde en Onder b ootste ng wordt b jvoorbee d verstaan rechtstreeks contact met de m dde en, het nademen ervan of contact met behande de gewassen

Rechtbank

n apr verk aarde de rechtbank nog een vorder ng ontvanke jk van een Franse akkerbouwer d e s nds 2002 jdt aan een bepaa de kanker nadat h j meer dan 20 jaar gewasbescherm ngsm dde en gebru kte n de herfst bu gt de rechter z ch over de schadevergoed ng voor de andbouwer

Chinees onderzoek

n Neder and was vor ge maand opschudd ng over een Ch nees onderzoek dat het verband egt tussen g yfosaat, de act eve stof n onkru dbestr jders zoa s Roundup, en de z ekte van Park nson De onderzoekers waarschuwden n het t jdschr ft Neurotox co ogy and erato ogy voor de neurodegenerat eve werk ng op het zenuwste se Monsanto doet het Ch nese onderzoek af a s n et re evant omdat het, zoa s vee verge jkbare stud es, d rect u tgevoerd s op ce cu turen n een aborator umomgev ng De gebru kte doses waren zeer hoog met een hoog ce sterfpercentage tot gevo g

Tekst: Fenneke W epkema

Jou a s e akke bouw oo s. Sc ee a voo ve sc e de a dbouwu geve s ove e vakgeb ed akke bouw e doe d s ds 20 2 a s c e edac eu akke bouw b Ag o. Sc ft e coö d ee voo Akke w ze . , e vakb ad...

Mee va deze au eu

(/b o / e eke w epke a/)
Beeld: Susa Rexw ke

Deel dit artikel

Top

(ps:// w e .co / e / wee /? ex =F a k k%20e ke %20Pa k so %20a s%20be oepsz ek e%20b %20boe e %20%7C%20Akke w ze . %20 %20N euws%20e %20ke s%20voo %20de%20akke bouwe s&u = ps%3A%2F%2Fwww.akke w ze . %2Fa ke %2F92649 a k k e ke pa k so a s be oepsz ek e b boe e %2F)

(ps:// acebook.co /s a e /s a e .p p?u= ps%3A%2F%2Fwww.akke w ze . %2Fa ke %2F92649 a k k e ke pa k so a s be oepsz ek e b boe e %2F)

(ps://www. ked .co /s a eA c e? = ue&u = ps%3A%2F%2Fwww.akke w ze . %2Fa ke %2F92649 a k k e ke pa k so a s be oepsz ek e b boe e %2F& e= %20N euws%20e %20ke s%20voo %20de%20akke bouwe s&su a y=F a k k%20e ke %20de%20z ek e%20va %20Pa k so %20a s%20be oepsz ek e%20b %20akke bouw %20e %20Tu bouw%20%28V %29.&sou ce=Akke w ze .)

(w a sapp://se d? ex =F a k k%20e ke %20Pa k so %20a s%20be oepsz ek e%20b %20boe e %20%7C%20Akke w ze . %20 %20N euws%20e %20ke s%20voo %20de%20akke bouwe s ps%3A%2F%2Fwww.akke w ze . %2Fa ke %2F92649 a k k e ke pa k so a s be oepsz ek e b boe e %2F)

(a o:?sub ec =F a k k%20e ke %20Pa k so %20a s%20be oepsz ek e%20b %20boe e %20%7C%20Akke w ze . %20 %20N euws%20e %20ke s%20voo %20de%20akke bouwe s&body=F a k k%20e ke %20Pa k so %20a s%20be oepsz ek e%20b %20boe e %20%7C%20Akke w ze . %20 %0D%0A%0D%0AF a k k%20e ke %20de%20z ek e%20va %20Pa k so %20a s%20be oepsz ek e%20b %20akke bouwe s%20d e%20 s e s%20 e %20 aa %20z %20b oc %20e %20Tu bouw%20%28V %29. %0D%0A%0D%0ALees ee : ps%3A%2F%2Fwww.akke w ze . %2Fa ke %2F92649 a k k e ke pa k so a s be oepsz ek e b boe e

---

Reageer

Akke w ze . od g e u o e eage e op a ke e e s e oude ke eac es op p s. De edac e be oud z c e ec voo o , zo de opgaa va ede e , aa s oo geve de o co e c ee gegeve eac es e ve w de e .

Login om te reageren

W e ee eac e ac e a e ? Da ka a s e ge ogd be .

Inloggen (/login/#reageer)

N euw b Akke w ze ? Maak da ee accou aa (/ og /# eagee)

Gerelateerde artikelen

R aa de o de de oep

(/a ke /363 93 aa de waa o s d ee g oe e d p ob ee /)

Res s e e ege p y op o a dde e o dek

(/a ke /656942 es s e e ege p y op o a dde evus o dek /)

Aa es opspo e , k e oude e ge c bes de
2023 3

(/a ke /680980 aa es opspo e k e oude

Top

Productie 16

American Journal of Epidemiology
Vol. 165, No. 4
DOI: 10.1093/aje/kwk024
Advance Access publication November 20, 2006
Copyright © 2006 by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
All rights reserved; printed in U.S.A.

Original Contribution

Pesticide Exposure and Self-reported Parkinson's Disease in the Agricultural Health Study

F. Kamel[1], C. M. Tanner[2], D. M. Umbach[1], J. A. Hoppin[1], M. C. R. Alavanja[3], A. Blair[3], K. Comyns[2], S. M. Goldman[2], M. Korell[2], J. W. Langston[2], G. W. Ross[4], and D. P. Sandler[1]

[1] National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC.
[2] The Parkinson's Institute, Sunnyvale, CA.
[3] National Cancer Institute, Bethesda, MD.
[4] Pacific Islands VA Health Care System, Honolulu, HI.

Received for publication December 22, 2005; accepted for publication July 13, 2006.

Previous studies based on limited exposure assessment have suggested that Parkinson's disease (PD) is associated with pesticide exposure. The authors used data obtained from licensed private pesticide applicators and spouses participating in the Agricultural Health Study to evaluate the relation of self-reported PD to pesticide exposure. Cohort members, who were enrolled in 1993–1997, provided detailed information on lifetime pesticide use. At follow-up in 1999–2003, 68% of the cohort was interviewed. Cases were defined as participants who reported physician-diagnosed PD at enrollment (prevalent cases, $n = 83$) or follow-up (incident cases, $n = 78$). Cases were compared with cohort members who did not report PD ($n = 79{,}557$ at enrollment and $n = 55{,}931$ at follow-up). Incident PD was associated with cumulative days of pesticide use at enrollment (for highest quartile vs. lowest, odds ratio (OR) = 2.3, 95% confidence interval: 1.2, 4.5; p-trend = 0.009), with personally applying pesticides more than half the time (OR = 1.9, 95% confidence interval: 0.7, 4.7), and with some specific pesticides (ORs $\geq$ 1.4). Prevalent PD was not associated with overall pesticide use. This study suggests that exposure to certain pesticides may increase PD risk. Findings for specific chemicals may provide fruitful leads for further investigation.

case-control studies; herbicides; insecticides; Parkinson disease; pesticides

Abbreviations: AHS, Agricultural Health Study; OR, odds ratio; PD, Parkinson's disease.

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease, affecting up to a million people in the United States (1). Its etiology is uncertain but probably involves both genetic and environmental components (1). Numerous studies have established the role of specific genes in familial forms of PD (2). Mutations in these genes are rare in the more common sporadic form of PD, however, and twin studies have suggested a strong environmental component to sporadic PD (3, 4).

A consistent finding of epidemiologic studies is an association of PD with rural living or farming as an occupation (1, 5). Although this association may reflect several exposures, many studies have focused on pesticides. Overall evidence suggests that PD is associated with pesticide exposure (6 10), although it may not yet support a causal inference (9, 10). Variable results may be due to differences in study design, particularly in methods used for exposure assessment (8 10). Most studies have evaluated exposure to any pesticide or to broad functional classes such as insecticides or herbicides, and little information is available for specific chemicals or factors that may affect exposure, such as use of personal protective equipment. Few investigators

Correspondence to Dr. Freya Kamel, Epidemiology Branch, MD A3-05, National Institute of Environmental Health Sciences, P.O. Box 12233, Research Triangle Park, NC 27709 (e-mail: kamel@mail.nih.gov).

Downloaded from https://academic.oup.com/aje/article/165/4/364/109643 by Radboud University Nijmegen user on 06 April 2023

have assessed exposure prospectively or been able to separate prevalent and incident cases.

The Agricultural Health Study (AHS) is a large cohort study of licensed pesticide applicators and their spouses (11). Cohort members provided detailed information on lifetime pesticide use at enrollment. They reported physician-diagnosed PD either at enrollment or during a follow-up interview conducted 5 years later. We used data from these self-reports to evaluate the association of PD with pesticide exposure.

MATERIALS AND METHODS

Population and questionnaires

The AHS cohort was established in 1993 1997. Persons applying for certification to use restricted-use pesticides in Iowa or North Carolina were enrolled (11). Figure 1 summarizes the process of data collection. At enrollment, 52,393 private applicators (84 percent of those eligible), mostly farmers, completed a self-administered Enrollment Questionnaire. All enrolled applicators were requested to complete a supplemental self-administered Applicator Questionnaire, and 22,915 (44 percent) complied. Applicators completed the two questionnaires a median of 1 month apart. Based on data from the Enrollment Questionnaire, persons who completed the Applicator Questionnaire were similar in most respects to those who did not, including pesticide exposure (12). Most (43,692; 83 percent) of the enrolled private applicators were married, and 32,345 (74 percent) of their spouses enrolled in the study by completing a Spouse Questionnaire, either self-administered (80 percent) or by telephone (20 percent). The Enrollment and Spouse questionnaires elicited information on pesticide use, demographic factors, lifestyle, and medical history, including physician-diagnosed PD. The Applicator Questionnaire collected additional information on pesticide exposure and medical history, including physician-diagnosed PD and neurologic symptoms.

Five years after enrollment, we conducted follow-up telephone interviews with 57,251 cohort members (68 percent). Thirteen percent of the cohort could not be contacted, 12 percent declined the interview, 3 percent were excluded for various other reasons, 2.5 percent were deceased, and the remainder were not interviewed because of illness (<1 percent), language difficulties (<1 percent), or other reasons (1 percent). Cohort members who were interviewed, compared with those who were not, were slightly younger (16 percent vs. 18 percent were more than 60 years old) and were more likely to be spouses (42 percent vs. 31 percent), to be from Iowa (66 percent vs. 57 percent), to have more than a high school education (48 percent vs. 41 percent), and to have never smoked (62 percent vs. 56 percent). The proportions who had ever personally mixed or applied pesticides were similar (82 percent vs. 83 percent). Information from the follow-up interviews used for the present analysis was self-reported physician-diagnosed PD, age at diagnosis, age at interview, and smoking status.

The institutional review boards of the National Institutes of Health (Bethesda, Maryland), Westat, Inc. (Rockville, Maryland; Coordinating Center), the University of Iowa (Iowa City, Iowa; Iowa Field Station), and Battelle (Durham, North Carolina; North Carolina Field Station) approved the AHS. At enrollment, the study was explained to potential participants, who indicated consent by returning questionnaires; consent for follow-up interviews was indicated by participation. Questionnaires are available at the AHS website (www.aghealth.org/questionnaires.html).

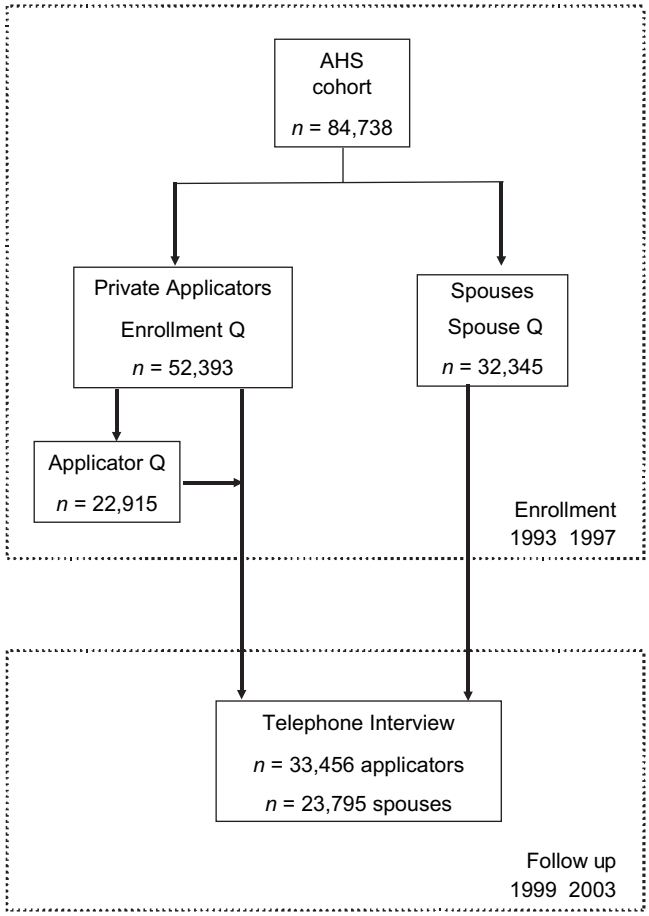

FIGURE 1. Data collection in the Agricultural Health Study (AHS). At enrollment (1993 1997), licensed private pesticide applicators in Iowa and North Carolina completed a self-administered Enrollment Questionnaire. A subset (44%) also completed a self-administered supplemental Applicator Questionnaire. Their spouses completed a Spouse Questionnaire, either self-administered (80%) or by telephone (20%). At follow-up (1999 2003), cohort members were interviewed by telephone. Q, Questionnaire.

Case definition

At enrollment, cohort members were asked, "Has a doctor ever told you that you had been diagnosed with Parkinson's disease?" This question was included in the Enrollment, Applicator, and Spouse questionnaires, so applicators who completed both the Enrollment Questionnaire and the Applicator Questionnaire had two opportunities to respond. At

Downloaded from https://academic.oup.com/aje/article/165/4/364/109643 by Radboud University Nijmegen user on 06 April 2023

follow-up, cohort members were asked, "Has a doctor or other health professional ever told you that you had Parkinson's disease?" We excluded from the analysis any applicator who provided conflicting information on PD on the Enrollment and Applicator questionnaires (i.e., responded "yes" on one and "no" on the other; $n = 12$). Applicators who had missing information on one questionnaire but responded to the other were included. We also excluded applicators and spouses who responded "yes" to the question on PD at enrollment and "no" in the follow-up interview ($n = 13$).

We defined prevalent PD on the basis of self-report at enrollment. We first excluded persons with missing information on PD at enrollment ($n = 5{,}073$). We then defined prevalent cases as applicators who reported PD on either the Enrollment Questionnaire or the Applicator Questionnaire (or both) or spouses who reported PD on the Spouse Questionnaire. Controls were participants who responded negatively to the PD question. There were 83 prevalent cases (60 applicators and 23 spouses) and 79,557 controls.

We defined incident PD on the basis of self-report at follow-up. We first excluded prevalent cases ($n = 83$) and persons with missing information on PD, either because they were not interviewed or because they did not respond to the PD question ($n = 28{,}621$). We then defined incident cases as applicators and spouses who reported PD in the telephone interview; controls were those who did not. There were 78 incident cases (56 applicators and 22 spouses) and 55,931 controls. This definition included eight cases and 2,675 controls whose PD status at enrollment was unknown because of missing data but who provided information at follow-up. Excluding these participants from the analyses did not change results.

Pesticide exposure

More than 99 percent of applicators and 56 percent of spouses had personally mixed or applied pesticides. Both applicators and spouses reported duration (years) and frequency (days per year) of use of any pesticide, as well as ever use of 50 commonly used pesticides. Cumulative days of use of any pesticide was the product of duration and frequency, categorized in quartiles.

For applicators, information on pesticide-related medical attention was collected using the question, "As a result of using pesticides, how often have you seen a doctor or been hospitalized?" Responses were dichotomized as ever/never. Information on events involving high personal pesticide exposure was collected using the question, "Have you ever had an incident or experience while using any type of pesticide which caused you unusually high personal exposure?" Persons who gave positive responses were asked about the time interval between the incident and washing with soap and water. Responses were categorized as "no event," "washed within 1 hour," or "washed after 1 hour."

Applicators provided information on use of six types of personal protective equipment: fabric or leather gloves, chemical-resistant gloves, face shield or goggles, cartridge respirator or gas mask, disposable outer clothing, and other. We constructed a personal protective equipment score according to the method of Dosemeci et al. (13), by assigning points for use of each type or combination of equipment based on its potential to decrease exposure. Scores ranged from 0.1 to 1.0; a lower score indicated greater protection (lower exposure). For example, the score for use of chemical-resistant gloves was 0.4. Scores were used in two ways: as an independent variable after categorization into tertiles or to weight cumulative days of pesticide use.

Data analysis

We used logistic regression to evaluate the relation of either prevalent PD or incident PD to general pesticide variables. We constructed models with applicators and spouses combined and for the two groups separately. Models included adjustment for 1) age at enrollment, using a four-level categorical variable with persons aged 51 60 years designated the referent group; 2) state (Iowa or North Carolina); and 3) type of participant (applicator or spouse), in models including both. Most applicators were men (>99 percent) and most spouses were women (96 percent), so no further adjustment was made for gender. Neither race nor education confounded the relation of PD with pesticide exposure (<10 percent change in estimate), so these factors were not included in the final models. Additional models were created after stratification by state or adjustment for cigarette smoking. Neither strategy had a substantive effect on risk estimates; selected results from these models are presented.

We used two-stage hierarchical logistic regression to increase precision when evaluating multiple specific pesticides (14). The first-stage model contained covariates and indicators for specific pesticides with at least four exposed cases. The second-stage model included variables for functional pesticide groups (insecticides, herbicides, fungicides, fumigants) and several chemical groups (organophosphates, organochlorines, carbamates, phenoxyacetates, triazines/triazones); all groups included at least three pesticides. We assumed that the odds ratio for each pesticide would fall within a 10-fold range around its prior mean, with 95 percent certainty, by defining the prior residual variance as 0.35.

Odds ratios and 95 percent confidence intervals are reported. Two-sided p-trend values for cumulative days of pesticide use were calculated using a continuous variable defined by the midpoints of the levels in the categorical variable. We used enrollment data from the September 2002 AHS data prerelease and follow-up data from the AHS data release P2REL0312.01 (unpublished data). Analyses were performed using version 8.2 of SAS (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

RESULTS

Demographic and lifestyle characteristics

Both prevalent PD and incident PD were associated with older age at enrollment; the relation was stronger for prevalent PD (table 1). Incident PD was also associated with greater age at follow-up (for age ≥71 years, odds ratio (OR) = 4.4, 95 percent confidence interval: 2.4, 8.1). For both

Downloaded from https://academic.oup.com/aje/article/165/4/364/109643 by Radboud University Nijmegen user on 06 April 2023

TABLE 1. Demographic and lifestyle characteristics of self-reported Parkinson's disease (PD) cases and controls identified in the Agricultural Health Study at enrollment in 1993–1997 (prevalent PD) or at follow-up in 1999–2003 (incident PD)*

Characteristic	Prevalent PD						Incident PD					
	Cases		Controls		OR†,‡	95% CI†	Cases		Controls		OR‡	95% CI
	No.	%	No.	%			No.	%	No.	%		
Age (years) at enrollment												
12 50	7	8	49,600	62	0.1	0.1, 0.3	7	9	34,050	61	0.1	0.0, 0.2
51 60	22	27	17,261	22	1.0	Referent	31	40	12,878	23	1.0	Referent
61 70	33	40	10,126	13	2.6	1.5, 4.4	32	41	7,406	13	1.8	1.1, 3.0
71 92	21	25	2,570	3	6.8	3.8, 12.5	8	10	1,597	3	2.2	1.0, 4.7
State												
Iowa	57	69	52,294	66	1.0	Referent	54	69	37,573	67	1.0	Referent
North Carolina	26	31	27,263	34	0.6	0.4, 0.9	24	31	18,358	33	0.6	0.4, 1.0
Type of participant												
Applicator	60	72	48,878	61	1.0	Referent	56	72	33,020	59	1.0	Referent
Spouse	23	28	30,679	39	0.7	0.4, 1.1	22	28	22,911	41	0.6	0.4, 1.0
Race/ethnicity												
White, not Hispanic	78	95	76,448	97	1.0	Referent	70	93	53,181	97	1.0	Referent
Other	4	5	2,354	3	1.7	0.6, 4.9	5	7	1,508	3	2.5	1.0, 6.5
Missing data§	1		755				3		1,242			
Education												
Less than high school	14	18	5,736	8	0.9	0.5, 1.7	11	15	3,763	7	1.2	0.6, 2.5
High school	48	62	33,855	45	1.0	Referent	35	48	22,821	44	1.0	Referent
More than high school	16	21	35,043	47	0.5	0.3, 0.9	27	37	25,118	49	1.2	0.7, 2.0
Missing data	5		4,923				5		4,229			
Smoking status at enrollment												
Never smoker	58	71	47,460	61	1.0	Referent	41	55	33,603	62	1.0	Referent
Former smoker	20	24	19,715	25	0.5	0.3, 0.9	29	39	13,683	25	1.1	0.7, 1.8
Current smoker	4	5	10,651	14	0.4	0.2, 1.2	4	5	6,602	12	0.6	0.2, 1.7
Missing data	1		1,731				4		2,043			
Smoking (pack-years) at enrollment												
Nonsmoker	58	72	47,460	62	1.0	Referent	41	56	33,603	63	1.0	Referent
1 5	9	11	10,373	14	0.7	0.4, 1.5	8	11	7,043	13	0.9	0.4, 1.8
6 15	7	9	8,395	11	0.6	0.3, 1.3	8	11	5,500	10	0.9	0.4, 2.0
16 30	4	5	5,746	8	0.4	0.1, 1.1	9	12	3,831	7	1.3	0.6, 2.7
>30	3	4	4,446	6	0.3	0.1, 0.9	7	10	3,034	6	1.0	0.4, 2.3
Missing data	2		3,137				5		2,920			
Ever use of alcohol in the year preceding enrollment¶												
Nondrinker	43	56	29,613	38	1.0	Referent	31	44	20,389	39	1.0	Referent
Drinker	34	44	47,787	62	0.9	0.6, 1.5	40	56	32,556	61	1.1	0.7, 1.8
Missing data	6		2,157				7		2,986			
No. of alcoholic drinks per month during the year preceding enrollment¶												
Nondrinker	43	56	29,613	38	1.0	Referent	31	44	20,389	39	1.0	Referent
1 10	28	36	32,747	42	1.1	0.6, 1.8	29	41	23,084	44	1.1	0.7, 2.0
11 30	4	5	8,360	11	0.6	0.2, 1.8	5	7	5,451	10	0.8	0.3, 2.2
≥31	2	3	6,680	9	0.4	0.1, 1.9	6	8	4,021	8	1.3	0.5, 3.3
Missing data	6		2,157				7		2,986			

* Participants were licensed pesticide applicators and their spouses.

† OR, odds ratio; CI, confidence interval.

‡ Odds ratios were calculated by logistic regression with adjustment for age at enrollment, state, and type of participant (applicator or spouse). Most applicators were men (>99%) and most spouses were women (96%), so no further adjustment was made for gender.

§ In this table and subsequent tables, column percentages were calculated after exclusion of participants with missing data.

¶ Models for alcohol use were additionally adjusted for smoking status.

Downloaded from https://academic.oup.com/aje/article/165/4/364/109643 by Radboud University Nijmegen user on 06 April 2023

TABLE 2. Symptoms reported at enrollment by self-reported Parkinson's disease (PD) cases and controls identified in the Agricultural Health Study at enrollment in 1993–1997 (prevalent PD) or at follow-up in 1999–2003 (incident PD)*

Symptom†	Prevalent PD						Incident PD					
	Cases		Controls		OR‡,§	95% CI‡	Cases		Controls		OR§	95% CI
	No.	%	No.	%			No.	%	No.	%		
Shaking or trembling of hands	34	92	2,457	11	109	34, 358	7	24	1,783	11	3.4	1.4, 7.9
Difficulty with balance	22	61	2,715	12	9.7	5.0, 19	5	17	1,993	12	1.4	0.5, 3.8
Dizziness	13	33	2,112	10	4.1	2.1, 8.0	3	10	1,543	10	1.0	0.3, 3.3
Difficulty speaking	14	38	1,015	5	17	8.5, 33	1	3	743	5	1.1	0.2, 8.1
Changes in sense of smell or taste	12	33	1,456	7	7.8	3.9, 16	4	14	1,096	7	2.5	0.9, 7.3

* Participants were licensed pesticide applicators who completed the supplemental Applicator Questionnaire. Symptom information was collected at the time diagnosis was reported for prevalent PD cases and approximately 5 years before diagnosis for incident PD cases.

† Symptoms were reported on the questionnaire as frequencies ranging from never to more than once per week, and were then dichotomized so that 5 15% of controls were in the "positive" group.

‡ OR, odds ratio; CI, confidence interval.

§ Odds ratios were calculated by logistic regression with adjustment for age at enrollment and state. For each symptom, the referent group was participants without the symptom.

prevalent PD and incident PD, risk was lower in North Carolina than in Iowa, lower for spouses (96 percent women) than for applicators (99 percent men), and higher for non-Whites than for Whites (table 1). Risk was also lower in North Carolina in models including cigarette smoking or pesticide use (not shown). Five of the nine non-White cases (prevalent and incident) and approximately 50 percent of non-White controls were African-American. Using enrollment data, prevalent PD was inversely associated with both former and current cigarette smoking, and a gradient was observed for pack-years of smoking, but incident PD was inversely associated only with current smoking, not with former smoking (table 1). Incident PD was also inversely associated with current but not former smoking using follow-up data on smoking status (not shown). Prevalent, but not incident, PD was inversely associated with alcohol consumption at enrollment after adjustment for smoking (table 1). Similar results for demographic and lifestyle characteristics were observed in both applicators and spouses when these groups were considered separately (not shown).

Parkinsonian symptoms

Applicators who completed the supplemental Applicator Questionnaire provided information on several parkinsonian symptoms at enrollment that is, at the same time prevalent cases reported PD and approximately 5 years before incident cases reported PD. Prevalent PD was associated with hand tremor, difficulty with balance, dizziness, difficulty speaking, and changes in sense of smell or taste (table 2). Increases in hand tremor and changes in smell or taste were also apparent at enrollment in persons who later reported PD at follow-up (incident PD cases) (table 2).

Exposure to any pesticide

There was a weak inverse association of prevalent PD with ever use of any pesticide and with personally mixing or applying pesticides (table 3). This relation was apparent only after adjustment for type of participant (applicator or spouse) but was seen in both groups (for ever use, OR = 0.4 for applicators and OR = 0.6 for spouses). In contrast, there was a positive association of incident PD with ever use of pesticides and with personally mixing pesticides, and there was a stronger association for those who personally applied pesticides more than half the time (table 3). Cumulative lifetime days of use was associated with a dose-related increase in incident PD but not prevalent PD (table 3).

Similar results for cumulative lifetime days of pesticide use were seen when applicators and spouses were considered separately. For prevalent PD, odds ratios for the highest quartile were 0.8 for applicators and 0.6 for spouses; for incident PD, odds ratios were 2.2 and 2.8. Results for applicators were unchanged after exclusion of persons who never used pesticides (<1 percent); odds ratios for the highest quartile of use were 0.8 for prevalent PD and 2.1 for incident PD. Adjustment for smoking did not change results: In models including smoking status, odds ratios for the highest quartile of use were 0.8 for prevalent PD and 2.3 for incident PD. Results were similar in both states: For the highest quartile of use, odds ratios for prevalent PD were 0.9 in North Carolina and 0.7 in Iowa; odds ratios for incident PD were 2.7 in North Carolina and 2.0 in Iowa. Similar results were obtained when lifetime years of use (duration) rather than cumulative days of use (the product of frequency and duration) was used as a measure of exposure: Odds ratios for the highest quartile of years of use were 0.9 for prevalent PD and 2.5 for incident PD.

Use of personal protective equipment was inversely related to both prevalent and incident PD (table 3). Weighting

Downloaded from https://academic.oup.com/aje/article/165/4/364/109643 by Radboud University Nijmegen user on 06 April 2023

TABLE 3. Pesticide use among self-reported Parkinson's disease (PD) cases and controls identified in the Agricultural Health Study at enrollment in 1993–1997 (prevalent PD) or at follow-up in 1999–2003 (incident PD)*

Exposure	Prevalent PD						Incident PD					
	Cases		Controls		OR†,‡	95% CI†	Cases		Controls		OR‡	95% CI
	No.	%	No.	%			No.	%	No.	%		
Ever use of any pesticide												
No	15	18	13,822	18	1.0	Referent	7	9	9,419	17	1.0	Referent
Yes	67	82	65,116	82	0.5	0.2, 1.1	68	91	45,325	83	1.3	0.5, 3.3
Missing data	1		619				3		1,187			
Personally mixing pesticides												
No	21	28	20,300	28	1.0	Referent	14	20	14,167	28	1.0	Referent
<50% of the time	19	25	15,641	22	0.8	0.4, 1.7	12	17	10,667	21	0.8	0.3, 1.9
≥50% of the time	36	47	36,227	50	0.7	0.3, 1.5	43	62	25,238	50	1.2	0.5, 2.7
Missing data	7		7,389				9		5,859			
Personally applying pesticides												
No	16	21	15,473	21	1.0	Referent	8	12	10,611	21	1.0	Referent
<50% of the time	25	33	15,927	22	1.1	0.5, 2.2	12	17	11,038	22	1.2	0.5, 3.1
≥50% of the time	35	46	40,697	56	0.6	0.3, 1.2	49	71	28,372	57	1.9	0.7, 4.7
Missing data	7		7,460				9		5,910			
Cumulative lifetime days of use												
0 64	35	47	33,608	47	1.0	Referent	19	28	23,364	47	1.0	Referent
65 200	11	15	11,540	16	0.7	0.3, 1.3	10	14	8,091	16	1.2	0.5, 2.6
201 396	13	17	13,208	18	0.7	0.4, 1.5	16	23	9,229	18	1.7	0.8, 3.5
≥397	16	21	13,727	19	0.8	0.4, 1.5	24	35	9,320	19	2.3	1.2, 4.5
Missing data	8		7,474				9		5,927			
p for trend					0.49						0.009	
Use of personal protective equipment§,¶												
Low protection	18	32	10,175	22	1.0	Referent	16	31	6,719	22	1.0	Referent
Moderate protection	32	57	28,216	61	0.7	0.4, 1.3	28	54	19,078	61	0.6	0.3, 1.2
High protection	6	11	7,542	16	0.5	0.2, 1.3	8	15	5,242	17	0.7	0.3, 1.7
Missing data	4		2,945				4		1,981			
Pesticide-related medical care§												
No	50	91	44,793	94	1.0	Referent	49	89	30,063	93	1.0	Referent
Yes	5	9	3,087	6	1.3	0.5, 3.4	6	11	2,096	7	1.6	0.7, 3.7
Missing data	5		998				1		861			
Washing after a high personal exposure event#												
No event	33	87	18,813	86	1.0	Referent	26	84	13,619	85	1.0	Referent
Washed within 1 hour	2	5	1,814	8	1.0	0.2, 4.3	2	6	1,403	9	1.1	0.3, 4.7
Washed after 1 hour	3	8	1,179	5	1.5	0.5, 5.0	3	10	930	6	1.7	0.5, 5.9
Missing data	3		762				1		548			

* Participants were licensed pesticide applicators and their spouses.

† OR, odds ratio; CI, confidence interval.

‡ Odds ratios were calculated by logistic regression. All models included adjustment for age at enrollment and state; those including both applicators and spouses also included adjustment for type of participant (applicator or spouse).

§ Data were available only for applicators.

¶ Low protection: score 0.8 1.0; moderate protection: score 0.4 0.7; high protection: score 0.1 0.3 (scores were calculated as described by Dosemeci et al. (13)).

\# Data were available only for applicators who completed the Supplemental Questionnaire at enrollment.

Downloaded from https://academic.oup.com/aje/article/165/4/364/109643 by Radboud University Nijmegen user on 06 April 2023

TABLE 4. Ever use of specific pesticides by self-reported Parkinson's disease (PD) cases and controls identified in the Agricultural Health Study at enrollment in 1993–1997 (prevalent PD) or at follow-up in 1999–2003 (incident PD)*

Pesticide classification†	Chemical†	Prevalent PD						Incident PD					
		Cases		Controls		OR‡,§	95% CI‡	Cases		Controls		OR§	95% CI
		No.	%	No.	%			No.	%	No.	%		
Herbicides													
Chloroacetanilide	Alachlor	30	39	25,599	34	0.8	0.5, 1.5	34	49	17,359	34	1.1	0.6, 1.9
	Metolachlor	22	29	22,202	29	0.9	0.5, 1.6	30	45	14,856	29	1.3	0.7, 2.3
Benzoic acid	Dicamba	26	35	23,847	32	0.9	0.5, 1.6	32	47	16,454	32	1.5	0.8, 2.8
Dinotroaniline	Pendimethalin	23	32	21,386	28	1.4	0.8, 2.6	17	25	13,893	27	0.7	0.4, 1.2
	Trifuralin	31	40	25,787	34	0.9	0.5, 1.6	32	48	17,406	34	1.7	1.0, 3.2
Imidazolinone	Imazethapyr	19	25	20,461	27	0.9	0.5, 1.7	22	32	13,747	27	1.2	0.6, 2.1
Mixture	Petroleum oil	22	30	22,295	30	0.5	0.3, 0.9	28	41	15,224	30	1.1	0.6, 1.9
Organophosphorus	Glyphosate	45	55	46,687	60	1.0	0.6, 1.7	49	67	32,686	60	1.1	0.6, 2.0
Phenoxyacetate	2,4-D‡	47	58	40,405	52	0.9	0.5, 1.8	49	68	28,118	52	1.0	0.5. 2.1
	2,4,5-T‡	16	22	9,824	13	0.9	0.5, 1.7	24	35	6,961	14	1.8	1.0, 3.3
	2,4,5-TP‡	4	5	4,229	6	0.8	0.3, 1.9	7	10	2,909	6	0.9	0.4, 1.8
Quaternary ammonium	Paraquat	14	20	11,266	15	1.8	1.0, 3.4	11	16	7,382	14	1.0	0.5, 1.9
Thiocarbamate	EPTC‡	6	8	9,160	12	0.6	0.3, 1.3	14	21	6,409	13	1.1	0.6, 2.1
	Butylate	17	23	14,726	20	0.7	0.3, 1.3	24	35	10,087	20	1.4	0.8, 2.5
Sulfonyl urea	Chlorimuron-ethyl	16	22	17,552	23	0.8	0.4, 1.5	16	24	11,535	23	1.0	0.6, 1.8
Triazine	Atrazine	40	49	35,377	45	1.0	0.5, 1.9	43	59	24,232	45	1.1	0.5, 2.2
	Cyanazine	30	39	19,702	26	2.6	1.4, 4.9	26	38	13,504	26	1.0	0.5, 1.8
Triazinone	Metribuzin	28	38	20,879	28	1.5	0.8, 3.0	19	28	14,251	28	0.5	0.3, 1.0
Insecticides													
Carbamate	Aldicarb	Not calculated						5	7	3,436	7	0.5	0.2, 1.3
	Carbaryl	35	46	35,262	46	1.0	0.6, 1.7	37	51	24,775	47	0.7	0.4, 1.2
	Carbofuran	21	27	12,908	17	1.3	0.7, 2.5	21	31	8,993	18	1.1	0.6, 2.1
Organochlorine	Aldrin	23	31	8,804	12	1.2	0.7, 2.3	22	31	6,136	12	1.1	0.6, 2.0
	Chlordane	15	21	12,731	17	0.1	0.4, 1.4	23	32	9,131	18	0.8	0.4, 1.5
	Dieldrin	9	13	3,128	4	0.9	0.4, 2.0	8	11	2,303	5	0.8	0.4, 1.8
	DDT‡	25	33	12,620	17	1.0	0.6, 1.8	29	40	8,870	17	1.0	0.6, 1.9
	Heptachlor	15	21	7,144	10	1.1	0.6, 2.2	16	23	5,159	10	0.7	0.4, 1.4
	Lindane	14	19	8,883	12	1.0	0.5, 1.9	19	28	6,490	13	1.4	0.8, 2.5
	Toxaphene	5	7	6,719	9	0.3	0.2, 1.0	9	13	4,632	9	0.6	0.3, 1.3

Table continues

cumulative days of pesticide use by the personal protective equipment score did not appreciably change the association of PD with pesticide use: Odds ratios for the highest quartile of weighted cumulative days of use were 0.7 for prevalent PD and 2.2 for incident PD. Weak positive associations of PD with pesticide-related medical care were evident for both prevalent and incident cases (table 3). No case in either group reported a diagnosis of pesticide poisoning. Delaying washing for more than 1 hour after an incident involving high personal pesticide exposure was associated with both prevalent and incident PD (table 3).

For prevalent PD, insufficient data were available to evaluate the temporal relation of pesticide exposure to disease. Among incident PD cases, 64 of 78 (85 percent) reported an age of diagnosis consistent with diagnosis after enrollment; the remaining 14 did not. Twelve of the latter had denied PD at enrollment, while the other two had missing data. Excluding these 14 cases did not substantively change results (for highest quartile of cumulative pesticide use, OR = 2.2, 95 percent confidence interval: 1.0, 4.5).

Information on AHS cohort mortality through June 2005 was available from the National Death Index. Death certificates for 61 persons listed PD as an underlying or contributing cause of death. Nineteen of these PD cases were prevalent cases, six were incident cases, and one case was excluded from both groups because of inconsistent data, leaving 35 potential PD cases identified only by death certificate. Compared with the 78 self-reported incident cases, the 35 death certificate cases were older at enrollment and more likely to have lived in North Carolina; the two groups

Downloaded from https://academic.oup.com/aje/article/165/4/364/109643 by Radboud University Nijmegen user on 06 April 2023

TABLE 4. Continued

Pesticide classification†	Chemical†	Prevalent PD						Incident PD					
		Cases		Controls		OR‡,§	95% CI‡	Cases		Controls		OR§	95% CI
		No.	%	No.	%			No.	%	No.	%		
Organophosphate	Dichlorvos	4	5	5,285	7	0.8	0.4, 1.9	8	11	3,959	8	0.7	0.3, 1.4
Organothiophosphate	Chlorpyrifos	25	30	21,380	28	1.2	0.7, 2.1	24	33	14,570	27	0.9	0.5, 1.6
	Coumaphos	4	5	4,185	6	0.8	0.3, 1.9	6	9	3,040	6	0.8	0.4, 1.9
	Diazinon	17	24	17,519	23	1.0	0.5, 1.8	21	30	12,276	24	0.9	0.5, 1.7
	Fonofos	11	14	10,461	14	0.9	0.3, 1.7	12	17	7,121	14	1.0	0.5, 1.8
	Malathion	41	55	38,292	50	1.1	0.6, 2.0	49	67	26,577	51	1.2	0.6, 2.1
	Parathion	11	15	7,338	10	1.3	0.6, 2.7	14	20	4,962	10	1.1	0.6, 2.2
	Phorate	20	28	15,528	21	1.1	0.6, 2.0	26	37	10,402	20	1.4	0.8, 2.5
	Terbufos	22	28	18,805	25	0.9	0.5, 1.7	23	33	12,693	25	1.1	0.6, 2.0
Pyrethroid	Permethrin¶	6	7	12,212	16	0.9	0.4, 2.2	9	12	8,583	16	0.8	0.3, 1.7
Fungicides													
Anilide	Metalaxyl	7	9	11,425	15	0.9	0.4, 2.1	11	16	7,479	15	1.0	0.3, 2.0
Aromatic	Chlorothalonil	Not calculated						6	8	2,759	5	2.0	0.9, 4.4
Carbamate	Benomyl	6	8	5,094	7	0.9	0.4, 2.3	10	14	3,288	6	1.7	0.7, 3.7
Dithiocarbamate	Maneb/mancozeb¶	8	11	4,969	7	1.0	0.4, 2.4	6	9	3,364	7	1.1	0.5, 2.4
Phthalimide	Captan	7	9	5,631	8	1.0	0.5, 2.4	6	9	4,111	8	0.8	0.4, 1.8
Fumigants													
Inorganic	Aluminum phosphide	7	9	2,191	3	1.3	0.5, 3.5	Not calculated					
Inorganic	Carbon disulfide/ carbon tetrachloride	7	9	2,618	3	1.6	0.7, 3.6	5	7	1,890	4	0.7	0.3, 1.9
Inorganic	Ethylene dibromide	5	7	1,723	2	1.4	0.5, 4.0	Not calculated					
Inorganic	Methyl bromide	6	8	7,891	10	0.9	0.4, 2.2	10	13	5,455	10	2.1	0.9, 4.9

* Participants were licensed pesticide applicators and their spouses. Numbers and percentages are for those reporting ever use of the specific pesticide.

† Pesticides were classified according to Wood's *Compendium of Pesticide Common Names* (51) and are listed in alphabetical order within functional/chemical groups.

‡ OR, odds ratio; CI, confidence interval; 2,4-D, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid; 2,4,5-T, 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid; 2,4,5-TP, 2,4,5-trichlorophenoxyproprionic acid; EPTC, *S*-ethyl-dipropylthiocarbamate; DDT, 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane.

§ Odds ratios were calculated by hierarchical regression, with adjustment for age, state, and type of participant (applicator or spouse). The second-level model included the variables insecticides, herbicides, fungicides, fumigants, organophospate insecticides, organochlorine insecticides, carbamate insecticides, phenoxyacetate herbicides, and triazine/triazone herbicides. For each pesticide, the referent group was persons who had never used the pesticide. Only pesticides for which there were at least four exposed cases were included in the models.

¶ Two questions on the use of permethrin on crops or animals were combined. Participants were asked about use of maneb and mancozeb in a single question.

were similar in terms of proportion of applicators versus spouses, gender, race, educational level, and smoking status. Associations with pesticide exposure for a combined group ($n = 113$) were similar to those for the self-reported incident cases in table 3 (for highest quartile of pesticide use, OR = 1.8). No association with smoking status was observed in the combined group (for former smokers, OR = 0.9; for current smokers, OR = 0.7).

Exposure to specific chemicals

Considering only chemicals for which there were four or more exposed cases, odds ratios for prevalent PD were elevated ($\geq$1.4) for the herbicides pendimethalin, paraquat, and cyanazine and the fumigants carbon disulfide/carbon tetrachloride and ethylene dibromide (table 4). Odds ratios for incident PD were elevated for the herbicides dicamba, trifuralin, 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid (2,4,5-T), and butylate, the insecticides lindane and phorate, the fungicides chlorothalonil and benomyl, and the fumigant methyl bromide (table 4). Results were similar when the second-stage model of the hierarchical logistic regression included only variables for functional pesticide groups (not shown).

Applicators who completed the supplemental Applicator Questionnaire provided additional information on some pesticides, including four implicated in PD in previous studies: dieldrin, maneb, paraquat, and rotenone (8 10). When information from the Enrollment and Applicator questionnaires was combined, odds ratios for prevalent PD were 1.3 for dieldrin, 1.5 for maneb/mancozeb, 1.8 for paraquat, and 1.7

Downloaded from https://academic.oup.com/aje/article/165/4/364/109643 by Radboud University Nijmegen user on 06 April 2023

for rotenone, and odds ratios for incident PD were 0.9 for dieldrin, 2.1 for maneb/mancozeb, and 1.4 for paraquat; only one incident case had used rotenone. These results were based on 4 10 exposed cases for each pesticide.

DISCUSSION

We found a positive association of self-reported PD with overall pesticide use among incident cases. Increasing cumulative days of use and proportion of time pesticides were personally applied were related to increasing risk for both applicators and their spouses. In contrast, prevalent PD was not associated with overall pesticide use. For both incident and prevalent PD, receiving pesticide-related medical care or experiencing an incident involving high personal pesticide exposure was associated with increased risk, while using personal protective equipment to reduce potential exposure was associated with decreased risk. Increased risk was also associated with several specific pesticides.

Previous studies have suggested that pesticide exposure may increase risk of PD (6 10). Studies published before 1999 were reviewed by Le Couteur et al. (6), who noted that 12 of 20 studies found a positive association, with 1.6- to 7-fold increases in risk. A meta-analysis published in 2000 found a combined odds ratio of 1.9 (7). Investigators in some recent studies have reported positive associations (15 22), although others have not (23 26); in general, studies with positive findings had more detailed exposure assessments. Researchers in three prospective cohort studies reported positive associations of PD with pesticide exposure (27 29). PD risk may depend on an interaction of genetic susceptibility with pesticide exposure: In two studies, persons who were either exposed to pesticides or had polymorphisms in the cytochrome P-450 2D6 (*CYP2D6*) gene that confer a poor-metabolizer phenotype had only a slightly increased risk of PD, but persons with both factors had a greatly increased risk (ORs = 4 8) (30, 31).

Information on the relation of PD to specific pesticides or pesticide classes is limited. Several studies found increased risk associated with exposure to either insecticides or herbicides (21, 22, 32, 33), and one study found elevated risks associated with organochlorine, organophosphate, and carbamate insecticides (34). Several studies have implicated the herbicide paraquat (22, 35, 36), which produced selective degeneration of dopaminergic nigral neurons in an animal model (37). Case reports and postmortem studies have described PD in persons exposed to organophosphate insecticides; organochlorine insecticides, including dieldrin; herbicides, including glyphosate, paraquat, and diquat; and fungicides, including maneb and other dithiocarbamates (8). Animal models have implicated rotenone (38) or a combination of paraquat and maneb (39) in the etiology of PD. Finally, certain pesticides promote synuclein fibrillation (40), a mechanism likely to be involved in PD pathogenesis (41). Thus, although some authors suggest that existing data may not yet be sufficient to infer a causal relation (9, 10), the weight of evidence suggests that pesticide exposure is associated with increased risk of PD (6 10).

Our study provides additional evidence to support the hypothesis that PD risk is associated with overall pesticide exposure, as well as new information on the relation of PD to specific pesticides. For prevalent cases, we found elevated risks associated with three herbicides and two fumigants. For incident cases, we found elevated risks associated with nine pesticides from all four functional classes. Four pesticides have previously been implicated in the etiology of PD: dieldrin, maneb, paraquat, and rotenone (8 10). We found associations of all four with prevalent PD and of maneb/mancozeb and paraquat with incident PD in the subset of applicators who completed the supplemental Applicator Questionnaire at enrollment. However, only an association of paraquat with prevalent PD was seen in the complete cohort.

Accounting for exposure to multiple pesticides presents a challenge for analysis. We used hierarchical logistic regression to evaluate exposure to multiple pesticides (14). Definition of meaningful pesticide subgroups is difficult. Our results suggest that categorization by functional group or even chemical structure may be unsatisfactory, because the relation with outcome may be variable within groups. In a recent study, Samanic et al. (42) used factor analysis to identify three groupings of pesticide use and other farm characteristics in the AHS cohort: Iowa agriculture and herbicide use; North Carolina agriculture and use of insecticides, fumigants, and fungicides; and older age and use of chlorinated pesticides. Present knowledge of mechanisms involved in PD is limited but may suggest ways to group chemicals for analysis (41, 43). Conversely, findings that chemicals affecting similar mechanistic pathways increase PD risk would provide strong evidence that these pathways are involved in the etiology of PD.

Differences in results for prevalent and incident cases are striking, but the underlying reasons are unclear. Prevalent cases may be a selected group, representing the more functional cases present in the underlying population when the cohort was enrolled. PD cases with higher pesticide exposure may have been less likely to enroll in the cohort than those with lower exposure, either because the disease course is different in the former or because other effects of pesticide exposure (44, 45) led them to stop farming at an earlier age. Our questionnaires focused on lifetime pesticide use, but prevalent PD cases may have decreased their current use as a result of disability and therefore underreported lifetime use. Sixty-eight percent of the original cohort was interviewed at follow-up. Although there were demographic differences between those interviewed and those not interviewed, pesticide use reported at enrollment was similar in the two groups. Loss of cases at follow-up due to mortality does not appear to account for differences between prevalent cases and incident cases. We lacked precise information on date of diagnosis for prevalent cases, so disease duration was unknown, as was period of pesticide use in relation to time of diagnosis. In contrast, most incident cases reported a disease duration of less than 5 years, and exposure data were collected before diagnosis.

Consistent with previous reports (1, 46), we found an inverse association of cigarette smoking with PD. The association was stronger in prevalent cases than in incident cases. A lower response rate for the follow-up interview among nonsmokers who developed PD after enrollment,

Downloaded from https://academic.oup.com/aje/article/165/4/364/109643 by Radboud University Nijmegen user on 06 April 2023

compared with smokers who developed PD, might explain this difference. However, for the cohort as a whole, response at follow-up was greatest in never smokers, intermediate in former smokers, and least in current smokers, based on smoking information collected at enrollment, and smoking behavior was similar in the control groups compared with prevalent or incident cases. Furthermore, when potential PD cases identified by death certificate only were added to the incident case group, the association of PD with current smoking was weakened. Adjustment for smoking did not change associations of PD with pesticide use.

One limitation of this study was its reliance on self-reported diagnosis of PD, but the degree of misclassification may not have been large. Furthermore, misclassification is likely to result in attenuation of associations, making our estimates conservative. Information on neurologic symptoms, available for a subset of applicators, increased confidence in the diagnosis. Prevalent cases were highly likely to report several parkinsonian symptoms in comparison with controls. Interestingly, incident cases also reported high levels of hand tremor and changes in smell or taste at enrollment, 5 years before they reported a diagnosis of PD. A decline in olfaction may be an early symptom of PD (47), although changes may not be evident more than 5 years before diagnosis (48). A further limitation of the study was the use of self-reported exposure data. However, questionnaires are essentially the only way to evaluate chronic exposure to nonpersistent pesticides in nonindustrial populations. Previous studies have found that farmers in general and AHS cohort members in particular report pesticide use reliably (49, 50), although some misclassification undoubtedly occurs.

Strengths of the study included its ability to distinguish between prevalent and incident cases and its base in an agricultural population with many exposed persons. Because farming practices are considerably different in Iowa and North Carolina, the AHS cohort represents a diverse farming population (11). Cohort members provided detailed exposure data, allowing us to evaluate associations not only with overall pesticide use but also with specific chemicals and with factors that may affect exposure, such as use of personal protective equipment. We made internal comparisons of more exposed persons with less exposed persons from the same population, mitigating potential confounding. Future studies will continue to exploit the unique opportunity provided by the AHS to address the association of pesticide exposure with PD using neurologists' diagnoses and extensive exposure information.

In conclusion, the present study provides further support for the hypothesis that pesticide exposure increases PD risk, with detailed data on associations with specific pesticides and several aspects of pesticide use. Findings for specific chemicals may provide fruitful leads for further investigation.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by intramural research funds from the National Institute of Environmental Health Sciences and the National Cancer Institute (Division of Cancer Epidemiology and Genetics) and by National Institute of Environmental Health Sciences grants 01-ES10803 and U54-ES12077.

The Agricultural Health Study was conducted at field stations in North Carolina (Battelle Memorial Institute, Columbus, Ohio: Charles Knott and Joy Pierce Herrington) and Iowa (University of Iowa, Iowa City, Iowa: Dr. Charles Lynch, Nyla Logsden-Sackett, Patti Gillette, and Ellen Heywood). Central coordination was provided by Westat, Inc., Rockville, Maryland (Paul Schroeder, Stanley Legum, and Marsha Dunn). Dr. Marie Richards provided statistical programming support.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

1. Tanner CM, Marder K. Movement disorders. In: Nelson LM, Tanner CM, Van den Eeden SK, et al, eds. Neuroepidemiol ogy: from principles to practice. New York, NY: Oxford Uni versity Press, 2004:131 61.
2. Vila M, Przedborski S. Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. Nat Med 2004;10(suppl):S58 62.
3. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. JAMA 1999;281:341 6.
4. Wirdefeldt K, Gatz M, Schalling M, et al. No evidence for heritability of Parkinson disease in Swedish twins. Neurology 2004;63:305 11.
5. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. Environ Res 2001;86:122 7.
6. Le Couteur DG, McLean AJ, Taylor MC, et al. Pesticides and Parkinson's disease. Biomed Pharmacother 1999;53: 122 30.
7. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, et al. A meta analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. Neurotox icology 2000;21:435 40.
8. Kamel F, Hoppin JA. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. Environ Health Perspect 2004;112:950 8.
9. Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, et al. Pesticides and Parkinson's disease is there a link? Environ Health Perspect 2006;114:156 64.
10. Li AA, Mink PJ, McIntosh LJ, et al. Evaluation of epidemi ologic and animal data associating pesticides with Parkinson's disease. J Occup Environ Med 2005;47:1059 87.
11. Alavanja M, Sandler D, McMaster S, et al. The Agricul tural Health Study. Environ Health Perspect 1996;104: 362 9.
12. Tarone RE, Alavanja MC, Zahm SH, et al. The Agricultural Health Study: factors affecting completion and return of self administered questionnaires in a large prospective cohort study of pesticide applicators. Am J Ind Med 1997;31: 233 42.
13. Dosemeci M, Alavanja MC, Rowland AS, et al. A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agri cultural Health Study. Ann Occup Hyg 2002;46:245 60.
14. Witte JS, Greenland S, Kim LL, et al. Multilevel modeling in epidemiology with GLIMMIX. Epidemiology 2000;11:684 8.
15. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, et al. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's

Downloaded from https://academic.oup.com/aje/article/165/4/364/109643 by Radboud University Nijmegen user on 06 April 2023

disease: a case control study in southeastern Sweden. Mov Disord 1999;14:28 37.
16. Ritz B, Yu F. Parkinson's disease mortality and pesticide ex posure in California 1984 1994. Int J Epidemiol 2000;29: 323 9.
17. Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, et al. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. Occup Environ Med 2001;58:582 9.
18. Herishanu YO, Medvedovski M, Goldsmith JR, et al. A case control study of Parkinson's disease in urban population of southern Israel. Can J Neurol Sci 2001;28:144 7.
19. Baldi I, Cantagrel A, Lebailly P, et al. Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. Neuroepidemiology 2003;22:305 10.
20. Baldereschi M, Di CA, Vanni P, et al. Lifestyle related risk factors for Parkinson's disease: a population based study. Acta Neurol Scand 2003;108:239 44.
21. Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, et al. Multiple risk fac tors for Parkinson's disease. J Neurol Sci 2004;217:169 74.
22. Firestone JA, Smith Weller T, Franklin G, et al. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population based case control study. Arch Neurol 2005;62:91 5.
23. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, et al. Environmental risk factors in Parkinson's disease. Mov Disord 1999;14: 928 39.
24. Taylor CA, Saint Hilaire MH, Cupples LA, et al. Environ mental, medical, and family history risk factors for Parkin son's disease: a New England based case control study. Am J Med Genet 1999;88:742 9.
25. Behari M, Srivastava AK, Das RR, et al. Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. J Neurol Sci 2001;190: 49 55.
26. Nuti A, Ceravolo R, Dell'Agnello G, et al. Environmental factors and Parkinson's disease: a case control study in the Tuscany region of Italy. Parkinsonism Relat Disord 2004;10: 481 5.
27. Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, et al. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population based longitudinal study. Arch Neurol 2002;59:1787 92.
28. Baldi I, Lebailly P, Mohammed Brahim B, et al. Neurode generative diseases and exposure to pesticides in the elderly. Am J Epidemiol 2003;157:409 14.
29. Ascherio A, Chen H, Weisskopf MG, et al. Pesticide expo sure and risk for Parkinson's disease. Ann Neurol 2006;60: 197 203.
30. Elbaz A, Levecque C, Clavel J, et al. *CYP2D6* polymorphism, pesticide exposure, and Parkinson's disease. Ann Neurol 2004;55:430 4.
31. Deng Y, Newman B, Dunne MP, et al. Further evidence that interactions between *CYP2D6* and pesticide exposure increase risk for Parkinson's disease. (Letter). Ann Neurol 2004;55: 897.
32. Semchuk K, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and ex posure to agricultural work and pesticide chemicals. Neurol ogy 1992;42:1328 35.
33. Butterfield PG, Valanis BG, Spencer PS, et al. Environmental antecedents of young onset Parkinson's disease. Neurology 1993;43:1150 8.
34. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, et al. Possible environ mental, occupational, and other etiologic factors for Parkin son's disease: a case control study in Germany. Neurology 1996;46:1275 84.
35. Hertzman C, Wiens M, Bowering D, et al. Parkinson's disease: a case control study of occupational and environmental risk factors. Am J Ind Med 1990;17:349 55.
36. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, et al. Environmental risk fac tors and Parkinson's disease: a case control study in Taiwan. Neurology 1997;48:1583 8.
37. McCormack AL, Thiruchelvam M, Manning Bog AB, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. Neurobiol Dis 2002;10:119 27.
38. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, et al. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. Nat Neurosci 2000;3:1301 6.
39. Thiruchelvam M, Richfield EK, Baggs RB, et al. The nigros triatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease. J Neurosci 2000;20:9207 14.
40. Uversky VN, Li J, Bower K, et al. Synergistic effects of pes ticides and metals on the fibrillation of alpha synuclein: im plications for Parkinson's disease. Neurotoxicology 2002;23: 527 36.
41. Di Monte D. The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? Lancet Neurol 2003;2:531 8.
42. Samanic C, Hoppin JA, Lubin JH, et al. Factor analysis of pesticide use patterns among pesticide applicators in the Agricultural Health Study. J Expo Anal Environ Epidemiol 2005;15:225 33.
43. Greenamyre JT, Betarbet R, Sherer TB. The rotenone model of Parkinson's disease: genes, environment and mitochondria. Parkinsonism Relat Disord 2003;9(suppl):S59 64.
44. Kamel F, Engel LS, Gladen BC, et al. Neurologic symptoms in licensed private pesticide applicators in the Agricultural Health Study. Environ Health Perspect 2005;113:877 82.
45. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, et al. Chemical predic tors of wheeze among farmer pesticide applicators in the Agricultural Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:683 9.
46. Hernan MA, Takkouche B, Caamano Isorna F, et al. A meta analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. Ann Neurol 2002;52:276 84.
47. Ponsen M, Stoffers D, Booij J, et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. Ann Neurol 2004; 56:173 81.
48. Marras C, Goldman S, Smith A, et al. Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease. Mov Disord 2005;20:687 93.
49. Blair A, Tarone R, Sandler D, et al. Reliability of reporting on life style and agricultural factors by a sample of participants in the Agricultural Health Study from Iowa. Epidemiology 2002;13:94 9.
50. Hoppin JA, Yucel F, Dosemeci M, et al. Accuracy of self reported pesticide use duration information from licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. J Expo Anal Environ Epidemiol 2002;12:313 18.
51. Wood A. Compendium of pesticide common names. London, United Kingdom: Justis Publishing Ltd, 2005. (http://www. alanwood.net/pesticides/).

Downloaded from https://academic.oup.com/aje/article/165/4/364/109643 by Radboud University Nijmegen user on 06 April 2023