

DESKUNDIGENVERKLARING

Inleiding en vraagstelling

Op verzoek van mr. M. Kingma heb ik, Prof. dr. dr. h.c. Martin van den Berg ERT, een beoordeling uitgevoerd van de bestrijdingsmiddelen die onderwerp zijn van de rechtszaak tussen bewoners van de plaats Sevenum en een lelieteler. Deze beoordeling legt vooral de nadruk op de mogelijke risico's voor omwonenden met betrekking tot neuro-ontwikkelingstoxiciteit en neurodegeneratieve aandoeningen. Daarnaast wordt geëvalueerd in hoeverre regelgevende organisaties zoals de EFSA tot nu toe adequate risicobeoordelingen hebben uitgevoerd voor bovengenoemde toxicologische effecten. Deze evaluatie is voornamelijk gebaseerd op wetenschappelijke literatuur die niet ouder is dan ongeveer 5 tot 10 jaar en zijn gepubliceerd in *peer reviewed* wetenschappelijke tijdschriften. Dit tijdsbestek is gekozen i.v.m. de sterk wisselende bestrijdingsmiddelen gedurende de laatste 30 tot 40 jaar die in landbouwpraktijken worden gebruikt. Een uitzondering hierop vormen recente (systematische) overzichtsuiten, die vaak een langere analyseduur omvatten. Ter illustratie zijn verschillende grafische voorstellingen eveneens opgenomen in mijn deskundigenverklaring.

Punt 1 - optreden neurodegeneratieve en ontwikkelingseffecten door gebruik bestrijdingsmiddelen in het algemeen

Er is vastgesteld dat de toename van bestrijdingsmiddelen in landbouwgebieden de kans aanzienlijk vergroot, dat omwonenden via diverse blootstellingsroutes meer aan deze stoffen worden blootgesteld dan de overige bevolking^{1,2,3}. Dergelijke directe blootstelling van omwonenden kan veroorzaakt worden door verdamping, verstuiving en uitspoeling van bestrijdingsmiddelen tijdens toepassingen. Maar ook in de woonomgeving, bijvoorbeeld door de verspreiding van (stof)deeltjes of het inlopen van gronddeeltjes met residuen van bestrijdingsmiddelen, kan hierdoor verhoogde blootstelling optreden. Wetenschappelijk is er al tientallen jaren zorg over mogelijke nadelige gezondheidseffecten, die niet alleen agrariërs en hun familie zelf kunnen treffen, maar ook omwonenden die grenzen aan met bestrijdingsmiddelen behandelde landbouwgebieden. Voor deze agrariërs en omwonenden richt de zorg zich in belangrijke mate op de risico's voor neurodegeneratieve ziekten (bijv. Parkinson) en neuro-ontwikkelings effecten (bijv. cognitieve eigenschappen) bij kinderen.

Belangrijke vraag bij de verspreiding van bestrijdingsmiddelen naar omringende (woon)gebieden is de mate van afname hiervan in relatie tot de besproeide landbouwgebieden. Voor Nederland geeft het OBO-onderzoek hier meer duidelijkheid over. Dit Nederlandse OBO onderzoek heeft aangetoond dat binnen een afstand van 250 meter van een bespoten akker een zeer beperkte daling te zien is in de verhoogde gehalten van een breed scala van bestrijdingsmiddelen rond en in aangrenzende woningen⁴. Ter illustratie hiervan zijn in appendix 1 figuren opgenomen van dit onderzoek. Dit onderzoek laat zien dat voor verschillende bestrijdingsmiddelen *pas tussen de 150-250 meter een duidelijke afname* te zien is en dit kan variëren per bestrijdingsmiddel. Opgemerkt wordt dat hier

¹ Boris, Lucero., María, Teresa, Muñoz-Quezada. (2021). Neurobehavioral, Neuromotor, and Neurocognitive Effects in Agricultural Workers and Their Children Exposed to Pyrethroid Pesticides: A Review.. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15:648171-. doi: 10.3389/FNHUM.2021.648171

² Gonzalez-Alzaga, B., et al. "Association between pre- and postnatal exposure to pesticides and neurodevelopmental effects in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain." *Environment International*, 2015,85, 229-237.

³ Messaoud, Saoudi., Carly, Hyland., Patrick, T., Bradshaw., Julianna, Deardorff., Robert, B., Gunier., Ana, M., Mora., Katherine, Kogut., Sharon, K., Sagiv., Asa, Bradman., Brenda, Eskenazi. (2022). Interactions of agricultural pesticide use near home during pregnancy and adverse childhood experiences on adolescent neurobehavioral development in the CHAMACOS study.. *Environmental Research*, 204:111908-. doi: 10.1016/J.ENVRES.2021.111908

⁴ Daniel M. Figueiredo, Jan Duyzer, Anke Huss, Esmeralda J.M. Krop, M.G. Gerritsen-Ebben, Yvonne Gooijer, Roel C.H. Vermeulen, Spatio-temporal variation of outdoor and indoor pesticide air concentrations in homes near agricultural fields, *Atmospheric Environment*, Volume 262, 2021,

slechts een beperkt aantal bestrijdingsmiddelen geanalyseerd zijn en de daling afhankelijk zal zijn van de fysisch-chemische eigenschappen per individuele stof en methode van besproeiing.

Een aanzienlijk aantal woningen bevindt zich in Nederland in de buurt van landbouwgebieden waar frequent bestrijdingsmiddelen worden gebruikt. Uit nationaal en internationaal onderzoek blijkt dat deze woningen hogere concentraties bestrijdingsmiddelen bevatten, zowel binnen als rond het huis, in vergelijking met woningen die verder van deze gebieden liggen^{5,6,7}. Vooral kinderen, die veel tijd binnenshuis en op de vloer doorbrengen, worden langdurig blootgesteld aan deze hogere niveaus die op huisstof en kleden aanwezig kunnen zijn. Zelfs wanneer er geen actieve besproeiing plaatsvindt, blijven verhoogde niveaus van bestrijdingsmiddelen aanwezig in huishoudens, die zich in de buurt van landbouwgebieden bevinden. Dit benadrukt de lange levensduur van residuen van bestrijdingsmiddelen in de huiselijke omgeving, waardoor dus een chronische blootstellingssituatie kan ontstaan voor de inwoners. Een recent Chinees-Nederlands onderzoek in China concludeerde dat huisstof tot meer dan 20 maal hogere concentraties van bepaalde bestrijdingsmiddelen kon bevatten t.o.v. buitenstof. De concentratie binnenshuis van acetamiprid, ook gebruikt in Sevenum, was bijvoorbeeld 10 maal hoger binnenshuis dan buitenshuis⁸. Hierbij is het goed om te realiseren dat kwetsbare groepen, zoals kinderen en zwangere vrouwen, gedurende langere tijd aan dit soort verhoogde huisstofconcentraties kunnen worden blootgesteld. In het buitenmilieu worden veel modernere bestrijdingsmiddelen in relatief korte tijd afgebroken onder invloed van zonlicht, vocht en bacteriën. Binnen gaat die afbraak vaak veel langzamer.

In de VS, met name California, is geëvalueerd wat met name voor kinderen een veilige afstand zou zijn voor verblijf rond bespoten landbouwgebieden. Het California Department of Pesticide Regulation heeft naar aanleiding hiervan recent voorgesteld om een *bufferzone van 400 meter* (0.25 mijl) aan te houden met scholen bij het gebruik van bestrijdingsmiddelen in de landbouw⁹. Sommige vooraanstaande onderzoekers op dit gebied vinden zelfs deze afstand nog te klein om als veilig beschouwd te worden¹⁰.

Zeer recent gepubliceerde onderzoeken in Ecuador bevestigen inderdaad dat dergelijke afstanden van landbouwgebieden nog kunnen leiden tot cognitieve en hormooneffecten bij kinderen en adolescenten. In deze studies werd een scala van bestrijdingsmiddelen gebruikt zoals organofosfaten, neonicotinoiden, pyrethroiden en glyfosaat^{11,12}.

Het epidemiologische verband tussen blootstelling aan pesticiden en neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Parkinson (PD), de ziekte van Alzheimer (AD) en amyotrofische laterale sclerose (ALS) is inmiddels onderwerp geweest van een groot aantal studies. In veel gevallen zijn relaties gevonden tussen het gebruik van bestrijdingsmiddelen en het verhoogd optreden van deze ziekten. Om het veelvoud van studies te illustreren die een relatie hebben gevonden tussen

⁵ Navarro I, De la Torre A, Sanz P, Baldi I, Harkes P, Huerta-Lwanga E, Nørgaard T, Glavan M, Pasković I, Pasković MP, Abrantes N. Occurrence of pesticide residues in indoor dust of farmworker households across Europe and Argentina. *Science of the total environment*. 2023 Dec 20;905:167797.

⁶ Daniel M. Figueiredo, Jan Duyzer, Anke Huss, Esmeralda J.M. Krop, M.G. Gerritsen-Ebben, Yvonne Gooijer, Roel C.H. Vermeulen, Spatio-temporal variation of outdoor and indoor pesticide air concentrations in homes near agricultural fields, *Atmospheric Environment*, Volume 262, 2021,

⁷ Teyssiere R, Proust-Lima C, Baldi I, Barron E, Bedos C, Chazeaubeny A, Le Menach K, Roudil A, Budzinski H, Delva F. Determinants of agricultural pesticide concentrations in homes located in wine-growing areas. *InISEE Conference Abstracts 2022 Sep 21* (Vol. 2022, No. 1).

⁸ Mu H, Yang X, Wang K, Osman R, Xu W, Liu X, Ritsema CJ, Geissen V. Exposure risk to rural Residents: Insights into particulate and gas phase pesticides in the Indoor-Outdoor nexus. *Environment International*. 2024 Feb 1;184:108457.

⁹ California Department of Pesticide Regulation. Proposed regulations for pesticide use near schoolsites. [Internet]. <http://www.cdpr.ca.gov/docs/legbills/rulepkgs/16-004/16-004.htm>.

¹⁰ Robert, B., Gunier, Asa, Bradman, Kim, G., Harley, Brenda, Eskenazi. (2017). Will buffer zones around schools in agricultural areas be adequate to protect children from the potential adverse effects of pesticide exposure. *PLOS Biology*, doi: 10.1371/JOURNAL.PBIO.2004741

¹¹ Chronister, Briana NC, et al. "Urinary glyphosate, 2, 4-D and DEET biomarkers in relation to neurobehavioral performance in Ecuadorian adolescents in the ESPINA cohort." *Environmental health perspectives* 131.10 (2023): 107007.

¹² Chronister, Briana NC, et al. "Sex and adrenal hormones in association with insecticide biomarkers among adolescents living in ecuadorian agricultural communities." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 259 (2024): 114386.

neurodegeneratieve ziektes en het gebruik van bestrijdingsmiddelen is in appendix 2 een overzichtstabel opgenomen¹³. Uit deze tabel blijkt éénduidig een verhoogd risico voor agrariërs op deze neurodegeneratieve ziektes¹⁴. Deze informatie is niet direct kwantitatief om te zetten naar de situatie met omwonenden, maar deze meta-analyse geeft wel duidelijk aan dat de mens gevoelig is voor neurodegeneratieve ziekte bij blootstelling aan bepaalde groepen van bestrijdingsmiddelen. In hoeverre de blootstelling van omwonenden zich reeds in een concentratiegebied bevindt voor een risico op deze neurodegeneratieve ziekte is niet onderzocht. Gezien de geringe afname binnen een afstand van 250 m rond de akkers van bestrijdingsmiddelen in het Nederlandse OBO onderzoek moet dit toxicologisch wel als een zorgpunt gezien worden (zie appendix 1).

Omdat in de praktijk zowel agrariër als omwonenden zullen worden blootgesteld aan een mengsel van bestrijdingsmiddelen, dient zich veelvuldig de vraag aan welke van deze stoffen nu verantwoordelijk zijn voor de toename van neurodegeneratieve ziektes. Om de plausibiliteit van een dergelijk werkingsmechanisme te bepalen zijn experimentele toxicologische studies uitgevoerd. Hieruit bleek dat met name organofosfaten en pyrethroïden neurotoxische eigenschappen hebben, die het optreden van neurocognitieve stoornissen en neurodegeneratieve ziekten kunnen veroorzaken¹⁵. Hiermee bevestigen deze toxicologische studies in feite een plausibele verklaring voor de epidemiologische gevonden resultaten.

Naast het veroorzaken van neurodegeneratieve ziektes door bepaalde bestrijdingsmiddelen, blijken deze stoffen eveneens een meetbaar effect te hebben op de ontwikkeling van de hersenen en daaruit voortvloeiende cognitieve eigenschappen. Hierbij moet primair gedacht worden aan blootstelling in de vroege levensfase, inclusief het foetale stadium. Op het gebied van neuro-ontwikkeling en cognitieve ontwikkeling bij kinderen zijn de afgelopen decennia meerdere studies uitgevoerd. Hierbij werden vaak kinderen onderzocht die in de buurt van landbouwgebieden leefden. Deze onderzoeken hebben veelvuldig aangetoond dat verschillende groepen van bestrijdingsmiddelen, zoals organofosfaatesters, (dithio) carbamaten, **pyrethroïden** en chloorfenoxyherbiciden, een reeks uiteenlopende en nadelige effecten hebben op de rijping van hersenfuncties en cognitieve vermogens bij kinderen.

Meerdere zeer recente overzichtsartikelen in gezaghebbende wetenschappelijke tijdschriften hebben geconcludeerd dat zowel prenatale als postnatale blootstelling aan bestrijdingsmiddelen zijn gerelateerd aan neurologische ontwikkelingsstoornissen^{16,17,18}. De resultaten van een aantal onderzoeken wijzen eveneens op verschillende gevoeligheid tussen jongens en meisjes voor neuro-ontwikkelingseffecten. Dit zou kunnen duiden op mogelijke genderspecifieke gevoeligheid voor blootstelling aan bestrijdingsmiddelen, maar dit lijkt wel afhankelijk te zijn van het type ontwikkelingseffect^{19,20}.

¹³ Gunnarsson LG, Bodin L. Occupational exposures and neurodegenerative diseases—a systematic literature review and meta-analyses. *International journal of environmental research and public health*. 2019 Feb;16(3):337.

¹⁴ Het Relatieve Risico geeft aan hoeveel de extra incidentie is t.o.v. de achtergrondwaarde. Wanneer de lijn in de figuur van appendix 2 op 1 ligt dan betekent dit geen verhoogde incidentie is waargenomen. Ligt deze lijn bijv op 2 dan is dit een verdubbeling van de incidentie, 100% toename.

¹⁵ Aloizou AM, Siokas V, Vogiatzi C, Peristeri E, Docea AO, Petrakis D, Provatias A, Folia V, Chalkia C, Vinceti M, Wilks M. Pesticides, cognitive functions and dementia: A review. *Toxicology letters*. 2020 Jun 15;326:31-51.

¹⁶ Buralli RJ, Marques RC, Dórea JG. Pesticide effects on children's growth and neurodevelopment. *Current Opinion in Environmental Science & Health*. 2023 Feb 1;31:100417.

¹⁷ Xu Y, Yang X, Chen D, Xu Y, Lan L, Zhao S, Liu Q, Snijders AM, Xia Y. Maternal exposure to pesticides and autism or attention-deficit/hyperactivity disorders in offspring: A meta-analysis. *Chemosphere*. 2023 Feb 1;313:137459.

¹⁸ Lucero B, Muñoz-Quezada MT. Neurobehavioral, neuromotor, and neurocognitive effects in agricultural workers and their children exposed to pyrethroid pesticides: a review. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2021 Jul 16;15:648171.

¹⁹ Tanner EM, Hallerback MU, Wikström S, Lindh C, Kiviranta H, Gennings C, Bornehag CG. Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven. *Environment international*. 2020 Jan 1;134:105185.

²⁰ Sagiv SK, Bruno JL, Baker JM, Palzes V, Kogut K, Rauch S, Gunier R, Mora AM, Reiss AL, Eskenazi B. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and functional neuroimaging in adolescents living in proximity to pesticide application. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019 Sep 10;116(37):18347-56.

In o.a. het gezaghebbende en hoogstaande wetenschappelijk tijdschrift *The Lancet Diabetes and Endocrinology* is nader geëvalueerd of een relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen een oorzakelijk verband kan hebben met gedrags- en cognitieve effecten bij kinderen. Hierbij is o.a. gebruik gemaakt van een panel van deskundigen dat de bewijskracht van bestaande studies heeft gekarakteriseerd. De overkoepelende conclusies van beide reviews en de bijbehorende wetenschappelijke paneldiscussies komen uit op een sterk causaal verband tussen blootstelling aan pesticiden en neurologische ontwikkelingseffecten bij kinderen^{21,22}. Hierbij lag de focus op de blootstelling van kinderen aan organofosfaat en pyrethroïde bestrijdingsmiddelen.

Wanneer de resultaten van bovenstaande onderzoeken over neuro-ontwikkelingseffecten bij kinderen beschouwd worden, is het essentieel om te constateren dat een aanzienlijk deel van de vroege epidemiologische studies die effecten beschreven een duidelijke relatie vonden met blootstelling aan organofosfaat-bestrijdingsmiddelen (OPs)^{23,24,25}. Veel van deze OPs zijn inmiddels wel van de Europese markt gehaald en in de rechtszaak omtrent het lieveland in Sevenum spelen deze geen rol meer voor de blootstelling van omwonenden. *Belangrijke vraag* in deze rechtszaak is daarom of *andere klassen van bestrijdingsmiddelen eveneens geassocieerd zijn met neuro- en cognitieve effecten*. In het volgende punt wordt hier nader op ingegaan.

- Concentraties van bestrijdingsmiddelen verspreiden zich gemakkelijk in aangrenzende gebieden, inclusief woningen.
- In woningen kunnen tot 20 x hogere concentraties worden gevonden en zal chronische blootstelling plaatsvinden.
- Pas na circa 250 m van landbouw gebieden wordt een duidelijke afname in concentraties gezien
- Een groot aantal epidemiologische studies relateren neurodegeneratieve ziektes, bijv. Parkinson, aan bestrijdingsmiddelen.
- Een groot aantal epidemiologische studies relateren neuro-ontwikkelings en cognitieve effecten bij kinderen aan bestrijdingsmiddelen

Punt 2 - Pyrethroïden en neonicotinoïden en neurotoxische effecten

In deze rechtszaak spelen echter andere groepen van bestrijdingsmiddelen dan OPs een rol. In verband met mogelijke neurotoxische effecten gaat het onder meer om pyrethroïden (**esfenvalerate**, actieve ingrediënt van Sumi alpha, Sumicidin Super, Karate Zeon) en neonicotinoïden (**acetamiprid**, actieve ingrediënt van Gazelle, Afinto, Antilop).

Recente reviews en studies hebben de cognitieve en neurologische ontwikkelingseffecten van blootstelling aan **pyrethroïden** bij kinderen benadrukt. Uit een systematische review is gebleken dat kinderen van agrariërs die zijn blootgesteld aan pyrethroïden een hoger risico lopen op neurocognitieve en neuromotorische problemen. Ontwikkelingseffecten werden met name

²¹ Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Zoeller RT, Trasande L. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Apr 1;100(4):1256-66.

²² Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2020 Aug 1;8(8):703-18.

²³ Dobbins DL, Chen H, Cepeda MJ, Berenson L, Talton JW, Anderson KA, Burdette JH, Quandt SA, Arcury TA, Laurienti PJ. Comparing impact of pesticide exposure on cognitive abilities of Latinx children from rural farmworker and urban non-farmworker families in North Carolina. *Neurotoxicology and teratology*. 2022 Jul 1;92:107106.

²⁴ Ongono JS, Béranger R, Baghdadli A, Mortamais M. Pesticides used in Europe and autism spectrum disorder risk: can novel exposure hypotheses be formulated beyond organophosphates, organochlorines, pyrethroids and carbamates?—A systematic review. *Environmental research*. 2020 Aug 1;187:109646.

²⁵ González-Alzaga B, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Rodríguez-Barranco M, Ballester F, Rebagliato M, Hernández AF. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicology letters*. 2014 Oct 15;230(2):104-21.

gevonden op het gebied van concentratie, verwerkingsnelheid en motorische coördinatie²⁶. Een andere overzichtstudie van 25 epidemiologische onderzoeken vond een associatie van gemiddelde kwaliteit tussen prenatale blootstelling aan pyrethroïden en nadelige neuro-ontwikkeling effecten. Geconcludeerd werd eveneens dat pyrethroïden kunnen interfereren met de neuro-ontwikkeling van kinderen via beïnvloeding van de schildklierhormonen. Deze spelen namelijk een cruciale rol bij de neuro-ontwikkeling. De algemene conclusie van deze evaluaties is dat pyrethroïden zeer waarschijnlijk humane neuro-ontwikkelings toxische stoffen zijn en dat preventieve maatregelen nodig zijn om met name blootstelling onder zwangere vrouwen en kinderen te verminderen²⁷.

Chinees onderzoek bij zwangere vrouwen die waren blootgesteld aan pyrethroïden onderzocht eveneens het effect op de neurologische ontwikkeling van kinderen. Hierbij werd maternale blootstelling gekoppeld aan ontwikkelingseffecten bij kinderen na één jaar. Uit dit onderzoek bleek dat blootstelling aan pyrethroïden in het eerste en tweede trimester geassocieerd was met slechtere neurologische ontwikkelingsresultaten bij de kinderen²⁸. Een groot Frans onderzoek richtte zich eveneens op de impact van pyrethroïde insecticiden op de cognitieve ontwikkeling van kinderen. Hierbij waren 3421 zwangere vrouwen betrokken en cognitieve beoordelingen werden uitgevoerd bij 287 kinderen van 6 jaar. De resultaten toonden aan dat blootstelling bij kinderen aan pyrethroïde insecticiden een negatieve invloed had op verbaal begrip en werkgeheugenscores²⁹. Naast bovenstaande onderzoeken zijn er eveneens een aantal studies waaruit een relatie tussen bepaalde neuro-ontwikkeling en cognitieve effecten van pyrethroïden (IQ bij 7 jarige kinderen en autisme) niet of minder duidelijk naar voren komen^{30, 31}. Deze verschillende onderzoeksresultaten voor pyrethroïden kunnen mogelijk verklaard worden door verschillen in epidemiologisch aanpak en het meten van verschillende cognitieve eindpunten bij kinderen. Ook is het belangrijk om te constateren dat het epidemiologisch onderzoek naar mogelijke neuro-ontwikkelingseffecten van pyrethroïden tot nu toe minder omvangrijk is dan naar de effecten van OPs.

Epidemiologische onderzoeken naar mogelijk neuro-ontwikkeling en cognitieve effecten van **neonicotinoïden** zijn nog zo goed als afwezig. Mogelijke effecten zijn wel gezien in combinatie met andere bestrijdingsmiddelen zoals OPs en pyrethroïden. Wetenschappelijk gezien is er wel zorg voor mogelijke gezondheidseffecten van neonicotinoïden bij de mens gezien de bekende gegevens over het werkingsmechanisme uit de experimentele toxicologie. In relatie hiermee is het belangrijk om te wijzen op een overzichtsartikel van de EFSA uit 2013. Hierin spreekt deze Europese organisatie zijn duidelijk zorgen uit over de neurotoxiciteit en neuro-ontwikkelingseffecten van acetamiprid en imidacloprid (beide neonicotinoïden), en het gebrek aan adequate studies voor risicobeoordeling. EFSA beveelt hierin ook aan om aanvullend toxicologisch onderzoek te doen naar de effecten van neonicotinoïden op de ontwikkeling van hersenen en invloed op gedrag met gevalideerde *in vitro* en *in vivo* experimentele methoden³²

²⁶ Lucero B, Muñoz-Quezada MT. Neurobehavioral, neuromotor, and neurocognitive effects in agricultural workers and their children exposed to pyrethroid pesticides: a review. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2021 Jul 16;15:648171.

²⁷ Andersen HR, David A, Freire C, Fernández MF, d'Cruz SC, Reina-Pérez I, Fini JB, Blaha L. Pyrethroids and developmental neurotoxicity-A critical review of epidemiological studies and supporting mechanistic evidence. *Environmental Research*. 2022 Nov 1;214:113935.

²⁸ Qi Z, Song X, Xiao X, Loo KK, Wang MC, Xu Q, Wu J, Chen S, Chen Y, Xu L, Li Y. Effects of prenatal exposure to pyrethroid pesticides on neurodevelopment of 1-year-old children: a birth cohort study in China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2022 Apr 1;234:113384.

²⁹ Viel JF, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Limon G, Rouget F, Monfort C, Durand G, Cordier S, Chevrier C. Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort. *Environment international*. 2015 Sep 1;82:69-75.

³⁰ Gunier RB, Bradman A, Harley KG, Kogut K, Eskenazi B. Prenatal residential proximity to agricultural pesticide use and IQ in 7-year-old children. *Environmental health perspectives*. 2017 May 25;125(5):057002.

³¹ Barkoski JM, Philippat C, Tancredi D, Schmidt RJ, Ozonoff S, Barr DB, Elms W, Bennett DH, Hertz-Picciotto I. In utero pyrethroid pesticide exposure in relation to autism spectrum disorder (ASD) and other neurodevelopmental outcomes at 3 years in the MARBLES longitudinal cohort. *Environmental research*. 2021 Mar 1;194:110495.

³² EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). Scientific Opinion on the developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidacloprid. *EFSA Journal*. 2013 Dec;11(12):3471.

Omdat risicobeoordeling van stoffen door EFSA en de CTGB vrijwel uitsluitend gebeurt met toxicologische gegevens wordt in het volgende aandachtspunt nader ingegaan op de verschillende (neuro)toxicologische eigenschappen van de in Sevenum te gebruiken bestrijdingsmiddelen, die van invloed kunnen zijn op de hersenontwikkeling.

- **Epidemiologische studies naar effecten pyrethroiden en neonicotinoïden zijn schaars en vaak niet éénvoudig**
- **Voor pyrethroiden zijn er wel epidemiologische studies die wijzen op cognitieve effecten bij kinderen**
- **Sinds 2013 heeft EFSA zorgen over effecten van neonicotinoïden op hersenontwikkeling en cognitieve ontwikkeling.**
- **Experimenteel toxicologisch onderzoek is nodig voor risicobeoordeling, maar ontbreekt meestal voor neurodegeneratieve ziektes en hersenontwikkeling**

Punt 3 - Huidige resultaten toxicologisch onderzoek van bestrijdingsmiddelen gebruikt in Sevenum.

Naar aanleiding van de in de rechtszaak over de akker in Sevenum naar voren gebrachte bestrijdingsmiddelen is een literatuurevaluatie gedaan op eventuele neurotoxische en neuro-ontwikkelingseffecten i.v.m. de mogelijk risico's voor de omwonenden van deze akker. Hieruit zijn de volgende bestrijdingsmiddelen bewezen of verdacht op neurotoxiciteit en/of neuro-ontwikkelingseffecten naar voren gekomen:

- **Sumi alpha, Sumicidin Super** (actieve ingredient **esfenvalerate**, pyrethroïde insecticide),
- **Karate Zeon** (actieve ingredient **lambda-cyhalothrin**, pyrethroïde insecticide),
- **Gazelle, Afinto, Antilop** (actieve ingredient **acetamiprid**, een neonicotinoïde insecticide)
- **Stomp** (actieve ingredient **pendimethalin**, dinitroaniline herbicide)

Een beknopt overzicht van de bekende risico's op neurotoxische effecten van bovengenoemde bestrijdingsmiddelen staat hieronder.

Esfenvaleraat (pyrethroïde).

Een studie met ratten richtte zich op de effecten van esfenvaleraat, waarbij na acute blootstelling functionele veranderingen in het zenuwstelsel werden aangetoond. De neuronale effecten werden gekenmerkt door veranderingen in de prikkelbaarheid in hersenschijfjes van deze ratten, wat kan leiden tot veranderingen in gedrag³³. Een andere *in vivo* studie met ratten onderzocht de invloed van blootstelling aan fenvaleraat van de moeder tijdens de zwangerschap op de groei en neurologische gedragsontwikkeling bij nakomelingen van muizen. Hierbij werden vertraagde groei en verminderde ruimtelijke cognitie op een genderafhankelijke manier gevonden. De maternale blootstelling aan esfenvaleraat leidde tot meer angstig gedrag bij mannelijke nakomelingen en aanzienlijke ruimtelijke leer- en geheugenstoornissen bij vrouwelijke nakomelingen³⁴. Beide studies geven duidelijk aan dat esfenvaleraat een pyrethroïde is die qua werkingsmechanisme in staat is om neurotoxiciteit en neuro-ontwikkeling effecten te veroorzaken.

Lambda-cyhalothrine (pyrethroïde).

In 2021 is een studie met jonge ratten gepubliceerd waaruit bleek dat lambda-cyhalothrine neurotoxiciteit en gedragsbeïnvloeding kon veroorzaken. Blootstelling aan deze pyrethroïde had invloed op de grijpkracht, leeractiviteit en neurochemische biomarkers bij ratten, waarbij

³³ Varró P, Szabó E, Kovács M, Világi I. Nervous System and Gastrointestinal Effects of the Insecticide Esfenvalerate on the Rat: An Ex Vivo Study. *Agricultural Sciences*. 2014 Mar 26;5(4):365-75.

³⁴ Liu JJ, Guo C, Wang B, Shi MX, Yang Y, Yu Z, Meng XH, Xu DX. Maternal fenvalerate exposure during pregnancy impairs growth and neurobehavioral development in mouse offspring. *PLoS One*. 2018 Oct 15;13(10):e0205403.

aanhoudende stoornissen werden waargenomen na stopzetting van de blootstelling. Een aantal werkingsmechanismen voor deze neurotoxisch effecten werden door de auteurs onderzocht of gesuggereerd, waaronder interacties met neuroreceptoren en optredende hersencelschade³⁵. Een studie met muizen met meermalige lage dosering met lambda-cyhalothrin toonde een verandering aan in motoriek, stemming en geheugenvaardigheden. Dit tezamen wijst vanuit de toxicologie duidelijk op neurologische gedragseffecten van dit pyrethroïde bestrijdingsmiddel³⁶. In een ander onderzoek met ratten werd aangetoond dat lambda-cyhalothrine neurotoxiciteit induceert en neurologische gedragsfuncties beïnvloedt. Na blootstelling bleek dat deze stof onstekingen kon veroorzaken in een bepaald deel van de hersenen (substantia nigra en corpus striatum), met schade aan de hersenzenuwcellen tot gevolg. De bevindingen wijzen op neurotoxische effecten, wat mogelijk bijdraagt aan neurologische gedragsafwijkingen en neurodegeneratieve effecten die eerder zijn waargenomen³⁷. Een andere studie met ratten concludeert eveneens dat blootstelling aan lambda-cyhalothrine leidt tot significante neurotoxische effecten bij ratten doordat interactie optreedt met twee neuroreceptoren in de hersencellen, die cruciaal zijn voor een normale hersenfunctie. Deze neuroreceptoren zijn essentieel voor het reguleren van o.a. stemming, cognitie en motorische controle, wat opnieuw aangeeft dat lambda-cyhalothrine kan leiden tot gedrags- en neurologische aandoeningen³⁸. Samenvattend kan gesteld worden dat lambda-cyhalothrin diverse werkingsmechanismen in de hersenen beïnvloedt waardoor zowel neurodegeneratieve als neuro-ontwikkelings en cognitieve effecten kunnen optreden.

Acetamiprid (neonicotinoïde).

Acetamiprid, een neonicotinoïde pesticide, is in verband gebracht met verschillende neurotoxische en neurologische ontwikkelingseffecten. In 2013 is op dit punt door de EFSA reeds geconcludeerd dat rekening houdend met de bestaande onderzoeken naar ontwikkelingsneurotoxiciteit (DNT) met betrekking tot acetamiprid er aanzienlijke onzekerheden bestaan. Voorgesteld wordt om daarom aanvullend *in vivo* onderzoek te doen volgens de OECD-testrichtlijn (TG) 426. Deze test is essentieel om de neuro-ontwikkelingseffecten en de dosis-effect relaties grondig te karakteriseren³⁹. Deze OECD-test wordt specifiek aangeraden door de EU om effecten op het gebied van neuro-ontwikkeling en gedragseffecten nader te onderzoeken bij proefdieren. Dit advies is tot op heden niet overgenomen door de EFSA, zoals uit hun wetenschappelijke opinies uit 2014, 2016 en 2024 over acetamiprid blijkt. Doch in al deze publicaties van de EFSA wordt wel de zorg uitgesproken over het ontbreken van goede wetenschappelijke informatie voor de risicobeoordeling op het gebied van neuro-ontwikkeling en gedragseffecten^{40,41,42}. Na deze conclusie van EFSA uit 2013 zijn de neurologische ontwikkelings- en neurodegeneratieve effecten van acetamiprid in toenemende mate gepubliceerd in wetenschappelijke literatuur. In deze artikelen wordt bezorgdheid geuit over de effecten van acetamiprid op de ontwikkeling en functionaliteit van zenuwcellen in de hersenen. Hiervoor zijn dus duidelijke aanwijzingen dat prenatale blootstelling aan acetamiprid neurologische ontwikkelingstoxiciteit kan veroorzaken. Een onderzoek met muizen toonde aan dat blootstelling

³⁵ Ansari RW, Shukla RK, Yadav RS, Seth K, Pant AB, Singh D, Agrawal AK, Islam F, Khanna VK. Cholinergic dysfunctions and enhanced oxidative stress in the neurobehavioral toxicity of lambda-cyhalothrin in developing rats. *Neurotoxicity research*. 2012 Nov;22:292-309.

³⁶ Tali A, Lekouch N, Ahboucha S. Lambda-cyhalothrin alters locomotion, mood and memory abilities in Swiss mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2024 Jun 1;188:114680.

³⁷ Kumari A, Srivastava A, Jagdale P, Ayanur A, Khanna VK. Lambda-cyhalothrin enhances inflammation in nigrostriatal region in rats: Regulatory role of NF- κ B and JAK-STAT signaling. *Neurotoxicology*. 2023 May 1;96:101-17.

³⁸ Lopez-Torres B, Ares J, Martínez M, Maximiliano JE, Martínez-Larrañaga MR, Anadón A, Martínez MA. Neurotoxicity induced by the pyrethroid lambda-cyhalothrin: Alterations in monoaminergic systems and dopaminergic and serotonergic pathways in the rat brain. *Food and Chemical Toxicology*. 2022 Nov 1;169:113434.

³⁹ EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). Scientific Opinion on the developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidacloprid. *EFSA Journal*. 2013 Dec;11(12):3471.

⁴⁰ European Food Safety Authority (EFSA). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance acetamiprid. *EFSA Journal*. 2016 Nov;14(11):e04610.

⁴¹ EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR), Hernandez Jerez A, Adriaanse P, Berny P, Coja T, Duquesne S, Focks A, Marinovich M, Millet M, Pelkonen O, Pieper S. Statement on the active substance acetamiprid. *Efsa Journal*. 2022 Jan;20(1):e07031.

⁴² EFSA (European Food Safety Authority), Hernandez-Jerez A, Coja T, Paparella M, Price A, Henri J, Focks A, Lousse J, Terron A, Binaglia M, Guajardo IM. Statement on the toxicological properties and maximum residue levels of acetamiprid and its metabolites. *EFSA Journal*. 2024 May;22(5):e8759.

leidde tot sterke veranderingen en mogelijk zelfs ontstekingsreacties in ontwikkelende hersencellen⁴³. In ratten is blootstelling aan acetamiprid duidelijk in verband gebracht met tekorten in het ruimtelijk geheugen en de hippocampusfunctie⁴⁴. Een studie met menselijk hersencellen toonde aan dat acetamiprid afwijkingen in de zenuwcellen en morfologische veranderingen kan veroorzaken, wat opnieuw wijst op duidelijke gevoeligheid tijdens neurologische (hersens)ontwikkeling in de vroege levensfase⁴⁵. Onderzoek met ratten wijst uit dat blootstelling van de moeder aan acetamiprid tijdens de zwangerschap neurologische gedragsveranderingen bij het nageslacht kan veroorzaken. Deze bevindingen wijzen op mogelijke ontwikkelingsgevoeligheid op lange termijn bij eerder aangenomen subtoxische doses⁴⁶. Behalve neuro-ontwikkelingseffecten zijn er ook aanwijzingen dat acetamiprid onomkeerbare hersencelbeschadiging kan veroorzaken bij hogere doses. Dit effect kan na chronische blootstelling mogelijke tot neurodegeneratieve gevolgen leiden, zoals ziektes als Parkinson⁴⁷.

Samenvattend kan gesteld worden dat er een aanzienlijk aantal wetenschappelijke studies zijn die aanwijzingen geven voor neuro-ontwikkeling en neurodegeneratieve effecten van acetaprimid. Deze studies geven een duidelijke karakterisatie van schadelijke werkingsmechanismen (hazard assessment) aan, maar de resultaten zijn tot op heden niet meegenomen in de risicobeoordelingen van o.a. EFSA.

Pendimethaline (dinitroaniline herbicide)

De Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA) formuleert in haar meest recente wetenschappelijke beoordeling van pendimethaline dat de belangrijkste toxicologische onderzoeken relatief oud zijn en uitgevoerd zonder naleving van de hedendaagse normen zoals vastgelegd in de EU Verordening 283/2013 van de Commissie. Summier onderzoek naar de acute neurotoxiciteit gaf wel verminderde motorische activiteit aan bij ratten die werden behandeld met pendimethaline⁴⁸. Recent is echter wel meer onderzoek uitgevoerd naar mogelijk neurotoxiciteit en gedragseffecten bij vissen. Dit wees uit, dat gedragsveranderingen bij vissen na blootstelling aan pendimethalin optreden. Daarnaast bleek dat bij vissen een aantal belangrijke werkingsmechanismen door pendimethaline werden geactiveerd, die geassocieerd zijn aan Parkinsonisme⁴⁹. Dergelijke effecten werden ook *in vitro* waargenomen in humane hersencellen⁵⁰. Aangezien een belangrijk deel van de vroege hersenontwikkeling bij vissen overeenkomsten vertoont met zoogdieren, geeft dit onderzoek duidelijk de noodzaak aan van meer modern neurotoxicologisch en neuro-ontwikkeling onderzoek om de relevantie voor de humane risicobeoordeling van pendimethaline te kunnen vaststellen. Daarnaast blijkt dat andere dinitroaniline herbicides zowel bij vissen als zoogdieren gedragsveranderingen kunnen veroorzaken.⁵¹ Gezien de beschreven werkingsmechanismen en waargenomen gedragsveranderingen bij diverse diersoorten kan niet uitgesloten worden dat pendimethaline een neurotoxisch en neuro-ontwikkelingsschadelijk bestrijdingsmiddel is. De enige

⁴³ Nao, Kagawa., Tetsuji, Nagao. (2018). Neurodevelopmental toxicity in the mouse neocortex following prenatal exposure to acetamiprid. *Journal of Applied Toxicology*, 38(12):1521-1528. doi: 10.1002/JAT.3692

⁴⁴ Mohsen, Shamsi., Maliheh, Soodi., Shirin, Shahbazi., Ameneh, Omid. (2021). Effect of Acetamiprid on spatial memory and hippocampal glutamatergic system. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(22):27933-27941. doi: 10.1007/S11356-020-12314-6

⁴⁵ Ramirez-Cando LJ, Guzmán-Vallejos MS, Aguayo LG, Vera-Erao FD, Ballaz SJ. Neurocytotoxicity of imidacloprid-and acetamiprid-based commercial insecticides over the differentiation of SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Heliyon*. 2023 May 1;9(5).

⁴⁶ Longoni V, Kandel Gambarte PC, Rueda L, Fuchs JS, Rovedatti MG, Wolansky MJ. Long-lasting developmental effects in rat offspring after maternal exposure to acetamiprid in the drinking water during gestation. *Toxicological Sciences*. 2024 Mar 1;198(1):61-75.

⁴⁷ Didenko MM, Yastrub TO, Hrygorieva KV, Dontsova DO. Dose dependence of subchronic influencing of acetamiprid on the organism of rats from data of morphological researches. *Wiadomosci Lekarskie*. 2022 Jan 1;75(12):2987-93.

⁴⁸ European Food Safety Authority (EFSA). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pendimethalin. *EFSA Journal*. 2016 Mar;14(3):4420.

⁴⁹ Chen, Tingting, Jieqiong Tan, Zhengqing Wan, Yongyi Zou, Henok Kessete Afewerky, Zhuohua Zhang, and Tongmei Zhang. 2017. "Effects of Commonly Used Pesticides in China on the Mitochondria and Ubiquitin-Proteasome System in Parkinson's Disease" *International Journal of Molecular Sciences* 18, no. 12: 2507. <https://doi.org/10.3390/ijms18122507>

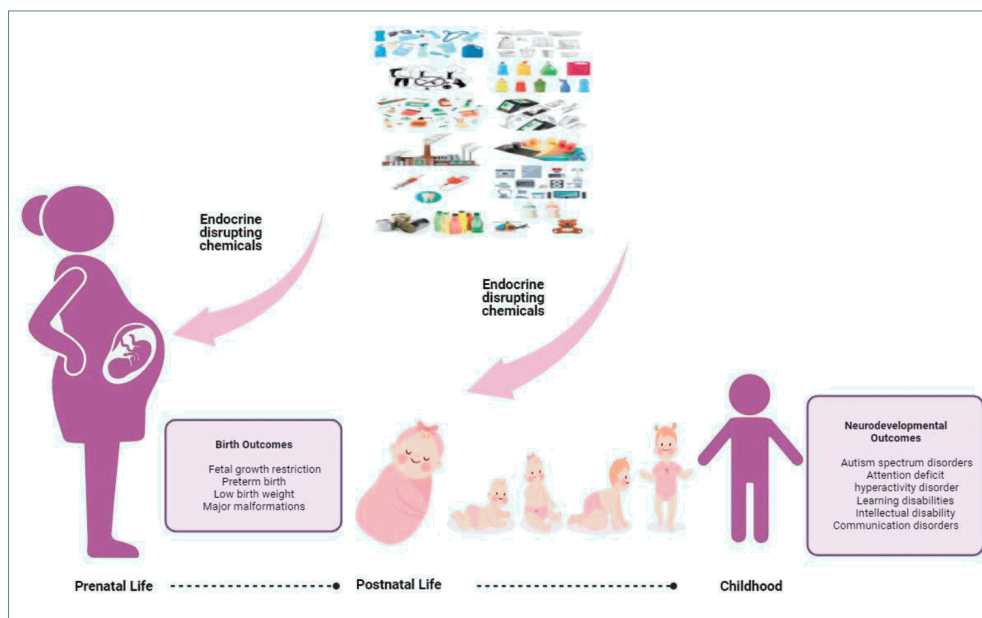
⁵⁰ Ivantsova E, Martyniuk CJ. Environmental presence and toxicological outcomes of the herbicide pendimethalin in teleost fish. *Ecotoxicology*. 2024 Jun 19:1-5.

⁵¹ Giglio A, Vommaro ML. Dinitroaniline herbicides: A comprehensive review of toxicity and side effects on animal non-target organisms. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022 Nov;29(51):76687-711.

manier om hier duidelijkheid over te verkrijgen is om meer onderzoek te doen, bijvoorbeeld door de gestandaardiseerde OECD 426 test naar neuro-ontwikkelingseffecten uit te voeren.

- Voor esfenvaleraat, lambda-cyhalothrin (pyrethroiden), acetamiprid (neonicotinoïde) en pendimethaline (dinitroaniline) zijn in toxicologische studies duidelijk neurotoxisch en neuro-ontwikkelings effecten gevonden
- Deze effecten zijn tot op heden niet substantieel meegenomen in de risicobeoordelingen van EFSA
- EFSA heeft over neurotoxiciteit en neuro-ontwikkelings effecten van acetamiprid sinds 2013 al meermalen haar zorg over ontbrekende informatie voor de risicobeoordeling gepubliceerd

Punt 4 - Hormoonverstorende stoffen en invloed op hersenontwikkeling en gedrag.



Figuur 1. Rol van hormoonverstorende stoffen, incl. bestrijdingsmiddelen, die invloed hebben op neuro-ontwikkelingstoxiciteit in de vroege levensfasen.

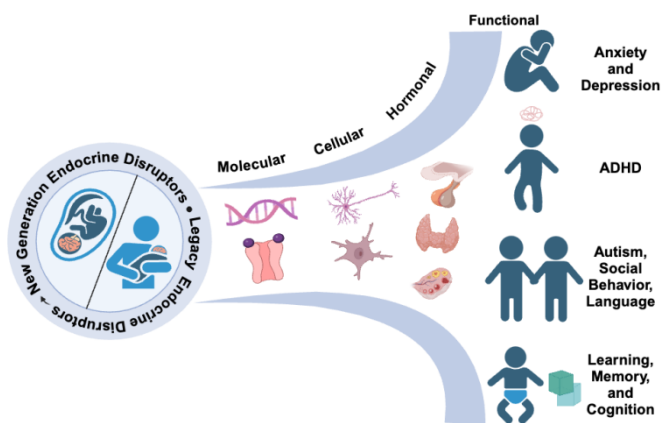
In punt 4 werd de nadruk gelegd op de *direct* schadelijke gevolgen, die deze specifieke bestrijdingsmiddelen (kunnen) hebben op de hersenen en zenuwcellen. Dit met name tijdens de cruciale ontwikkelingsstadia in de vroege levensfasen, wat een kritieke periode is voor neurologische groei en rijping. Deze twee verschillende vormen van neurotoxiciteit zijn evident mechanismen die bijdragen aan neurodegeneratieve effecten en verschillende ziekten door verslechtering van de neurale structuren, maar ook kunnen leiden tot cognitieve stoornissen (concentratie, leren, sociale interacties) die het gevolg zijn dergelijke verstoring van de normale ontwikkeling van hersencellen.

Er moet echter bij de neuro-ontwikkelingstoxiciteit van bestrijdingsmiddelen *eveneens rekening worden gehouden met de rol van endocriene hormoongerelateerde processen*. Zie figuur 1 hierboven voor visuele presentatie van deze rol van hormoonverstorende stoffen ⁵² De huidige stand van het

⁵² Yesildemir O, Celik MN. Association between pre-and postnatal exposure to endocrine-disrupting chemicals and birth and neurodevelopmental outcomes: an extensive review. Clinical and Experimental Pediatrics. 2024 Jul;67(7):328.

onderzoek levert substantieel bewijs dat hormoon-ontregelende chemicaliën (Endocrine disruptors = EDC's) eveneens verband houden met de ontwikkeling van neurologische ontwikkelingsstoornissen. Deze EDCs, die interfereren met hormonale systemen, zijn veelvuldig in verband gebracht met nadelige neurologische ontwikkelingseffecten. Met name wanneer de blootstelling plaatsvindt tijdens kritieke perioden van hersenontwikkeling. Aanwijzingen hiervoor kunnen worden gevonden uit epidemiologische studies, experimenteel onderzoek en mechanistische inzichten, waarbij de complexe wisselwerking tussen EDC's en neurologische ontwikkeling wordt benadrukt.

Twee typen hormoonprocessen spelen een belangrijke rol bij de ontwikkeling van de hersencellen. Allereerst, *schildklierhormonen* (thyroid) die een fundamentele rol spelen bij de rijping van de hersenen en daarmee invloed hebben op kritische biologische processen bij de rijping van hersen (zenuw)cellen⁵³. Daarnaast kunnen ook de signaalmechanismen van *geslachtshormonen* (*estrogenen en androgenen*) de hersenontwikkeling beïnvloeden. Deze hormonale verstoringen kunnen bewezen leiden tot cognitieve stoornissen en ook resulteren in seksueel dimorfe gevolgen voor de neurologische ontwikkeling^{54,55}.



Op grond van bovenstaande wetenschappelijke feiten is het dus eveneens noodzakelijk om te gebruiken bestrijdingsmiddelen nader te evalueren op mogelijke hormoonverstorende werkingen i.v.m. blootstelling van omwonende kinderen en zwangere vrouwen. Hierbij dient opgemerkt te worden dat hormoon verstorende stoffen (EDCs) door de EU inmiddels beschouwd worden als zeer zorgwekkende stoffen (ZZS), die aanvullende toxicologische testen altijd noodzakelijk maken. Hierbij worden effecten op de neuro-ontwikkeling ook nadrukkelijk genoemd, waarbij de OECD 426 neuro-ontwikkelings- en gedragstest door de EU wordt aanbevolen om dergelijk effecten nader te onderzoeken en zo nodig op te nemen in de risicobeoordeling door o.a. EFSA.

Voor nieuw toe te laten stoffen moeten bij het aanvraagdossier een aantal nieuwe testen op dit gebied worden uitgevoerd. Op grond van deze testen kunnen dan meer uitgebreide *in vivo* testen wel of niet worden gevraagd door de EU-lidstaat dat in eerste instantie voor de beoordeling verantwoordelijk is en eveneens door de EFSA zelf. Deze procedure geldt ook voor verlengingsaanvragen. Daarnaast doet EFSA ook heronderzoek naar de mogelijk hormoonverstorende werking van bestrijdingsmiddelen die reeds op de markt zijn. Eén van de resultaten hiervan is o.a. dat inmiddels voor de stof **mepanipyrim** (zie hieronder), die door de teler in deze rechtszaak zou worden gebruikt, geen toelating voor gebruik meer is toegestaan⁵⁶.

⁵³ Sánchez RM, Losada JF, Martínez JA. The research landscape concerning environmental factors in neurodevelopmental disorders: Endocrine disruptors and pesticides—A review. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2024 Mar 30:101132.

⁵⁴ Yang MT. Endocrine-disrupting chemicals and neurodevelopment in children. *Pediatrics & Neonatology*. 2024 Jan 1;65(1):1.

⁵⁵ Lupu DI, Cediel Ulloa A, Rüegg J. Endocrine-Disrupting Chemicals and Hippocampal Development: The Role of Estrogen and Androgen Signaling. *Neuroendocrinology*. 2023 Dec 7;113(12):1193-214.

⁵⁶ Zie mededeling EU: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2024/1217/oj

Omdat van een aantal bestrijdingsmiddelen op de zgn. groene lijst van Sevensum bekend is dat deze onder de EATS-categorie vallen, wordt hieronder een aantal bestrijdingsmiddelen nader besproken. Dit overzicht is echter niet als compleet te beschouwen, maar slechts als een indicatie voor de situatie in Sevensum.

Acetamiprid

Bij mannelijke ratten is blootstelling aan acetamiprid in verband gebracht met significante verlagingen van de mannelijke en vrouwelijk hormoonspiegels. Dit suggereert dat acetamiprid de endocriene functie kan verstoren door de hormoon synthese en -balans te beïnvloeden⁵⁷. Ook bij testen met zebrafissen is gevonden dat acetamiprid de steroïdgenese en hormoonregulatie kan beïnvloeden⁵⁸. Tevens is aangetoond dat stofwisselingsproducten (metabolieten) van acetamiprid kunnen bioaccumuleren in organismen, wat kan bijdragen aan verdere verstoring van de hormoonontregelende systemen. Dit kan leiden tot de accumulatie van deze metabolieten van acetamiprid in het lichaam, waardoor het effect ervan op de endocriene systemen mogelijk wordt verergerd⁵⁹. In verband met de experimenteel gevonden hormoonverstorende en neuro-ontwikkelingstoxiciteit van acetamiprid heeft de EFSA, in twee zeer recent publicaties uit 2022 en 2024, haar uitdrukkelijke zorg uitgesproken over het tekort aan informatie voor een risicobeoordeling voor de menselijke gezondheid. Vanwege de ontoereikende beoordeling van de nu bestaande dataset pleit de EFSA voor hernieuwde uitvoering van de risicobeoordeling van acetamiprid, met inachtneming van het belang van EDCs. De EFSA vindt dat er aanzienlijke onzekerheden aan het licht zijn gebracht met betrekking tot de neuro-ontwikkelingstoxiciteit van acetamiprid^{60,61}. Om deze redenen heeft de EFSA-werkgroep voorgesteld de aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) en de acute referentiedosis (ARfD) van acetamiprid te verlagen van 0,025 naar 0,005 mg/kg lichaamsgewicht per dag⁶². Dit vanwege grote onzekerheden in de hoeveelheid bewijs voor de neuro-ontwikkelingstoxische eigenschappen van acetamiprid. Er wordt dus door de EFSA gesteld dat er dringend verdere wetenschappelijke gegevens en evaluatie noodzakelijk zijn om een correcte risicobeoordeling van acetamiprid uit te voeren. Hierbij wordt met name het uitvoeren van de standaard OECD test 426 voor neuro- en gedragsontwikkelingseffecten aanbevolen, omdat de nu bestaande informatie niet voldoende zekerheid biedt bij de risicobeoordeling.

Pendimethaline

In vivo onderzoek met ratten heeft de vrouwelijke oestrogene activiteit van pendimethaline aangetoond, terwijl tevens een verlaging van de activiteit van de mannelijk androgeen activiteit werd gevonden. Deze gegevens wijzen erop dat pendimethaline mannelijke en vrouwelijk hormoonsystemen kan verstoren⁶³, die eveneens van belang zijn voor de genderafhankelijke hersenontwikkeling. De verstoring van de sexhormoonregulatie en synthese door pendimethaline

⁵⁷ Halawa E, Ryad L, El-Shenawy NS, Al-Eisa RA, El-Hak HN. Evaluation of acetamiprid and azoxystrobin residues and their hormonal disrupting effects on male rats using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Plos one. 2021 Dec 2;16(12):e0259383.

⁵⁸ Ma X, Xiong J, Li H, Brooks BW, You J. Long-term exposure to neonicotinoid insecticide acetamiprid at environmentally relevant concentrations impairs endocrine functions in zebrafish: bioaccumulation, feminization, and transgenerational effects. Environmental Science & Technology. 2022 Aug 25;56(17):12494-505.

⁵⁹ Ma X, Xiong J, Li H, Brooks BW, You J. Long-term exposure to neonicotinoid insecticide acetamiprid at environmentally relevant concentrations impairs endocrine functions in zebrafish: bioaccumulation, feminization, and transgenerational effects. Environmental Science & Technology. 2022 Aug 25;56(17):12494-505

⁶⁰ EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR), Hernandez Jerez A, Adriaanse P, Berny P, Coja T, Duquesne S, Focks A, Marinovich M, Millet M, Pelkonen O, Pieper S. Statement on the active substance acetamiprid. Efsa Journal. 2022 Jan;20(1):e07031.

⁶¹ EFSA (European Food Safety Authority), Hernandez-Jerez A, Coja T, Paparella M, Price A, Henri J, Focks A, Louise J, Terron A, Binaglia M, Guajardo IM. Statement on the toxicological properties and maximum residue levels of acetamiprid and its metabolites. EFSA Journal. 2024 May;22(5):e8759.

⁶² Een ADI of ARfD van 0,005 mg/kg lichaamsgewicht per dag is 5 x één miljoenste gram/kg lichaamsgewicht per dag zowel voor levenslange als eenmalige blootstelling aan acetamiprid (!)

⁶³ Ündeğer Ü, Schlumpf M, Lichtensteiger W. Effect of the herbicide pendimethalin on rat uterine weight and gene expression and in silico receptor binding analysis. Food and chemical toxicology. 2010 Feb 1;48(2):502-8.

kan ook bij meerdere diersoorten gevonden worden, waaronder vissen⁶⁴. In zijn evaluatie van 2016 concludeert de EFSA eveneens dat pendimethaline estrogene en anti-androgene eigenschappen heeft. Daarnaast wordt melding gemaakt van veranderingen in de schildklierniveaus⁶⁵. Met de criteria inmiddels vastgesteld voor EATS-stoffen in de EU zou verder *in vivo* onderzoek naar de hormoon verstorende en neuro-ontwikkelingstoxiciteit nu zeker moeten plaatsvinden i.v.m. de relevantie voor de risicobeoordeling. Tot nu toe heeft EFSA de resultaten van dit type onderzoek nog niet bekend gemaakt. Wel kunnen nu vraagtekens gezet worden over de betrouwbaarheid van de risicobeoordeling van pendimethaline uit 2016 gezien de nieuwe EATS regelgeving in de EU uit 2018.

Mepanipyrim (Fireblocker)

In 2023 is een speciale Scientific Opinion van EFSA gepubliceerd over de hormoonontregelende eigenschappen van mepanipyrim. Hierin wordt door EFSA geconcludeerd dat mepanipyrim voldoet aan de criteria voor hormoonontregeling voor mensen en wilde zoogdieren volgens de nieuwe EU richtlijnen (2018). Het betreft hier met name de interacties met de vrouwelijke (estrogeen) en mannelijk (androgeen) hormonen, en de synthese van deze hormonen. Binnen het EATS-kader worden onderzoeken voorgesteld om alsnog uit te voeren, waaronder ook mogelijke endocriene effecten van stofwisselingsproducten van mepanipyrim. Deze EATS endocriene onderzoeken bleken cruciaal voor de risicobeoordeling mepanipyrim. Zeer recent heeft de EFSA vastgesteld dat mepanipyrim voldoet aan de criteria voor hormoonverstorende stoffen en dat de *toelatingen* van gewasbeschermingsmiddelen met mepanipyrim per 20 november 2024 *worden ingetrokken*^{66,67}.

In het licht van de voorgaande beoordeling met betrekking tot bestrijdingsmiddelen die voor de behandeling van Sevenum van toepassing zijn, is het noodzakelijk te erkennen dat de verstoring van de endocriene functies in verschillende diertaxa als een wetenschappelijke zorg moet worden beschouwd. Desalniettemin is het belangrijk om duidelijk te maken dat deze gevolgtrekking momenteel een wetenschappelijke gevarenbeoordeling (hazard assessment) is. Echter de recente regelgevingskaders van de EU voor hormoonverstorende stoffen als ZZS, maken een revaluatie van deze bestrijdingsmiddelen door EFSA noodzakelijk om de mogelijke implicaties voor de risicobeoordeling (risk assessment) alsnog vast te stellen. Een dergelijke hernieuwde EATS risicobeoordeling vindt momenteel voornamelijk plaats voor nieuwe of verlengingsaanvragen voor bestrijdingsmiddelen.

- **Ook hormoonverstorende processen kunnen leiden tot nadelige effecten op de hersenontwikkeling en functies**
- **Dit kan veroorzaakt worden door interacties met schildklier- en geslachtshormonen**
- **Stoffen met dergelijke interactie worden in de EU gerekend tot zeer zorgwekkende stoffen**
- **Een deel van de bestrijdingsmiddelen van Sevenum voldoet mogelijk aan deze criteria, een van de middelen is inmiddels verboden**
- **Deze voor de hersenontwikkeling relevante hormonale interacties zijn door regelgevende instanties nog niet of minimaal meegenomen in de risicobeoordeling.**

⁶⁴ Gupta P, Verma SK. Impacts of herbicide pendimethalin on sex steroid level, plasma vitellogenin concentration and aromatase activity in teleost *Clarias batrachus* (Linnaeus). *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2020 Apr 1;75:103324.

⁶⁵ European Food Safety Authority (EFSA). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pendimethalin. *EFSA Journal*. 2016 Mar;14(3):4420.

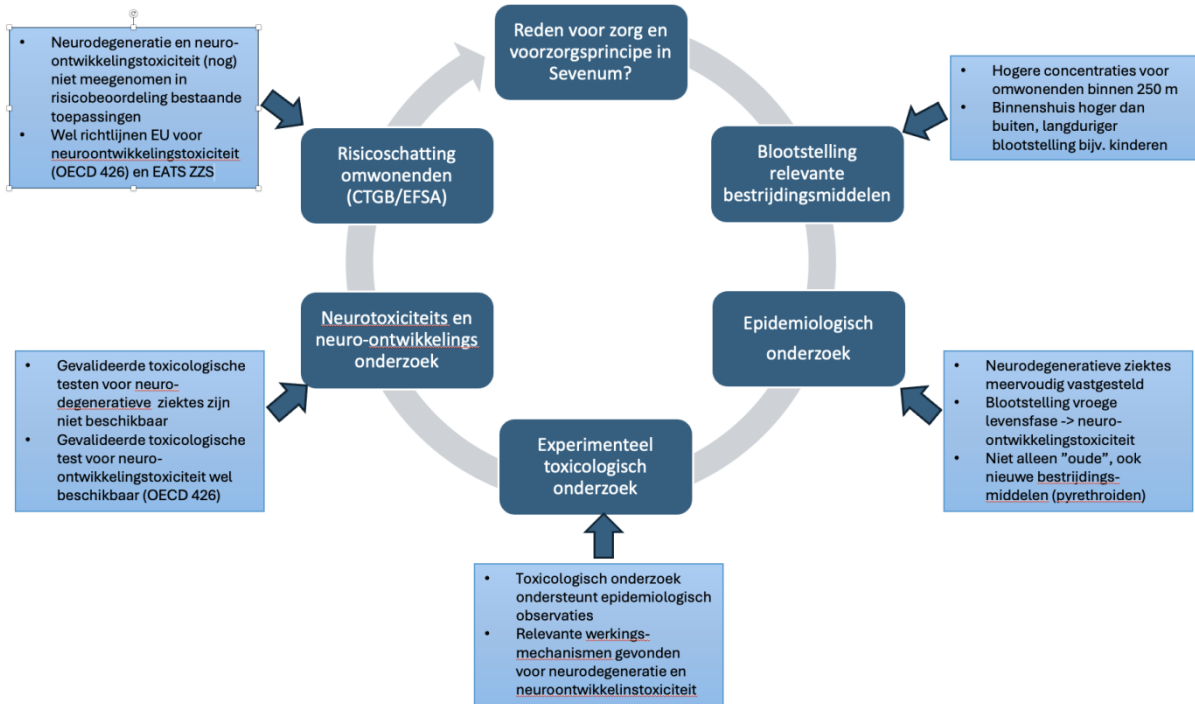
⁶⁶ Zie mededeling EU: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2024/1217/oj

⁶⁷ European Food Safety Authority (EFSA), Álvarez F, Arena M, Auteri D, Batista Leite S, Binaglia M, Castoldi AF, Chiusolo A, Cioca AA, Colagiorgi A, Colas M. Updated peer review of the pesticide risk assessment of the active substance mepanipyrim. *EFSA Journal*. 2023 Aug;21(8):e08196.

Algemene conclusies

- Er zijn terecht zorgen over de gezondheidseffecten van bestrijdingsmiddelen voor omwonenden van landbouwgebieden binnen een straal van 250 meter.
- In de huizen van omwonenden worden in Nederland en daarbuiten hogere concentraties gevonden dan in het buitenmilieu.
- Voor het bepalen van neurodegeneratieve effecten ontbreken relevante toxicologische testen voor de toelating op dit moment in het geheel en dit bewezen effect wordt niet meegenomen in de risicobeoordeling en onderkend door de CTGB en EFSA.
- Blootstelling van kinderen en zwangere vrouwen zijn de primaire groep waar toxicologisch gezien de eerste zorg ligt.
- Internationaal zijn voldoende studies uitgevoerd die neuro-ontwikkelingstoxiciteit bij kinderen van omwonenden bij landbouwgebieden hebben aangetoond.
- Bestrijdingsmiddelen zoals organofosfaten, (dithio)carbamaten en pyrethroiden, kunnen een aanzienlijke invloed hebben op de ontwikkeling van hersenfuncties en cognitieve effecten bij kinderen.
- Deze middelen zijn deels van de markt gehaald, maar pyrethroiden worden ook tegenwoordig nog gebruikt.
- Agrariërs die met pyrethroiden werkten, daarvan hebben de kinderen meer kans hebben op neurocognitieve en neuromotorische problemen (zoals focus, werksnelheid en coördinatie).
- Een overzichtsonderzoek van epidemiologische studies vond een verband tussen hersenzenuwschade, verbaal begrip en werkprestatie scores bij kinderen na blootstelling aan pyrethroiden.
- EFSA heeft gevraagd om meer neuro-ontwikkelingstoxicologische studies met neonicotinoiden bij kinderen.
- Nadere evaluatie naar neuro-ontwikkelingstoxiciteit en gedragseffecten zijn in deze evaluatie uitgevoerd voor:
 - Sumi alpha, Sumicidin Super (actieve ingrediënt esfenvalerate, pyrethroïde insecticide),
 - Karate Zeon (actieve ingrediënt lambda-cyhalothrin, pyrethroïde insecticide),
 - Gazelle, Afinto, Antilop (actieve ingrediënt acetamiprid, een neonicotinoïde insecticide)
 - Stomp (actieve ingrediënt pendimethalin, dinitroaniline herbicide)
- Voor esfenvaleraat, lambda-cyhalothrin, acetamiprid en pendimethaline werden werkingsmechanismen gevonden die zowel neurodegeneratieve als neuro-ontwikkelings- en cognitieve effecten kunnen veroorzaken.
- Bij gebruikte bestrijdingsmiddelen in Sevenum moet voor neuro-ontwikkelingstoxiciteit eveneens rekening worden gehouden met de rol van endocriene hormoon gerelateerde processen.
- Effecten op de schildklier- en geslachtshormonen kunnen in de vroege levensfase effecten op de hersenontwikkeling en gedrag hebben.
- Genoemde endocriene effecten zijn o.a. gevonden voor acetamiprid, pendimethaline en mepanipyrim. De EFSA heeft de toelating van deze laatste stof inmiddels ingetrokken.
- Een breed scala aan gebruikte bestrijdingsmiddelen in Sevenum zou een risico kunnen zijn voor de omwonenden en hun kinderen, maar een adequate risicobeoordeling voor neurodegeneratieve ziekten, neuro-ontwikkelingstoxiciteit en EATS-interacties voor deze groep ontbreekt.
- Deze ontbrekende risicobeoordelingen voor de laatstgenoemde eigenschappen is door de toelatingsinstanties zoals EFSA en CTGB tot op heden niet gebeurd, terwijl experimenteel hiervoor de juiste tests wel beschikbaar zijn.
- Samenvattend geeft bovenstaande evaluatie naar mijn deskundige mening voldoende aanleiding om voor de betreffende bestrijdingsmiddelen een bespuitingsstop voor de omwonenden van deze akker te vragen. Ik onderschrijf nog steeds mijn eerdere conclusie dat toepassing van het voorzorgsprincipe op grond van de huidige stand van de wetenschap alleszins verantwoord en noodzakelijk is, en dat daarbij met name de blootstelling van zwangere vrouwen en kinderen de hoogste prioriteit moet krijgen.

Beknopte grafische samenvatting van de reden tot voorzorg voor de bewoners rond de akker in Sevenum



Datum: 7 september 2024

Martin van den Berg

Appendix 1.

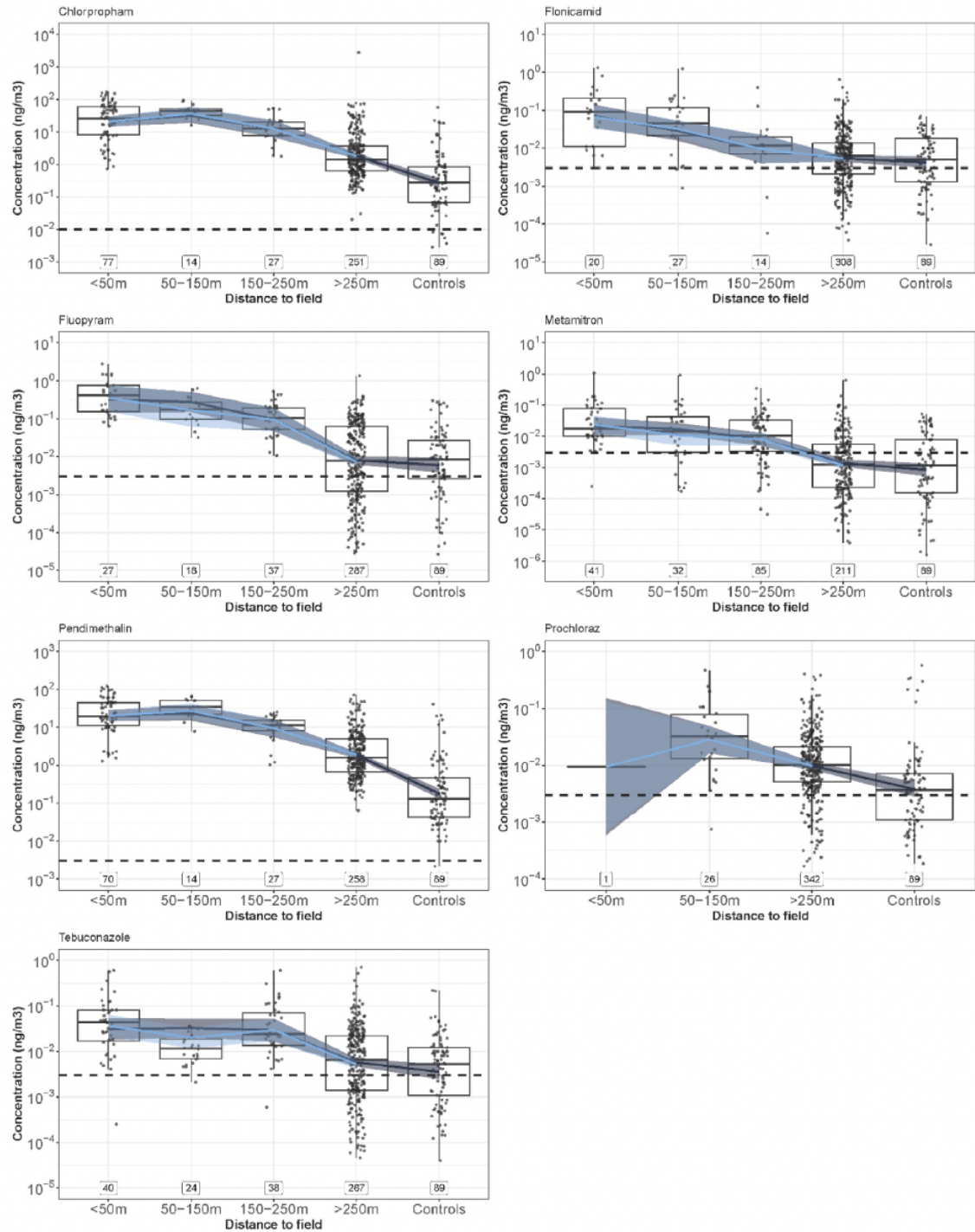


Fig. 2. Concentration of CUPs vs distance from home to applying field. Grouped by categories: <50 m – less than 50 m from applying field; 50-150 m – within 50-150 m from applying field; 150-250 m – within 150-250 m from applying field; >250 m – more than 250 m from applying field but still in the vicinity; Controls – more than 500 m from any field.

Appendix 2.

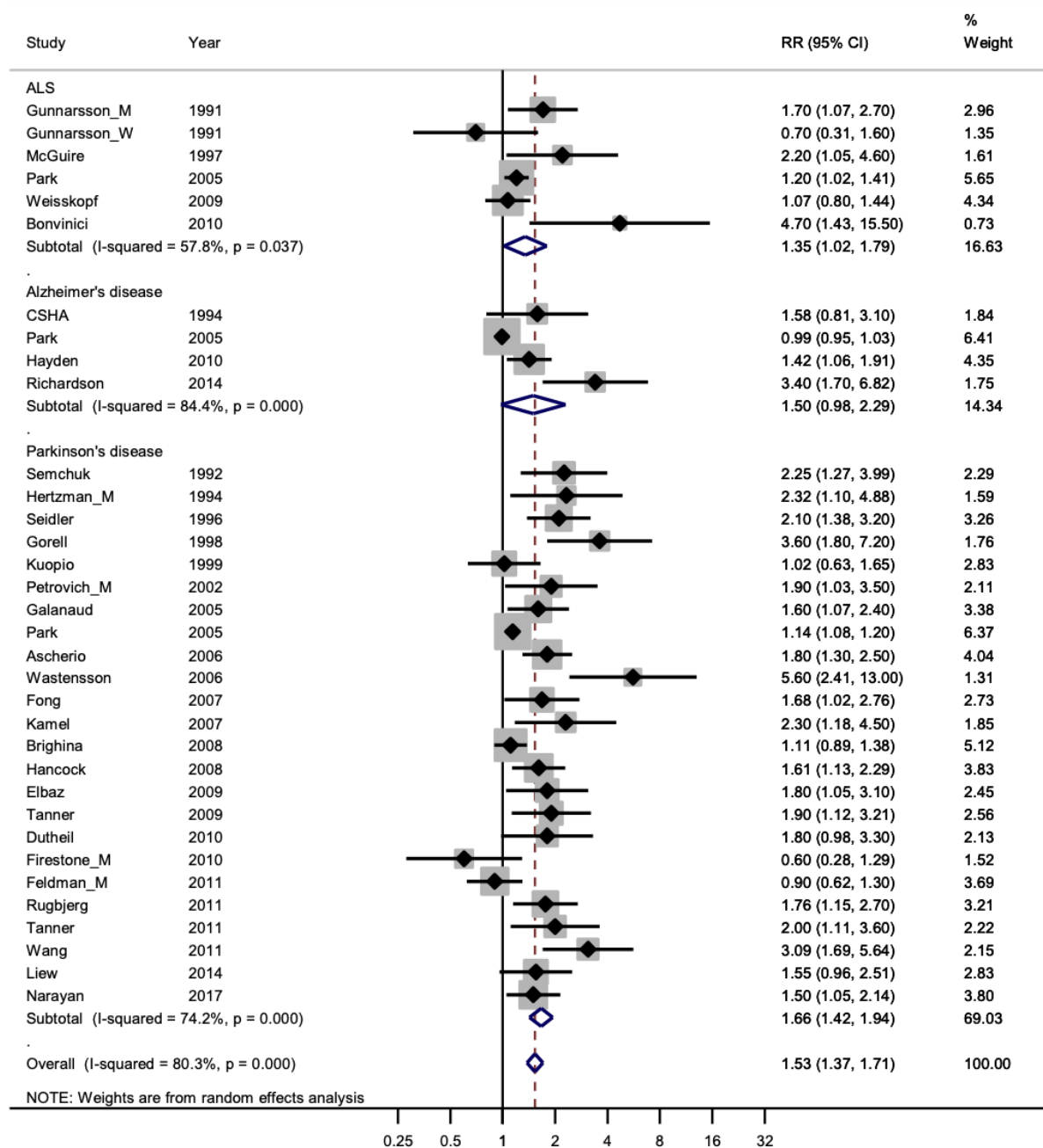


Figure 5. Forest plot for studies assessing the association between amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease and occupational exposure to pesticides. Results for men only are indicated by M, for women by W; otherwise the results concern both sexes. Random effect models were used, with stratification by diagnosis. Heterogeneity was tested by the I^2 statistic (I-squared), with $p < 0.05$ indicating rejection of homogeneity. CI = confidence interval; RR = relative risk.