

# Parkinson, pesticiden en een stapel literatuur

Een werkgroep met leden uit de patiëntenkamer van de Parkinson Adviesraad en patiëntonderzoekers van de Parkinson Vereniging, heeft zich gebogen over wetenschappelijke literatuur betreffende bestrijdingsmiddelen en parkinson.

Met de stapel literatuur die zij tot nu toe hebben doorgenomen, trekken zij de volgende conclusies:

## I. BLOOTSTELLING AAN PESTICIDEN VERHOOGT DE KANS DAT IEMAND PARKINSON KRIJGT

It seems safe to conclude that occupational exposure to pesticides brings about at least 50% increased risk for contracting a neurodegenerative disease | [Gunnarsson, 2019](#)

Wordt u dagelijks blootgesteld aan pesticiden? Dan betekent dat nog niet dat u de ziekte van Parkinson gaat krijgen. Parkinson is een complexe ziekte die zich in de loop van jaren ontwikkelt en de ziekte manifesteert zich door een interactie van genetische en omgevingsfactoren. Sommige mensen zijn kwetsbaarder voor blootstelling aan pesticiden dan anderen.

Wel is het boven elke wetenschappelijke twijfel verheven dat we – door het gebruik van pesticiden – de kans **vergroten** dat mensen een neurodegeneratieve ziekte zoals parkinson krijgen. Uit een review naar studies over mensen die beroepsmatig (lees langdurig en in relatief hoge concentraties) worden blootgesteld aan pesticiden blijkt dat die hogere kans minimaal 50% is ([Gunnarsson, 2019](#)).

[Nayaran \(2017\)](#) trekt soortgelijke conclusies en laten zien hoe het daadwerkelijke risico afhangt van de duur, nabijheid en intensiteit van blootstelling en van het gebruikte pesticide/pesticidemengsel. Een saillant detail uit deze studie was dat zij die persoonlijke beschermingsmiddelen hadden gebruikt, juist een grotere kans hadden om parkinson te krijgen. De auteurs denken dat dit komt omdat zij zich waarschijnlijk in een situatie van hogere blootstelling bevonden (anders doe je geen beschermende kleding aan) en/of omdat de persoonlijke bescherming faalde.

### Bronnen:

Gunnarsson, L-G., Bodin, L. (2019). Occupational Exposures and Neurodegenerative Diseases—A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 16(3), 337 <https://doi.org/10.3390/ijerph16030337> (Open Access)

Narayan, S., Liew, Z., Bronstein J.M., Ritz, B. (2017). Occupational pesticide use and Parkinson's disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study. *Environ Int.* 2017 Oct;107 266-273. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.04.010> (Te bekijken via <https://europepmc.org/articles/pmc5629094>)

## II. ALS JE BLOOTGESTELD BENT AAN PESTICIDEN, KRIJG JE GEMIDDELD EERDER PARKINSON

Exposure to pesticides and toxic metals were both associated with an earlier onset of PD, an effect that was greater with higher levels of exposure, both in terms of frequency and proximity | [Gamache, 2019](#)

Diverse studies tonen aan dat mensen gemiddeld jonger parkinson krijgen als ze zijn blootgesteld aan pesticiden. En dat effect wordt groter naarmate mensen meer zijn blootgesteld (langer en/of in hogere doses):

- In een studie van [Ratner \(2014\)](#) werden 58 inwoners van Boston met de ziekte van Parkinson geselecteerd. Om effecten van genetische risicofactoren, die ook de leeftijd waarop parkinson begint kunnen bespoedigen, te minimaliseren werden alleen personen met parkinson geselecteerd zonder de ziekte van Parkinson in de familie. Dit worden ook wel mensen met idiopathische parkinson genoemd. Het woord idiopathisch is afkomstig van het Griekse woord ἴδιος (idios) wat 'zelf' betekent en van πάθος (pathos), Grieks voor 'aandoening', 'pijn' of 'emotie'. Idiopathisch kan worden vertaald als 'zelfziekte', wat zoveel betekent als dat je een ziekte hebt 'zonder bekende oorzaak'.

De 58 werden geïnterviewd via een gestructureerde vragenlijst. De groep die chronisch aan pesticiden was blootgesteld (n=36) had gemiddeld met 53 jaar parkinson gekregen en de niet blootgestelde groep (n=22) kreeg gemiddeld

parkinson op zijn/haar 60e. De variatie tussen individuen was echter erg groot en de totale bestudeerde groep klein.

- In 2019 vond een soortgelijke studie plaats met 290 Canadezen met idiopathische parkinson. Zij werden bevraagd op hun beroepsmatige blootstelling aan pesticiden. Zij kregen gemiddeld vijf jaar eerder parkinson dan mensen die niet waren blootgesteld ([Gamache, 2019](#)).

#### **Bronnen:**

Gamache, P., Haj Salem, I., Roux-Dubois, N., Le Bouthillier, J., Gan-Or, Z., & Dupré, N. (2019). Exposure to Pesticides and Welding Hastens the Age-at-Onset of Parkinson's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 46 (6), 711-716. <https://doi.org/10.1017/cjn.2019.248> (Closed Access)

Ratner, M.H, Farb, D.H, Ozer, J., Feldman, R.G., Durso, R. (2014). Younger age at onset of sporadic Parkinson's disease among subjects occupationally exposed to metals and pesticides. *Interdiscip. Toxicol.* 7:123-133. <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0017> (Open Access)

### **III. DE TWEE MEEST GEBRUIKTE PESTICIDEN IN NEDERLAND HEBBEN NEUROTOXISCHE EFFECTEN**

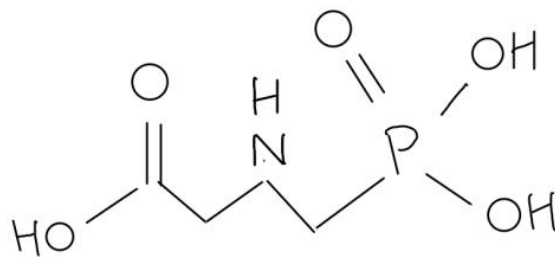
In reviews die kijken naar de relatie tussen blootstelling aan pesticiden en het voorkomen van parkinson, wordt ook verwezen naar middelen die inmiddels zijn verboden. Maar dan nog moeten we er alert op zijn dat de effecten van blootstelling nog na-ijlen. Mensen die **nu** parkinson hebben of krijgen, zijn in het **verleden** mogelijk blootgesteld.

Om te kijken hoe het staat met de neurotoxiciteit van middelen die nog wel in de handel zijn, heeft de werkgroep de wetenschappelijke literatuur voor glyfosaat en mancozeb bekeken. Volgens het CBS waren deze twee pesticiden namelijk [de koplopers in Nederland in 2016](#) (recentere data zijn er nog niet). Mancozeb werd gebruikt op 168000 ha landbouwgrond en glyfosaat op 156000 ha.

Een greep uit de studies die een relatie vonden tussen blootstelling aan glyfosaat of mancozeb en (neuro)toxiciteit staat hieronder weergegeven:

## GLYFOSAAT

### WERKING VAN GLYFOSAAT



*De molecuulstructuur van glyfosaat*

Glyfosaat (N-fosfonomethylglycine) is een klein molecuul dat voornamelijk als herbicide – onkruidverdelger – werkt door het enzym 5-enolpyruvylshikimate-3-fosfaatsynthase (EPSPS) te remmen, een belangrijke component van de zogeheten Shikimate-route. De Shikimate-route is een zevenstaps metabolische route die wordt gebruikt door bacteriën, archaea, schimmels, algen, sommige protozoën en planten voor de biosynthese van folaten en aromatische aminozuren zoals fenylalanine, tyrosine en tryptofaan.

Folaat is een algemene benaming voor een groep verbindingen met eenzelfde werking als foliumzuur (vitamine B11). En aromatische aminozuren zijn belangrijke uitgangsstoffen voor de aanmaak van hormonen en neurotransmitters. Een tekort aan tyrosine veroorzaakt bijvoorbeeld een tekort aan dopamine en noradrenaline.

Remming van de Shikimate-route blokkeert de aanmaak van folaten en aromatische aminozuren in planten, wat resulteert in de dood van 'het onkruid'. Deze effecten heeft

het pesticide vanzelfsprekend niet alleen op 'het onkruid' waar het voor bedoeld is. Sterker nog, om ervoor te zorgen dat de plant die *wel* moet groeien op de akkers geen last heeft van het herbicide, zijn er genetische gemodificeerde zaden gemaakt. Deze glyfosaat resistente zaden (geproduceerd door dezelfde fabrikant als die van glyfosaat zelf) hebben ervoor gezorgd dat glyfosaat een van de meest gebruikte herbiciden op de wereld is.

Glyfosaat heeft een aminozuurachtige structuur en is in staat via zogeheten aminozuurtransporters de bloed-hersenbarrière te slechten.

## AANWIJZINGEN VOOR NEUROTOXICITEIT

The neurochemical effects observed in the present study are an important public health concern. Although we have no data on humans, glyphosate could exert its neurotoxicity, notably on monoamine systems, by inducing DNA damage, neuronal inflammation and oxidative stress mechanisms .... Our results support the hazard of glyphosate herbicide and show the importance of minimizing its herbicide use | [Martinez, 2018](#)

Glyfosaat wordt in verband gebracht met neurotoxiciteit, gedragsverandering, transgenerationale toxicologie en aantasting van het microbioom (darmbewoners) van diverse organismen. Daarnaast zijn er in de mens gevallen bekend van acuut parkinsonisme. Hieronder een greep uit de wetenschappelijke literatuur:

### SCHADE AAN NEURONEN (C. ELEGANS)

While a large body of work involving pesticide exposure has focused on dopaminergic neurons, greater recognition of the role of other neurotransmitters has become the focus of more recent studies | [Negga, 2012](#)

C. Elegans is een wormpje [dat genetisch zeer op de mens lijkt](#). Het wormpje wordt veel gebruikt als modelorganisme voor onderzoek van ziektemechanismen, waaronder neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson. Blootstelling aan een commerciële formulering van glyfosaat leidde tot de degeneratie van de GABA-neuronen van het wormpje. GABA – een afkorting voor gamma-

aminoboterzuur – is een zogeheten neurotransmitter. Een neurotransmitter is een signaalstof die zenuwimpulsen overdraagt tussen zenuwcellen (Negga, 2012).

Daarnaast laten de auteurs zien dat acute blootstelling aan glyfosaat weliswaar niet leidt tot het afsterven van dopamine-neuronen, maar chronische blootstelling wel. De onderzoekers concluderen dat er bij neurotoxiciteitsstudies niet alleen naar dopaminerge neuron gekeken zou moeten worden maar ook naar andere typen neuron. Verder denken de auteurs dat C. Elegans een geschikt wormpje is om de neurotoxiciteit van (toekomstige) pesticiden te bestuderen.

De reden voor de geobserveerde neurodegeneratie wordt toegeschreven aan een verminderde werking van de mitochondriën en verhoogde oxidatieve stress (Bailey, 2018), beiden meestal in een adem genoemd als mogelijke mechanismen waarlangs de ziekte van Parkinson tot stand komt.

#### **Bronnen:**

Negga, R., Stuart, J.A., Machen, M.L., Salva, J., Lizek, A.J., Richardson, S.J. et al (2012). Exposure to glyphosate- and/or Mn/Zn-ethylenebis-dithiocarbamate-containing pesticides leads to degeneration of gamma-aminobutyric acid and dopamine neurons in Caenorhabditis elegans. Neurotox Res 21:281–290. <https://doi.org/10.1007/s12640-011-9274-7> (Te bekijken via <http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC3288661&blobtype=pdf>)

Bailey, D.C., Todt, C.E., Burchfield, S.L., Pressley, A.S., Denney, R.D., Snapp, I.B. (2018). Chronic exposure to a glyphosate-containing pesticide leads to mitochondrial dysfunction and increased reactive oxygen species production in Caenorhabditis elegans. Environ Toxicol Pharmacol 57:46–52. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.11.005> (Open Access)

#### **PASSIEF GEDRAG (zebravis)**

Niet alleen C. Elegans, maar ook de zebravis [wordt veel gebruikt](#) als proefdier. De zebravis komt genetisch voor 70 procent met de mens overeen en is makkelijk te kweken.

Glyfosaat blijkt het gedrag van zebravissen te beïnvloeden. Het tast hun geheugen aan en ze worden passiever. De larven van zebravissen verminderen hun 'verkennd gedrag' bij concentraties van glyfosaat die op dit moment toegestaan zijn in oppervlaktewater. De larven gaan er dus minder op uit en dat maakt ze mogelijk kwetsbaar als prooi. De onderzoekers testten niet alleen glyfosaat als enkele stof maar deden ook tests met het herbicide 'Roundup'. Dit herbicide bevat naast glyfosaat een aantal onbekende hulpstoffen die kunnen leiden tot een zogeheten samengestelde toxiciteit. Zowel glyfosaat als 'Roundup' hadden gelijksoortige effecten.

**Bron:**

Bridi, D., Altenhofen, S., Gonzalez, J.B., Reolon, G.K., Bonan, C.D. (2017). Glyphosate and Roundup((R)) alter morphology and behavior in zebrafish. *Toxicology* 392:32–39. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.10.007> (Open Access)

**VERMINDERD NEUROTRANSMITTERGEHALTE (RATTEN)**

Orale blootstelling aan glyfosaat leidt bij ratten op een dosisafhankelijke manier tot veranderingen in hun centrale zenuwstelsel (CNS). Een hogere blootstelling leidt tot lagere niveaus van de neurotransmitters dopamine, noradrenaline en serotonine. De auteurs stellen dat dit bewijst dat glyfosaat door de bloed-hersenbarrière de hersenen binnen kan komen, zich daar ophoopt en vervolgens haar neurotoxische effect uitoefent.

**Bron:**

Martínez, M.-A., Ares, I., Rodríguez, J.-L., Martínez, M., Martínez-Larrañaga, M.-R., & Anadón, A. (2018). Neurotransmitter changes in rat brain regions following glyphosate exposure. *Environmental Research*, 161, 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.10.051> (Closed Access)

**VERANDERD GLUTAMAATMETABOLISME (RATTEN)**

It has been exhaustively demonstrated that the developing brain is more susceptible to the neurotoxic effects of pesticides than the adult brain | [Cattani, 2017](#)

Blootstelling van moederrat aan glyfosaat leidde tot een toxische ophoping van calciumionen in de hippocampus van haar rattenkinderen wat o.a. leidt tot depressief gedrag en celdood ([Cattani, 2017](#)).

Volgens de onderzoekers komt de toxiciteit bij het nageslacht tot stand via een overactivatie van het glutamaatmetabolisme. Glutamaat is een van de 7 neurotransmitters in onze hersenen en heeft een stimulerende werking op neuronen. Blootstelling aan glyfosaat leidt tot een overmaat aan glutamaat tussen de glutamaatneuronen in en – als gevolg daarvan – ook tot een overmatige activatie van de NMDA-glutamaat receptor (N-methyl Dextro Aspartic Acid Receptor). Verder tonen de onderzoekers aan dat glyfosaat zelf ook op de NMDA-receptor past wat de overactivatie nog eens versterkt. Bij overactivatie van de NDMA-receptor stroomt er overmatig veel Ca<sup>2+</sup> de cellen in. Dat leidt op haar beurt weer tot oxidatieve stress. Ook toonden de onderzoekers aan dat de hoeveelheid glutathion (GSH) – een antioxidant – in de hersenen van ratten verminderde. Verhoogde oxidatieve stress en een verminderd vermogen hier wat aan te doen leidt uiteindelijk tot celdood.

Onderzoek naar glutamerge neurotransmissie in onze basale kernen onthult een complex en onderling verbonden netwerk met heen-en-weer-gepraat tussen glutamerge en dopaminerge systemen. Een tekort aan dopaminerge neuronen kan leiden tot overstimulatie van het glutamerge systeem wat op haar beurt weer tot allerlei parkinsonsymptomen kan leiden ([Jenner, 2019](#))

#### **Bronnen:**

Cattani, D., Cesconetto, P.A., Tavares, M.K., Parisotto, E.B., De Oliveira, P.A., Rieg, C.E.H. et al. (2017). Developmental exposure to glyphosate-based herbicide and depressive-like behavior in adult offspring: implication of glutamate excitotoxicity and oxidative stress. *Toxicology* 387:67–80. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.06.001> (Open Access)

Jenner, P., Caccia, C. (2019). The Role of Glutamate in the Healthy Brain and in the Pathophysiology of Parkinson's Disease. *European Neurological Review*. 14(Suppl. 2):2–12. (Te bekijken via <https://pdfs.semanticscholar.org/3d84/816ab476ef6243f9f95ab69a27797c58cfc0.pdf>)

#### **AANGETAST MICROBIOOM (RATTEN, MUIZEN, BIJEN)**



There is increasing evidence of the association between microbiome dysfunction and CNS-related co-morbidities, such as anxiety, depression, autism spectrum disorders, Alzheimer's disease and PD | [Santos, 2019](#)

Een van de veel voorkomende prodromale symptomen van de ziekte van Parkinson zijn problemen in het maag-darm kanaal. προδρομή (prodrome) betekent 'vooruit rennen' in het Grieks. De prodromale symptomen rennen voor de troepen uit en tonen een mogelijke toekomst.

Er wordt zelfs gesuggereerd dat een subtype van de ziekte van Parkinson in de darmen begint ([Borghammer, 2019](#)) en diverse studies tonen aan dat mensen met de ziekte van Parkinson een andere samenstelling van darmbacteriën hebben dan hun gezonde medemens (e.g. [Boertien, 2019](#)). Deze veranderde samenstelling van het darmmicrobioom leidt bij mensen met de ziekte van Parkinson tot een afname van de biosynthese van aromatische aminozuren zoals fenylalanine, tyrosine en tryptofaan ([Pietrucci, 2019](#)).

Zijn er studies die glyfosaat in verband brengen met veranderingen in het darmmicrobioom? Een aantal hits:

- Glyfosaat verandert de darmflora van bijen en verhoogt de vatbaarheid voor infecties en bijensterfte ([Motta, 2018](#)). De onderzoekers toonden aan dat het gen dat voor EPSPS codeert, het enzym dat het doelwit is van glyfosaat, in de meeste onderzochte bijen aanwezig was in twee varianten. Bijen met 'variant I' bleken na blootstelling veel gevoeliger te zijn voor ziekteverwekkers.
- Blootstelling aan glyfosaat en 'Roundup' van moederrat – in concentraties die nu als 'veilig' gelden – leidt tot een veranderend darmmicrobioom bij jonge ratten ([Mao, 2018](#)). Deze effecten werden niet gevonden bij de moederrat zelf. De onderzoekers wijzen erop dat dit aantoont dat we extra voorzichtig moeten zijn met blootstelling van zwangere vrouwen, kinderen en jongeren. De effecten van glyfosaat en 'Roundup' waren trouwens verschillend. Beiden leidden tot een veranderd darmmicrobioom, maar wel met een andere samenstelling. De auteurs concluderen dan ook dat het niet alleen belangrijk is om de individuele effecten van glyfosaat te begrijpen, maar om ook te kijken naar de impact van gemengde formuleringen.

- Uit een onderzoek naar de effecten van glyfosaat op verschillende potentiële ziekteverwekkers en nuttige bacteriën die in de maag van pluimvee voorkomen ([Shehata, 2012](#)), blijkt dat ziekteverwekkende bacteriën zoals Salmonella en Clostridium resistent zijn tegen glyfosaat. Nuttige bacteriën zoals enterokokken, lactobacillus en bifidobacteriën blijken juist gevoelig voor aantasting door het herbicide. Volgens de onderzoekers kan een vermindering van nuttige bacteriën in het maagdarmkanaal door inname van glyfosaat pluimvee kwetsbaar maken voor infecties.
- In een studie naar blootstelling aan glyfosaat in muizen, observeerden de onderzoekers een toename van angstig en depressief gedrag. Tegelijkertijd zagen ze een verandering in de samenstelling van darmbacteriën optreden en de auteurs beschrijven hoe het geobserveerde gedrag mede door de afname van de hoeveelheid bacteroides, firmucutes en lactobacilli op gang kan zijn gebracht ([Aitbali, 2018](#)).

#### **Bronnen:**

Aitbali, Y., Ba-M'hamed, S., Elhidar, N., Nafis, A., Soraa, N., & Bennis, M. (2018).

Glyphosate based- herbicide exposure affects gut microbiota, anxiety and depression-like behaviors in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 67, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.04.002> (Closed Access)

Boertien, J.M., Pereira, P.A., Velma. A., Scheperjans, F. (2019). Increasing Comparability and Utility of Gut Microbiome Studies in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 9, no. s2, pp. S297-S312, 2019. <https://doi.org/10.3233/JPD-191711> (Open Access)

Borghammer, P., Van den Berg, N. (2019). Brain-First versus Gut-First. *Parkinson's Disease: A Hypothesis*. *Journal of Parkinson's Disease*. vol. 9, no. s2, pp. S281-S295, 2019. <https://doi.org/10.3233/JPD-191721> (Open Access)

Mao, Q., Manservisi, F., Panzacchi, S., Mandrioli, D., Menghetti, I., Vornoli, A., ... Hu, J. (2018). The Ramazzini Institute 13-week pilot study on glyphosate and Roundup administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on the

microbiome. Environmental health : a global access science source, 17(1),  
50. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0394-x> (Open Access)

Motta, E., Rayman, K., Moran, N.A. (2018). Glyphosate perturbs the gut microbiota of honey bees. PNAS.15 (41) 10305-10310. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803880115> (Open Access)

Piettruci,D., e.a. (2019). Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson's patients. Parkinsonism & Related Disorders, Volume 65, 124 – 130. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.06.003> (Closed Access)

Santos, S. F., de Oliveira, H. L., Yamada, E. S., Neves, B. C., & Pereira, A., Jr (2019). The Gut and Parkinson's Disease-A Bidirectional Pathway. Frontiers in neurology, 10, 574. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00574> (Open Access)

Shesheta, A.A., Schrödl, W., Aldin, A.A., Hafez, H.M., Krüger, M.(2012). The effect of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro. Curr Microbiol 66: 350-358. <https://doi.org/10.1007/s00284-012-0277-2>. Te bekijken via <http://www.nvly.nl/downloads/2012-Krueger,%20M-glyphosate%20effects.pdf>

## TRANSGENERATIONELE EFFECTEN (RATTEN)

Generational toxicology needs to be incorporated into the risk assessment of glyphosate and all other potential toxicants. The ability of glyphosate and other environmental toxicants to impact our future generations needs to be considered, and is potentially as important as the direct exposure toxicology done today for risk assessment | [Kubsad 2019](#)

Voorouderlijke blootstellingen kunnen het begin van ziekte in volgende generaties bevorderen. In een studie in ratten is aangetoond dat glyfosaat een dergelijk transgeneratieel effect tentoonstelt. De klein- en achterkleinkinderen (die zelf nooit waren blootgesteld) vertoonden opvallende effecten zoals obesitas, diverse soorten kanker en vroeggeboortes.

**Bron:**

Kubsad, D. et al. Assessment of Glyphosate Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Pathologies and Sperm Epimutations: Generational Toxicology. Scientific Reports, volume 9, Article number: 6372 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42860-0> (Open Access)

**CASE STUDIES (MENS)**

In de wetenschappelijke literatuur wordt melding gemaakt van een aantal case studies waarin blootstelling aan glyfosaat gelinkt wordt aan parkinson(isme):

- **Parkinsonisme**

[Barbosa \(2001\)](#) meldt het geval van een 54-jarige man die zichzelf per ongeluk met glyfosaat besproeit en die een maand later parkinsonisme heeft ontwikkeld. Een jaar later vertoont deze patiënt een langzaam rustende tremor in de linkerhand en arm, vergezeld van een beperking van zijn kortetermijngeheugen.

- **Parkinsonisme**

[Wang \(2011\)](#) rapporteert een geval van parkinsonisme na chronische blootstelling aan glyfosaat in een eerder gezonde 44-jarige vrouw die 3 jaar in een chemische fabriek werkte op de afdeling waar glyfosaat werd geproduceerd. Ze vertoonde rigiditeit, traagheid en rusttremor in de ledematen, zonder aantasting van het kortetermijngeheugen.

- **Reversibel parkinsonisme**

[Zheng \(2018\)](#) beschrijft een case study van reversibel parkinsonisme na de acute blootstelling aan glyfosaat. Een voorheen gezonde 58-jarige vrouw komt met hoofdpijn naar het ziekenhuis en ontwikkelt in de komende dagen traagheid, trillen en moeite met lopen. Vijftien dagen later heeft ze een maskergezicht, bradykinesie, het tandradfenomeen, een duidelijk gebogen houding, verminderde armzwaai en een rusttremor in alle ledematen. Ze had een week lang meer dan 3 uur per dag glyfosaat gesproeid zonder beschermende uitrusting te gebruiken. Nadat ze werd behandeld met ATP, pralidoxime jodide en scopolamine hydrobromide verdwenen haar hoofdpijn en parkinsonisme.

- **Parkinsonisme**

Een man die zelfmoord wilde plegen door 200 ml glyfosaat te drinken, op de

leeftijd van 34, ontwikkelt vier jaar later parkinsonisme (Eriguchi, 2019). Hij slikte het glyfosaat in en na 10 minuten braakte hij het weer uit. Zijn maag werd leeggepompt in het ziekenhuis en hij kreeg geactiveerde koolstof toegediend. Vier jaar later had hij rechtszijdige parkinsonsymptomen ontwikkeld die goed reageerden op de toediening van levodopa.

#### **Bronnen:**

Barbosa, E.R., Leiras da Costa, M.D, Bacheschi, L.A, Scaff, M., Leite, C.C. (2001).

Parkinsonism after glycine-derivate exposure. *Mov Disord* 16: 565-

568. <https://doi.org/10.1002/mds.1105> (Closed Access)

Eriguchi, M., Iida, K., Ikeda, S., Osoegawa, M., Nishioka, K., Hattori, N., ... Hara, H. (2019).

Parkinsonism Relating to Intoxication with Glyphosate. *Internal medicine (Tokyo,*

*Japan)*, 58(13), 1935–1938. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2028-18>

Wang, G., Fan, X.N., Tan, Y.Y., Cheng, Q., Chen, S.D., 2011. Parkinsonism after chronic

occupational exposure to glyphosate. *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 486–

487. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.02.003> (Closed Access)

Zheng, Q., Yin, J., Zhu, L., Jiao, L., & Xu, Z. (2018). Reversible Parkinsonism induced by

acute exposure glyphosate. *Parkinsonism & Related Disorders*, 50,

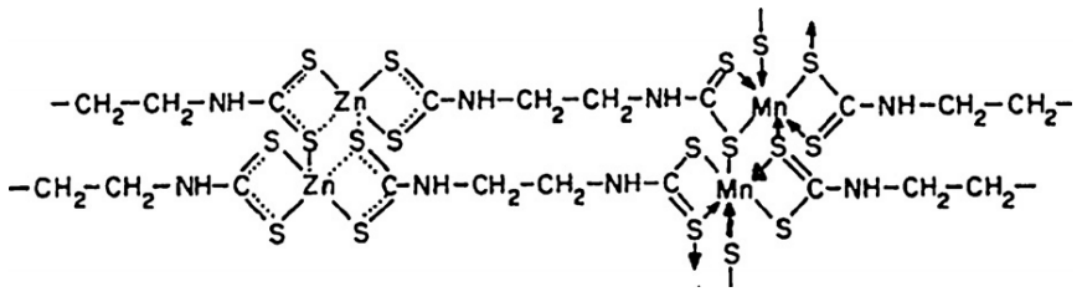
121. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.01.021> (Closed Access)

# MANCOZEB

## WERKING VAN MANCOZEB

Mancozeb is a non-systemic contact fungicide with protective multi-side activity, effective on the germination of spores. It acts by blocking the pathogenic fungal metabolism at the cellular level, at several stages of the physiologically important Citrate cycle, known as the main pathway of the Acetyl coenzyme-A metabolism, and strongly linked to the cellular energy metabolism and the amino-acid synthesis | [Commission Directive 2005/72/EC](#)

*N. Giroud et al. / Journal of Hazardous Materials 184 (2010) 6–15*



**Fig. 2.** Chemical structure of Mancozeb proposed by Wang.

*De voorgestelde molecuulstructuur van mancozeb  $(\text{C}_4\text{H}_6\text{MnN}_2\text{S}_4)_x(\text{Zn})_y$ , een polymeercomplex van 'maneb eenheden' (Maneb is [reeds verboden in de EU](#))*

Mancozeb (MZ) is een organometaal fungicide (schimmelbestrijder) welke voornamelijk op groenten en fruit wordt gebruikt. MZ behoort tot de zogeheten dithiocarbamaten (DTCs). Het is een polymeercomplex van ethylenebisdithiocarbamate met mangaan en zink.

Mancozeb is in de EU toegelaten op 1 juli 2006 ([Commission Directive 2005/72/EC](#)). Volgens het bijbehorende document grijpt mancozeb in op de citroenzuurcyclus van de schimmels die bestreden worden en zorgt blootstelling ervoor dat de sporen van schimmels niet ontkiemen. De schimmels kunnen zich dus niet voortplanten. De citroenzuurcyclus waar mancozeb op ingrijpt komt niet alleen in schimmels voor. Het komt in alle levende organismen voor en is van belang voor de energiehuishouding.

Daarnaast is onderzocht [hoe MZ de activiteit van bepaalde eiwitten en enzymen remt](#).

De interactie van MZ met enzymen wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de hoge affiniteit van het complex voor de SH-groepen op enzymen. MZ zou met enzymen complexeren (chelatie). Voor Maneb [is dit bewezen](#).

In de mens wordt MZ geabsorbeerd door de huid, slijmvliezen en ademhalings- en maagdarmanalen en gemetaboliseerd via de leverenzymen.

## AANWIJZINGEN VOOR NEUROTOXICITEIT

We observed a higher PD prevalence in farmers who used pesticides, on almost all French crops and livestock. Particularly, the present study provides further support for specific active ingredients applied to crops, which have previously been associated with PD such as rotenone, a natural insecticide, diquat and paraquat, bipyridil herbicides and the dithiocarbamate fungicides maneb, mancozeb and ziram | [Pouchieu, 2018](#)

### SCHADE AAN GABA-NEURONEN (C. ELEGANS)

Blootstelling aan mancozeb (MZ) wordt in verband gebracht met een verhoogde kans op parkinson en immunotoxiciteit in de mens. Daarnaast leidt blootstelling tot neurodegeneratie, genotoxiciteit en gedragsstoornissen in een verscheidenheid aan organismen. Hieronder een greep uit de wetenschappelijke literatuur:

In the context of the expanding interest of neurotransmitters other than dopamine involved in Parkinson's disease, it is timely that our research has shown a potentially increased vulnerability of GABAergic neurons to a widely used glyphosate-containing herbicide and a popular Mn-containing fungicide, Mancozeb | [Negga, 2012](#)

C. Elegans is een wormpje [dat genetisch zeer op de mens lijkt](#). Het wormpje wordt veel gebruikt als modelorganisme voor onderzoek van ziektemechanismen, waaronder neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson. De GABA neuronen van C.Elegans blijken uitermate gevoelig te zijn voor blootstelling aan MZ. GABA – een afkorting voor gamma-aminoboterzuur – is een zogeheten

neurotransmitter. Een neurotransmitter is een signaalstof die in zenuwimpulsen overdraagt tussen zenuwcellen. De auteurs concluderen dat er bij toxiciteitsstudies niet alleen naar dopaminerge neuronen gekeken zou moeten worden maar ook naar andere neuronen.

**Bron:**

Negga, R., Stuart, J.A., Machen, M.L., Salva, J., Lizek, A.J., Richardson, S.J. et al (2012). Exposure to glyphosate- and/or Mn/Zn-ethylenebis-dithiocarbamate-containing pesticides leads to degeneration of gamma-aminobutyric acid and dopamine neurons in *Caenorhabditis elegans*. *Neurotox Res* 21:281–290. <https://doi.org/10.1007/s12640-011-9274-7> (Te bekijken via <http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC3288661&blobtype=pdf>)

**GEDRAGSVERANDERING (C. ELEGANS)**

Bij hogere niveaus van MZ verandert het gedrag van *C. Elegans*. Het wormpje stopt met het leggen van eieren.

De door de onderzoekers gebruikte concentratie lag binnen de huidige geldende LC50 waarde (LC50 is de concentratie in de lucht (LC=Lethal Concentration) die bij 50% van de proefdieren de dood veroorzaakt bij inhalatie).

De auteurs concluderen dat gedragsstoornissen een biomarker kunnen zijn van de toxiciteit van MZ.

**Bron:**

Brody, A.H., Chou, E., Gray, J.M., Pokyrwka, N.J., Raley-Susman, K.M. (2013). Mancozeb-induced behavioral deficits precede structural neural degeneration. *Neurotoxicology*, 34, 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.10.007> (Open Access)

**EFFECT OP DOPAMINERGE NEURONEN (C. ELEGANS)**

Een voorbehandeling van *C. Elegans* met een dopaminetransporter-antagonist beschermt dopaminerge neuronen tegen chronische MZ-behandeling (24 uur). Een dopaminetransporter (DAT) is een transmembraan-eiwit, verantwoordelijk voor de



heropname van dopamine uit de synaptische spleet tussen twee neuronen. Een DAT-antagonist blokkeert heropname van dopamine en alle andere stoffen die wellicht gebruik maken van dit kanaal, zoals MZ. De auteurs concluderen dat DAT-transporters mogelijk een rol spelen bij de neurotoxiciteit van MZ voor dopamine-neuronen.

**Bron:**

Montgomery, K., Corona, C., Frye, R., Barnett, R., Bailey, A., Fitsanakis, V.A. (2018). Transport of a manganese/zinc ethylene-bis-dithiocarbamate fungicide may involve pre-synaptic dopaminergic transporters. *Neurotoxicology and Teratology*, 68, 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.05.004> (Closed Access)

**GEDRAGSVERANDERING (KARPERS)**

Bij blootstelling aan MZ treffen onderzoekers verhoogde mangaan-niveaus aan in de hersenen van de gewone karpers. Bij niet-dodelijke concentraties zien ze waarneembare gedragsveranderingen.

Daarnaast zien de onderzoekers een significante toename van ROS-niveaus (Reactive Oxygen Species) in de hersenen van karpers na blootstelling aan MZ. Het zenuwstelsel is bijzonder kwetsbaar voor oxidatieve stress.

Ook zagen de onderzoekers een aanzienlijke toename in de hoeveelheid Nrf2-eiwit ([Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2](#)). Nrf2 is een zogeheten transcriptiefactor (of sequentie-specifieke DNA-binder). Een transcriptiefactor is een eiwit welke de snelheid van het aflezen van genetische informatie van DNA en de omzetting ervan in boodschapper RNA bepaalt. Nrf2 activeert een groot aantal zogeheten celbeschermende genen. Zo triggert Nrf2 de transcriptie van lichaamseigen antioxidant- en ontgiftingsenzymen. De toename van Nrf2 legt mogelijk een mechanisme bloot waarlangs organismen schade door MZ proberen te beperken.

**Bron:**

Costa-Silva, D.G., Lopes, A.R., Martins, I.K. et al. (2018). Mancozeb exposure results in manganese accumulation and Nrf2-related antioxidant responses in the brain of

common carp *Cyprinus carpio*. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(16), 15529–15540. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1724-9>

Meer weten over Nrf2? [Lees de blog van Simon Stott op Science of Parkinson's](#)

### **SCHADE AAN ASTROCYTEN (RATTEN)**

Naast neuronen zijn er ook nog andere cellen in de hersenen te vinden. Deze cellen heten gliacellen (glia is Grieks voor “lijm”). Een van de typen gliacellen zijn astrocyten. Astrocyten zijn de steuncellen die ook de bouwstenen van de bloedhersenbarrière vormen.

Mancozeb blijkt op een dosisafhankelijke manier cytotoxisch te zijn voor astrocyten. De onderzoekers isoleerden deze astrocyten uit de hippocampus van ratten. Als cellen 1 uur blootgesteld waren aan MZ dan herstelden zij niet meer. Met atoomabsorptie toonden de onderzoekers een significante ophoping van mangaan in de astrocyten aan. Als de onderzoekers tegelijk met MZ ook chelatoren – verbindingen die complexen aangaan met metaalionen – en antioxidanten toedienden, dan trad er geen neurotoxiciteit op. Dat bevestigt dat de neurotoxiciteit in ieder geval deels veroorzaakt lijkt te worden door een ophoping van mangaan.

#### **Bron:**

Tsang, M. & Trombetta, L. (2007). The protective role of chelators and antioxidants on mancozeb-induced toxicity in rat hippocampal astrocytes. *Toxicology and industrial health*. 23. 459-70. <https://doi.org/10.1177/0748233708089039> (Closed Access)

### **NEUROTOXICITEIT (RATTEN)**

Mannetjesmuizen werden aan lage en hoge doses MZ (respectievelijk 30 en 90 mg/kg lichaamsgewicht) blootgesteld, vanaf laat in de zwangerschap tot adolescentie. Vervolgens werd de hypothalamus van de muizen onderzocht op neurotoxiciteit. De onderzoekers zagen celdood, neuroinflammatie en demyelinisatie (verlies van myeline, de stof die als een isolerende laag om zenuwen aanwezig kan zijn en die de geleiding van impulsen versnelt). Daarnaast zagen ze een onbalans optreden in verhoudingen van de neurotransmitters glutamaat en GABA (gamma-aminoboterzuur).

Een neurotransmitter is een signaalstof die in de synapsen zenuwimpulsen overdraagt tussen neuronen. Sommige neurotransmitters stimuleren signaaloverdracht (zoals glutamaat) en andere remmen deze juist (zoals GABA). In deze studie nam bij een toenemende dosis MZ de verhouding van stimulerende versus remmende neurotransmitters toe en dat leidt volgens de auteurs tot een toenemende toxiciteit en neuronale kwetsbaarheid.

**Bron:**

Morales-Ovalles, Y., Miranda-Contreras, L., & Peña-Contreras, Z. (2018). Developmental Exposure to Mancozeb Induced Neurochemical and Morphological Alterations in Adult Male Mouse Hypothalamus. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.10.004> (Closed Access)

**NEUROINFLAMMATIE (RATTEN EN MUIZEN)**

Een tweetal artikelen met hetzelfde type conclusies:

- Bij blootstelling aan MZ is een toename van oxidatieve stressmarkers (ROS, reactive oxygen species) en mitochondriale remming waargenomen in ratten (Domico, 2012).
- In celculturen van de hersenschors van de muis treedt schade op aan de mitochondriën en zijn er tekenen van neuroinflammatie. Dit kan volgens de auteurs leiden tot neuronale schade (Pena-Contreras, 2016)

**Bronnen:**

Domico, L.M., Zeevalk, G.D., Bernard, L.P., Cooper, K.R. (2006). Acute neurotoxic effects of mancozeb and maneb in mesencephalic neuronal cultures are associated with mitochondrial dysfunction. *NeuroToxicology*, 27, 816-825. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2006.07.0> (Closed Access)

Peña-Contreras, Z., Miranda-Contreras, L., Morales-Ovalles, Y., Colmenares-Sulbarán, M., Dávila-Vera, D., Balza-Quintero, A., Salmen, S., Mendoza-Briceño, R.V. (2016). Atrazine and mancozeb induce excitotoxicity and cytotoxicity in primary cultures of mouse cerebellar cortex. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 98:8, 959-976. <https://doi.org/10.1080/02772248.2016.1151020> (Closed Access)

## TOXICITEIT DARMEPITHEEL (MENS)

Maneb en Mancozeb zijn allebei even toxisch voor celculturen gekweekt uit menselijk darmepitheel. Blootstelling leidt tot metaalophoping van mangaan, koper en zink in *en* tussen dikke darmcellen met de namen HT-29 en Caco2. De auteurs concluderen dat de snelle toename van metaalconcentraties het vermogen van individuele cellen om een gezond niveau van metalen in de cel te handhaven aantast. Er ontstaat metaaloverbelasting, wat op haar beurt leidt tot oxidatieve stress en celdood. Volgens de auteurs ontstaat de toxiciteit van MZ zowel door het metaalgedeelte als door het organische gedeelte van het complex.

### **Bron:**

Hoffman, L., Trombetta, L., Hardej, D. (2015). Maneb and Mancozeb cause metal overload in human colon cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.11.002> (Closed Access)

## TOXICITEIT WITTE BLOEDCELLEN (MENS)

Een lymfocyt is een type witte bloedcel en lymfocyten spelen een belangrijke rol in ons immuunsysteem. In celkweken van menselijke lymfocyten leidt blootstelling aan MZ tot DNA-schade en celdood. De lymfocyten waarop de testen werden gedaan, werden geïsoleerd uit bloed van gezonde, niet-rokende, bloeddonoren. De cytotoxische effecten van MZ werden bekeken bij diverse concentratie (0.2–10µg/ml) bij 6, 12 en 24 uur durende blootstelling.

Bij toenemende blootstelling zagen de onderzoekers o.a. dat de hoeveelheden cytochroom c, ROS (Reactive Oxygen Species) en caspace-9 en caspace-3 toenamen. Cytochroom c en caspaces spelen elk hun eigen rol bij 'geprogrammeerde celdood'. Verschillende signalen kunnen de cellen aanzetten tot 'zelfmoord' via een proces dat apoptose heet. Als mitochondriën beschadigd raken, [kan cytochroom c het signaal geven dat het tijd is voor 'zelfmoord'](#). Caspaces zijn eiwitten die helpen om enzymen af te breken. In dit geval zagen de onderzoekers een toename in de afbraak van het DNA

reparatie enzym PARP (poly (ADP-ribose) polymerase). De afbraak van PARP zorgde ervoor dat DNA-schade niet gerepareerd kon worden.

Het onderzoek toont daarnaast de betrokkenheid van oxidatieve stress in MZ-geïnduceerde genotoxiciteit en celdood aan.

**Bron:**

Srivastava, A. K., Ali, W., Singh, R., Bhui, K., Tyagi, S., Al-Khedhairy, A. A., ... Shukla, Y. (2012). Mancozeb-induced genotoxicity and apoptosis in cultured human lymphocytes. *Life Sciences*, 90(21-22), 815–824. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.12.013>

**AANWIJZINGEN VOOR IMMUNOTOXICITEIT (MENS)**

Uit een kleine studie uit 2005 met 13 wijnboeren die werkten met Mancozeb en 13 controlepersonen, bleek dat blootstelling aan een lage concentratie MZ de werking van het immuunsysteem veranderde ([Corsini, 2005](#)). Eerst toonden de onderzoekers aan dat de boeren waren blootgesteld door het gehalte ethylethiourea (ETU) in urine te meten. ETU is een afbraakproduct van MZ. Daarnaast namen ze bloed af en bekeken ze de monsters op factoren die iets zeggen over de werking van het immuunsysteem. Ze zagen in blootgestelde boeren bijvoorbeeld een toename van de hoeveelheid witte bloedcellen en ook van CD19+ cellen, een teken dat de hoeveelheid B-cellen toenam. Een afname van CD25+ cellen gaf aan dat de hoeveelheid T-helper cellen juist afnam. Verder zagen ze een afname in TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor), een stof die normaal juist toeneemt bij een infectie.

**Bronnen:**

Corsini, E., Birindelli, S., Fustinoni, S., De Paschale, G., Mammone, T., Visentin, S., ... Colosio, C. (2005). Immunomodulatory effects of the fungicide Mancozeb in agricultural workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 208(2), 178–185. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.02.011> (Closed Access)

Corsini, E., Viviani, B., Birindelli, S., Gilardi, F., Torri, A., Codecà, I., ... Colosio, C. (2006). Molecular mechanisms underlying mancozeb-induced inhibition of TNF-alpha production. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 212(2), 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.07.002> (Closed Access)

### **TOENEMENDE KANS OP PARKINSON (MENS)**

Onderzoekers hebben data van de cohort studie AGRICAN gebruikt om te zoeken naar relaties tussen het voorkomen van de ziekte van Parkinson en de blootstelling aan bepaalde pesticiden/pesticide-mengsels. Onderzoek onder de 1732 boeren met parkinson liet o.a. zien dat de kans op de ziekte van Parkinson toeneemt bij blootstelling aan MZ.

Deze studie biedt nog veel meer informatie. De onderzoekers zagen dat parkinson sowieso vaker voorkomt bij boeren die pesticiden gebruiken en het maakte daarbij niet uit met welk gewas of vee er werd geboerd. De studie biedt verdere ondersteuning voor reeds gelegde relaties tussen bepaalde pesticiden en parkinson, zoals rotenon, diquat en paraquat, bipyridil herbiciden en de dithiocarbamaat (DTC) fungiciden maneb, mancozeb en ziram. Ook vonden de onderzoekers – voor het eerst – positieve associaties tussen parkinson en blootstelling aan andere DTCs zoals cupreb, ferbam, mancopper, metiram, propineb, thiram en zineb.

### **Bron:**

Pouchieu, C., Piel, C., Carles, C., Gruber, A., Helmer, C. (2017). Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 299-310. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx225> (Open Access)