



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

**Gewasbeschermingsmiddelen met mogelijke  
neurodegeneratieve effecten: een analyse  
van werkzame stoffen op basis van de  
chemische structuur**

RIVM-briefrapport 2022-0089  
E. de Jong | S. Zhao | G. Wolterink





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

## **Gewasbeschermingsmiddelen met mogelijke neurodegeneratieve effecten: een analyse van werkzame stoffen op basis van de chemische structuur**

RIVM-briefrapport 2022-0089  
E. de Jong | S. Zhao | G. Wolterink

## Colofon

© RIVM 2022

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

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

DOI 10.21945/RIVM-2022-0089

E. de Jong (auteur), RIVM  
S. Zhao (auteur), RIVM  
G. Wolterink (auteur), RIVM

Contact:  
Esther de Jong  
Voeding, Preventie en Zorg\Voedselveiligheid  
[esther.de.jong@rivm.nl](mailto:esther.de.jong@rivm.nl)

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit in het kader van opdracht 10B.9.0

Dit is een uitgave van:  
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**  
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
Nederland  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

## Publiekssamenvatting

### **Gewasbeschermingsmiddelen met mogelijke neurodegeneratieve effecten: een analyse van werkzame stoffen op basis van de chemische structuur**

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

Uit eerder onderzoek van het RIVM bleek dat er voor vijf stoffen sterke aanwijzingen zijn dat ze neurodegeneratieve ziekten kunnen veroorzaken. Deze stoffen mogen niet meer in de Europese Unie worden gebruikt. Ook bleek dat de vereiste informatie voor de risicobeoordeling van gewasbeschermingsmiddelen moet worden verbeterd om mogelijke gevolgen als de ziekte van Parkinson te kunnen onderzoeken. Er wordt nu onderzocht hoe de risicobeoordeling verder kan worden verbeterd.

Vooruitlopend hierop heeft het RIVM gekeken of er op dit moment stoffen worden gebruikt die lijken op deze vijf verboden stoffen. Stoffen met een vergelijkbare chemische structuur kunnen soortgelijke effecten veroorzaken. Als dat zo is, dan zouden maatregelen wenselijk zijn om de eventuele risico's voor telers te verkleinen.

Hier blijkt weinig informatie over te zijn. Maar in de beschikbare informatie heeft het RIVM één stof gevonden (metiram) waarvan op basis van de structuur wordt verwacht dat deze neurodegeneratief kan zijn. Deze stof wordt in Nederland heel weinig gebruikt en naar verwachting niet opnieuw goedgekeurd tijdens de nu lopende Europese herbeoordeling. In afwachting van deze herbeoordeling is er volgens het RIVM nu geen reden om extra maatregelen te nemen.

**Kernwoorden:** gewasbeschermingsmiddelen, neurodegeneratieve ziekten, structuur-activiteit analyse



## Synopsis

### **Plant protection products with potentially neurodegenerative effects: an analysis of active substances based on their chemical structure**

Plant protection products safeguard plants against pathogenic organisms, such as fungi and insects. These products undergo extensive testing to ensure that they are safe for humans, animals and the environment. There are some indications that humans who came into contact with a number of plant protection products over a long period in the past, such as growers, are at an elevated risk of diseases that affect the nervous system (neurodegenerative diseases). Examples of such diseases are Parkinson's disease and Alzheimer's disease.

Previous research by RIVM revealed a strong relationship between five specific substances and neurodegenerative diseases. These substances are now banned in the European Union. The research also demonstrated that the quality of the information required to assess the risks of plant protection products needs to be improved in order to investigate the potential consequences of their use, such as Parkinson's disease. Scientists are currently looking into ways to perfect these risk assessments further.

In anticipation of this, RIVM investigated whether there are substances currently in use with similarities to the five banned ones. This is because substances with a similar structure may have similar effects. If so, it would be appropriate to take measures to mitigate the potential risks for growers.

It turns out that there is a lack of information about this. From the information that is available, RIVM deduced that one substance (metiram) has a structure that is likely to cause neurodegenerative effects. This substance is very rarely used in the Netherlands and is expected to be banned following an ongoing European reassessment. Pending the conclusion of this reassessment, RIVM believes there is no reason to take additional measures at this time.

Keywords: plant protection products, neurodegenerative diseases, structure-activity analysis





## Inhoudsopgave

### **Samenvatting — 9**

#### **1      **Introductie — 11****

1.1     Achtergrond — 11

1.2     Aanpak — 11

#### **2      **Methode — 15****

2.1     Literatuuronderzoek — 15

2.2     Moleculaire structuuranalyse — 16

2.3     Analyse van huidig middelenpakket — 18

2.4     Definiëren van handelingsopties — 18

#### **3      **Resultaten — 19****

3.1     Paraquat — 19

3.2     Rotenone — 21

3.3     Chloorpyrifos (organofosfaten) — 22

3.4     Organochloor werkzame stoffen — 24

3.5     Mancozeb en Maneb (dithiocarbamaten) — 26

#### **4      **Conclusies — 29****

#### **5      **Dankwoord — 31****

#### **6      **Referenties — 33****

#### **7      **Appendices — 37****



## Samenvatting

In de maatschappij zijn er zorgen over het mogelijk ontstaan van neurodegeneratieve ziekten, zoals de ziekte van Parkinson, door blootstelling aan gewasbeschermingsmiddelen. Uit eerder verkennend onderzoek van het RIVM<sup>1</sup> kwam naar voren dat het huidige toetsingskader verbeterd moet worden om mogelijke bijdrage van werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen aan het ontstaan van neurodegeneratieve ziekten te kunnen detecteren. Het RIVM heeft in dat rapport de aanbeveling gedaan om de *in vivo* testrichtlijnen, waarmee de veiligheid van werkzame stoffen wordt onderzocht, aan te passen en om *in vitro* testmethoden te ontwikkelen voor neurodegeneratieve effecten van werkzame stoffen. In de kamerbrief volgend op het verkennend onderzoek<sup>2</sup> werd het RIVM gevraagd om op korte termijn stappen in gang te zetten om de verbetering van de *in vivo* testrichtlijnen en de ontwikkeling van *in vitro* testmethoden op te starten. Aangezien het aanpassen van de toelatingsprocedure en testrichtlijnen tijd vergt, is het RIVM daarnaast gevraagd om in afstemming met het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (Ctgb) onderzoek te doen naar mogelijke handelingsopties op de korte termijn om eventuele risico's op het ontstaan van neurodegeneratieve ziekten bij het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen te beperken.

Om deze laatste vraag te kunnen beantwoorden is eerst gekeken of er op basis van chemische structuur-activiteit analyse stoffen geïdentificeerd kunnen worden die mogelijk neurodegeneratieve eigenschappen hebben. Hiervoor is een literatuuronderzoek uitgevoerd naar een vijftal stoffen/stofgroepen, namelijk organochloor stoffen, paraquat, rotenone, chloorpyrifos en dithiocarbamaten. Deze stoffen zijn geselecteerd, omdat er voor deze stoffen een associatie is gevonden met het voorkomen van neurodegeneratieve ziekten op basis van epidemiologische gegevens die zijn gerapporteerd in het eerdere verkennend onderzoek<sup>1</sup>. Het huidig literatuuronderzoek heeft zich gericht op het werkingsmechanisme van deze stoffen/stofgroepen en op informatie over de relatie tussen werkingsmechanisme en moleculaire structuur van deze stoffen. Vervolgens is er op basis van de informatie uit het literatuuronderzoek gekeken of er in de EU werkzame stoffen zijn goedgekeurd die deze structuur of een deel van de moleculaire structuur, die de activiteit bepalen, bevatten. Voor de werkzame stoffen die uit deze analyse naar voren kwamen, is er gekeken of er ook gewasbeschermingsmiddelen met deze werkzame stoffen in Nederland toegelaten zijn en of er handelingsopties zijn voor deze middelen.

Uit de structuur-activiteit analyse kwam op basis van de beschikbare informatie één werkzame stof naar voren, namelijk metiram. Metiram is een ethyleenbis-dithiocarbamaat, zoals mancozeb en maneb, en zou het werkingsmechanisme waarmee deze stoffen neurodegeneratieve ziekten

<sup>1</sup> [Gewasbeschermingsmiddelen en neurodegeneratieve ziekten: mogelijkheden om de toelatingsvereisten te verbeteren | RIVM](#)

<sup>2</sup> <https://open.overheid.nl/repository/ronl-5366a972-4ede-4aad-a103-31f3821f3da7/1/pdf/21237408.pdf>

zouden kunnen veroorzaken, kunnen delen. Op dit moment wordt metiram herbeoordeeld binnen Europa. De termijn van de huidige goedkeuring loopt tot 23 januari 2023. De verwachting is dat de werkzame stof niet meer aan de goedkeuringscriteria voldoet. Gezien deze verwachte uitkomst en het beperkte gebruik van deze werkzame stof in Nederland concludeert het RIVM dat er nu geen directe aanvullende acties voor deze werkzame stof nodig zijn. Wel wordt geadviseerd dat het Ctgb en het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) het herbeoordelingstraject monitoren: mocht deze stof onverwacht toch een voorstel voor goedkeuring krijgen binnen het proces van de Europese toelating dan kunnen nadere handelingsopties worden onderzocht.

# 1 Introductie

## 1.1 Achtergrond

In de maatschappij zijn er zorgen over het mogelijk ontstaan van neurodegeneratieve ziekten, zoals de ziekte van Parkinson, door blootstelling aan gewasbeschermingsmiddelen. Op verzoek van het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit heeft het RIVM in 2021 een verkennend onderzoek uitgevoerd naar de toelatingsvereisten van gewasbeschermingsmiddelen en de mate waarin deze in staat zijn om neurodegeneratieve ziekten te onderzoeken (Heusinkveld et al., 2021). Uit dit onderzoek kwam naar voren dat het huidige toetsingskader verbeterd moeten worden om mogelijke effecten op het ontstaan van neurodegeneratieve ziekten te kunnen detecteren. Het RIVM heeft in dat rapport de aanbeveling gedaan om de *in vivo* testmethoden, waarmee de veiligheid van werkzame stoffen wordt onderzocht, aan te passen en om *in vitro* testmethoden te ontwikkelen voor neurodegeneratieve effecten.

Uit dat onderzoek bleek dat er op basis van epidemiologische studies een plausibel verband is tussen beroepsmatig gebruik van gewasbeschermingsmiddelen ("toepasser blootstelling") en het optreden van neurodegeneratieve ziekten, zoals de ziekte van Parkinson. Deze blootstelling vond echter in het verleden plaats en het betekent niet dat er ook een risico is bij de huidige niveaus van blootstelling. Voor de specifieke werkzame stoffen die uit de epidemiologische studies naar voren kwamen, geldt dat ze niet meer goedgekeurd zijn binnen de EU. Vanwege het ontbreken van geschikte testrichtlijnen en de beperkingen van epidemiologische studies kon het RIVM op basis van het verkennende onderzoek geen uitspraak doen over eventuele risico's voor toepassers van het huidige middelenpakket in Nederland.

In de kamerbrief volgend op het verkennend onderzoek<sup>3</sup> werd het RIVM gevraagd om op korte termijn stappen in gang te zetten om de verbetering van de *in vivo* testrichtlijnen en de ontwikkeling van *in vitro* testmethoden op te starten. Aangezien het aanpassen van de toelatingsprocedure en testrichtlijnen tijd vergt, was het RIVM daarnaast gevraagd om in afstemming met het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (Ctgb) onderzoek te doen naar mogelijke handelingsopties om op de korte termijn eventuele risico's op het ontstaan van neurodegeneratieve ziekten bij het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen te beperken. Dit rapport presenteert de resultaten van de tweede vraag.

## 1.2 Aanpak

Om deze vraag te kunnen beantwoorden is gekeken of er werkzame stoffen uit gewasbeschermingsmiddelen in de EU goedgekeurd zijn die mogelijk neurodegeneratief zijn. Voor stoffen die zodoende aangemerkt konden worden als mogelijk neurodegeneratief is er gekeken of er handelingsopties zijn.

<sup>3</sup> <https://open.overheid.nl/repository/ronl-5366a972-4ede-4aad-a103-31f3821f3da7/1/pdf/21237408.pdf>

In het verkennend onderzoek (Heusinkveld et al., 2021) zijn uit de epidemiologische studies geen stoffen naar voren gekomen die gelinkt worden aan neurodegeneratieve ziekten en nog goedgekeurd zijn in de EU. In het huidige onderzoek is gekeken of er op basis van moleculaire structuur-activiteit analyses iets gezegd kan worden over mogelijke neurodegeneratieve effecten van werkzame stoffen binnen het huidige middelenpakket. In een moleculaire structuur-activiteit analyse kijk je of een stof structureel overeenkomt met de chemische structuur van een referentie stof of functionele groep. Stoffen met een vergelijkbare structuur kunnen namelijk vergelijkbare effecten veroorzaken. Moleculair structurele overeenkomsten bieden niet voldoende bewijs dat een werkzame stof ook daadwerkelijk neurodegeneratieve ziekten in de praktijk zal veroorzaken, maar zouden wel mogelijkheden kunnen bieden om een prioriteitenlijst van aandachtstoffen op te stellen waarvoor eventueel handelingsopties bepaald kunnen worden.

Om tot deze structuur-activiteit analyse te komen zijn de onderstaande stappen doorlopen:

- 1) Als eerste is er een literatuuronderzoek uitgevoerd naar een vijftal stoffen/stofgroepen, namelijk organochloor stoffen, paraquat, rotenone, chloorpyrifos en dithiocarbamaten. Deze stoffen waren geselecteerd, omdat er voor deze stoffen een associatie was gevonden met neurodegeneratieve ziekten op basis van epidemiologische gegevens in het eerdere verkennend onderzoek. Het literatuuronderzoek heeft zich gericht op het werkingsmechanisme van deze stoffen/stofgroepen en op informatie over moleculaire structuur-activiteit van dit werkingsmechanisme. Op deze manier kan bekeken worden of het neurodegeneratieve effect gerelateerd kan worden aan een specifieke structuur in het molecuul.
- 2) Op basis van de informatie uit stap 1 is vervolgens een analyse uitgevoerd van de goedgekeurde werkzame stoffen in de EU. Hierbij is gekeken welke goedgekeurde stoffen structurele overeenkomsten vertonen met de werkzame stoffen die geassocieerd worden met neurodegeneratieve ziekten. Om informatie te krijgen over de goedkeuringsstatus van werkzame stoffen in de EU is gebruik gemaakt van het overzicht in de EU pesticide database<sup>4</sup>.
- 3) Voor de werkzame stoffen die in stap 2 geïdentificeerd zijn, is in de Ctgb toelatingendatabank<sup>5</sup> gecontroleerd of er middelen op de markt zijn in Nederland met deze werkzame stoffen. Alleen voor die werkzame stoffen waarvan er ook daadwerkelijk een middel in Nederland op de markt is, is stap 4 van het project uitgevoerd.
- 4) Voor de werkzame stoffen/middelen die geïdentificeerd zijn in stap 3 is een nieuw literatuuronderzoek uitgevoerd om te kijken of er al relevante toxiciteitsgegevens over mogelijke neurodegeneratieve effecten beschikbaar zijn. Hierbij is gekeken welke informatie mogelijk nog ontbreekt om de daadwerkelijke risico's op neurodegeneratieve effecten aan te tonen.

<sup>4</sup> [https://ec.europa.eu/food/plants/pesticides/eu-pesticides-database\\_en](https://ec.europa.eu/food/plants/pesticides/eu-pesticides-database_en)

<sup>5</sup> <https://toelatingen.ctgb.nl/nl/authorisations>

*Scope van het onderzoek:* In het onderzoek is gekeken naar werkzame stoffen en niet naar andere componenten in gewasbeschermingsmiddelen, aangezien het niet te verwachten is dat co-formulanten structureel en qua werkingsmechanisme overeenkomen met de werkzame stoffen die eerder op basis van epidemiologische gegevens geïdentificeerd zijn.





## 2 Methode

### 2.1 Literatuuronderzoek

Er is een literatuuronderzoek uitgevoerd naar de mogelijke werkingsmechanismen waarmee de organochloor stoffen, paraquat, rotenone, chloorpyrifos en dithiocarbamaten neurodegeneratieve ziekten zouden kunnen veroorzaken. Deze vijf stof(groepen) waren geselecteerd, omdat zij uit het eerdere verkennend onderzoek het duidelijkst naar voren kwamen voor mogelijke neurodegeneratieve effecten op basis van epidemiologische gegevens.

Het doel van het literatuuronderzoek was om moleculaire structuren te identificeren die een rol spelen in het neurodegeneratieve werkingsmechanisme. Deze informatie kan dan vervolgens gebruik worden voor een analyse van de in de EU toegelaten werkzame stoffen.

In het literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van het zoekstelsel PubMed en de zoektermen die omschreven staan in Tabel 1. De zoektermen staan omschreven in het Engels aangezien de relevante literatuur in Engelstalige wetenschappelijke tijdschriften staat. Voor chloorpyrifos en de bij behorende chemische klasse organofosfaten is naast de zoektermen voor de ziekte van Parkinson en neurodegeneratie ook gebruik gemaakt van de zoekterm "Alzheimer" aangezien er uit het verkennend onderzoek uit 2021 een mogelijke link met deze ziekte naar voren kwam.

*Tabel 1 Gebruikte zoektermen in het literatuuronderzoek.*

<b>Werkzame stof</b>	<b>Zoektermen</b>
Paraquat	Paraquat AND (Parkinson or neurodegeneration) AND (mode of action OR structural activity)
Rotenone	Rotenone AND (Parkinson or neurodegeneration) AND (mode of action OR structural activity)
Chlorpyrifos	Chlorpyrifos AND (Alzheimer OR Parkinson OR neurodegeneration); Organophosphates AND (Alzheimer OR Parkinson OR neurodegeneration) AND (mode of action OR structural activity)
Organochlorines	Organochlorines AND (Parkinson or neurodegeneration) AND (mode of action OR structural activity)
Maneb and mancozeb (dithiocarbamaten)	(Dithiocarbamates OR maneb OR mancozeb) AND (Parkinson or neurodegeneration) and (mode of action OR structural activity)

Het aantal resultaten voor paraquat, rotenone en de organochloor stoffen was te hoog om binnen de scope van het project te kunnen evalueren (>500, >1300, en ~200 respectievelijk). Daarom is er voor deze stoffen voornamelijk uitgegaan van de beschikbare review artikelen. Deze informatie is aangevuld met overige artikelen waar nodig. Dit ging voornamelijk om artikelen waar de hoeveelheid

informatie over een geciteerde studie in het review artikel onvoldoende was.

## 2.2 Moleculaire structuuranalyse

Om structuur-activiteit analyses uit te voeren, wordt vaak gebruik gemaakt van QSAR (quantitative structure-activity relationships) methoden. Een QSAR is een voorspellend model waarbij de kwantitatieve verbanden tussen de moleculaire structuur van een stof of specifieke (eenvoudig te meten) stofeigenschappen en de activiteit (een bepaald schadelijk effect) van die stof gebruikt wordt om te voorspellen voor welke stoffen een specifiek effect verwacht wordt. Er zijn geen geschikte QSAR modellen beschikbaar in de literatuur voor neurodegeneratieve ziekten.

Daarom is er een kwalitatieve beoordeling uitgevoerd op basis van de beschikbare gegevens uit het literatuuronderzoek. Voor de vijf stoffen/stofgroepen is gekeken of er in de literatuur voldoende informatie beschikbaar is over welke functionele groep in het molecuul verantwoordelijk is voor het neurodegeneratieve effect. Hierbij is ook onderzocht of de aanwezigheid van de functionele groep (bijv. de dithiocarbamaat groep) voor de toegelaten stoffen in de EU vergelijkbaar is met de chemische structuur 'omgeving' van de functionele groep in de model-stof (voor dithiocarbamaten zijn dit maneb en mancozeb). Als een functionele groep (dithiocarbamaat) in een totaal verschillende 3-D oriëntatie in een molecuul aanwezig is, kan dit het werkingsmechanisme sterk beïnvloeden of zelfs ongedaan maken. Bijvoorbeeld door sterische hindering van receptor-interactie door de aanwezigheid van grote zijketens direct rondom de functionele groep.

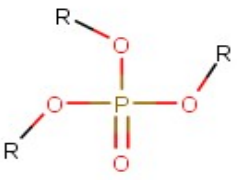
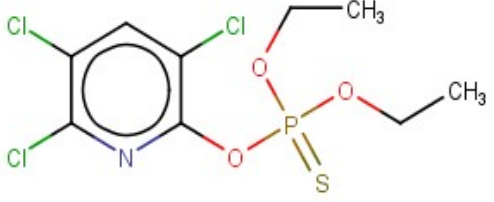
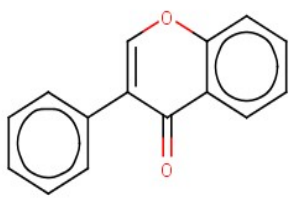
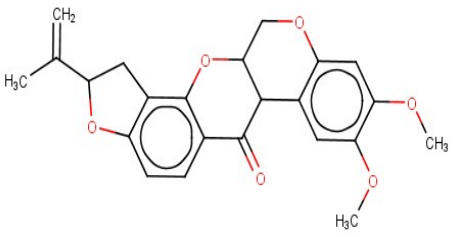
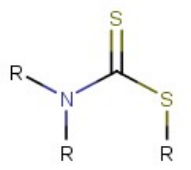
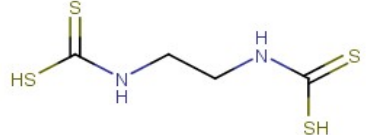
Voor die stoffen waar een conclusie getrokken kon worden over mogelijke structuur activiteit, al dan niet binnen een chemische klasse van stoffen, is gekeken of er binnen de EU stoffen goedgekeurd zijn die deze moleculaire structuur delen. Hiervoor is een handmatige analyse uitgevoerd van het overzicht op de EU pesticide database: [https://ec.europa.eu/food/plants/pesticides/eu-pesticides-database\\_en](https://ec.europa.eu/food/plants/pesticides/eu-pesticides-database_en).


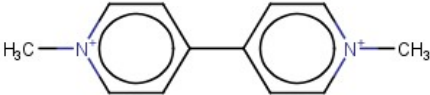
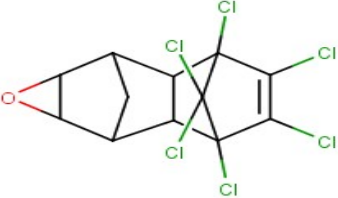
Naast aanwezigheid van een substructuur die gekoppeld kan worden aan het mogelijk optreden van neurodegeneratieve effecten, kan ook een analyse gedaan worden op basis van de generieke chemische overeenkomst ("similarity" analyse) van een werkzame stof met de stof die in verband wordt gebracht met het optreden van neurodegeneratieve ziektes. Deze "similarity" is een kwantitatieve maat die de overeenkomst van een chemische structuur ten opzichte van een referentie-structuur weergeeft.

Voor de formele analyse van de aanwezigheid van substructuren, en de analyse van de chemische "similarity" van stoffen in de EU pesticide database ten opzichte van referentiestructuren is gebruik gemaakt van de vrij verkrijgbare Excel add-in LICSS v3.3 (Lawson & Lawson, 2012), verkrijgbaar via <https://github.com/KevinLawson/excel-cdk>. Daartoe is de EU pesticide database voorzien van chemische structuur informatie in de vorm van SMILES codes door de CAS-nummers op te zoeken in de

US-EPA DSStox QSAR ready list of chemical structures (Grulke et al., 2019). De pesticide database is daarna gescreend op de aanwezigheid van substructuren die uit de literatuurstudie naar voren kwamen als mogelijk relevant voor het optreden van neurodegeneratieve ziektes, en de lijst is gebruikt om de stoffen te identificeren die >70% gelijkheid in chemische structuur (Tanimoto similarity coefficient, gebruik makend van de Chemistry Developmental Kit (CDK) fingerprint) vertonen met een aantal referentiestoffen, die in verband gebracht zijn met het optreden van neurodegeneratieve stoffen. In Tabel 2 worden de substructuren en referentiestoffen die gebruikt zijn in de analyse weergegeven.

Tabel 2 Substructuren en referentiestoffen toegepast in de "similarity" analyse

Groep/substructuur	Referentiestof
 <p data-bbox="316 1070 593 1133">Organofosfaat (OP)-esters</p>	 <p data-bbox="657 1070 839 1104">Chloorpyrifos</p>
 <p data-bbox="316 1429 555 1462">Phyto-estrogenen</p>	 <p data-bbox="657 1429 790 1462">Rotenone</p>
 <p data-bbox="316 1753 609 1787">Bis-dithiocarbamaten</p>	 <p data-bbox="657 1753 1088 1814">Ethylene-bis-dithiocarbamaat (bijvoorbeeld Mancozeb, Zineb)</p>

Groep/substructuur	Referentiestof
 <p data-bbox="316 618 448 651">Bipyridyls</p>	 <p data-bbox="655 618 778 651">Paraquat</p>
<p data-bbox="316 797 588 831">NO SUBSTRUCTURE</p> <p data-bbox="316 960 620 1088">gehalogeneerde organische verbindingen (organochloor stoffen)</p>	 <p data-bbox="655 1059 762 1093">Dieldrin</p>

In totaal zijn 294 werkzame stoffen meegenomen in de "similarity" analyse.

### 2.3 Analyse van huidig middelenpakket

Voor de werkzame stoffen die uit de bovenstaande analyses naar voren kwamen is in de Ctgb Toelatingendatabank<sup>6</sup> gekeken of er middelen op de markt zijn in Nederland die deze werkzame stof bevatten en wat de toepassing van dit middel is.

### 2.4 Definiëren van handelingsopties

Indien er uit de vorige stap gewasbeschermingsmiddelen geïdentificeerd zijn, is er voor de werkzame stoffen in deze middelen eerst gekeken of er informatie beschikbaar is over mogelijke neurodegeneratieve effecten in de literatuur. Hierbij lag de focus op het bepalen welke informatie mogelijk nog ontbreekt om de daadwerkelijke risico's op neurodegeneratieve effecten aan te tonen. Op basis van deze informatie is er gekeken of, en zo ja welke, handelingsopties/vervolgacties nodig zijn om aan deze informatie te komen.

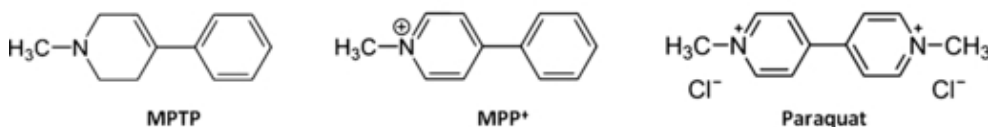
In de afweging of er handelingsopties nodig zijn, is er ook rekening gehouden met een mogelijk lopende herbeoordeling van werkzame stoffen en de verwachte uitkomst van deze herbeoordeling. Mocht het te verwachten zijn dat de goedkeuring van een stof binnen korte termijn komt te vervallen, dan is er uiteraard minder noodzaak om handelingsopties te definiëren.

<sup>6</sup> <https://toelatingen.ctgb.nl/nl/authorisations>

## 3 Resultaten

### 3.1 Paraquat

Paraquat behoort tot de groep bipyridyl-herbiciden. Het vertoont moleculair structurele overeenkomsten met MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tertra-hydropyridine), een stof die gebruikt wordt om de klinische en pathologische effecten van de ziekte van Parkinson in diermodellen te induceren, en met het MPP<sup>+</sup> ion (1-methyl-4-phenylpyridinium), de neurotoxische metaboliet van MPTP (zie Figuur 1). Vanwege die structurele overeenkomst is er in het verleden veel onderzoek gedaan naar het mogelijke effect dat paraquat kan hebben op het ontstaan van de ziekte van Parkinson.

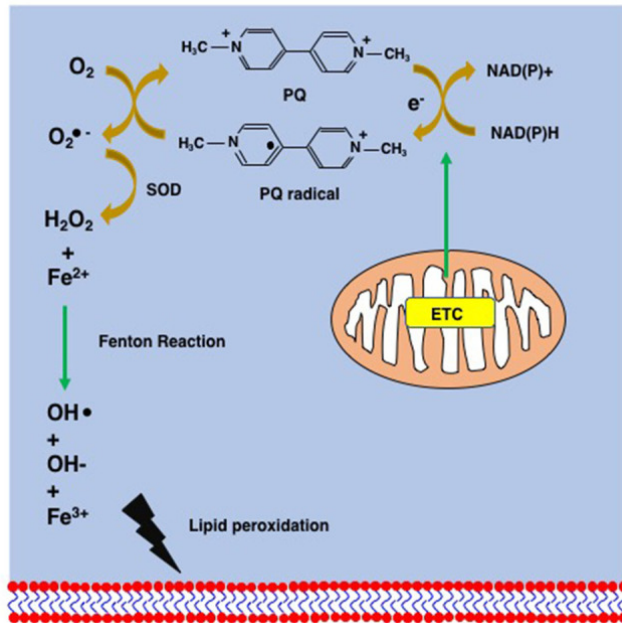


Figuur 1 Moleculaire structuur van MPTP, MPP<sup>+</sup> en paraquat

#### Werkingsmechanisme

Paraquat kan als geladen molecuul niet zomaar de bloed-hersenbarrière doorkruisen. Hiervoor maakt het gebruik van een aminozuurtransporter op een Na<sup>+</sup>-afhankelijke manier (Blandini & Armentero, 2012). Hoe transport naar de dopaminerge neuronen plaatsvindt, is enigszins onduidelijk (Bastías-Candia et al., 2019). Er zijn studies die aangeven dat de dopamine transporter (DAT) een rol speelt, hoewel andere studies het tegenovergestelde concluderen.

Het werkingsmechanisme van paraquat in het ontstaan van de ziekte van Parkinson lijkt primair te gaan via oxidatieve stress in de dopaminerge neuronen (Bastías-Candia et al., 2019; Blandini & Armentero, 2012; Dinis-Oliveira et al., 2006; Drechsel & Patel, 2008; Richardson et al., 2005; Thakolwiboon et al., 2017; Tieu, 2011; Wen et al., 2020). De stof werkt als een redoxreactie oxidator en is in staat om zijn elektron over te zetten naar een zuurstofmolecuul, waardoor dit een superoxide radicaal vormt (zie Figuur 2). De redox cycling leidt ook tot een afname van de intracellulaire voorraad van nicotinamide-adenine-dinucleotide fosfaat (NAD(P)H). Paraquat kan tevens ijzer(II)- en ijzer(III)-chelaten verminderen, wat op zijn beurt de vorming van hydroxyl radicalen katalyseert via de Fenton-reactie en lipideperoxidase veroorzaakt. De toename in oxidatieve stress en lipide oxidatie induceert celdood van de dopaminerge neuronen.

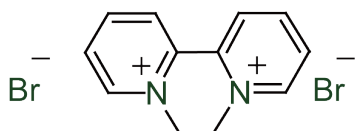


Figuur 2 Schematische weergave van het werkingmechanisme van paraquat. PQ = paraquat, ETC = electron transport chain I, NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (Wen et al., 2020).

#### Moleculaire structuur-activiteit analyse

Er is weinig informatie beschikbaar over welke functionele groep van paraquat het neurodegeneratieve effect veroorzaakt. Wat duidelijk is van het werkingmechanisme is dat de positieve lading van paraquat een rol speelt. Dit betekent echter niet dat alle positief geladen moleculen neurodegeneratieve effecten zullen veroorzaken, aangezien er in het werkingmechanisme eerst nog een aantal andere kritieke stappen moeten plaatsvinden, zoals transport over de bloed-hersenbarrière en transport naar de dopaminerge neuronen.

Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat een andere bipyridyl werkzame stof, namelijk diquat (zie Figuur 3), ook neurodegeneratieve effecten zou kunnen veroorzaken (Franco et al., 2010). Aangezien er sinds 2018 geen bipyridyl werkzame stoffen meer goedgekeurd zijn in de EU is dit niet verder onderzocht (zie Appendix 1 voor overzicht bipyridyl stoffen). Ook uit de "similarity" analyse kwamen geen stoffen naar voren die structureel overeenkomen met bipyridyl stoffen (zie Appendix 2).



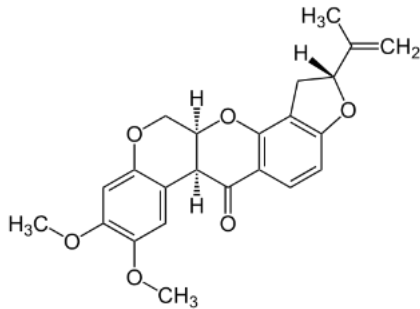
Figuur 3 Chemische structuur diquat

#### Conclusie voor mogelijke handelingsoptie/vervolgacties

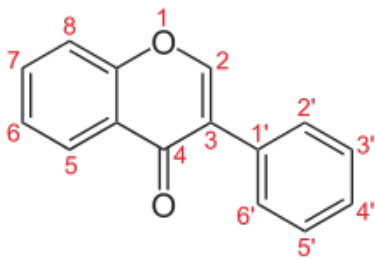
Vanwege het gebrek aan informatie om moleculaire structuur-activiteit analyses uit te voeren en het feit dat er geen bipyridyl werkzame stoffen meer goedgekeurd zijn in de EU zijn er geen verdere vervolgacties/handelingsopties geïdentificeerd.

### 3.2 Rotenone

De insecticide rotenone (zie Figuur 4) is een lid van de isoflavonoïden familie, maar de kenmerkende isoflavonoïde/phytoestrogen structuur (zie Figuur 5) is dan weer niet identificeerbaar in rotenone.



Figuur 4 Chemische structuur van rotenone

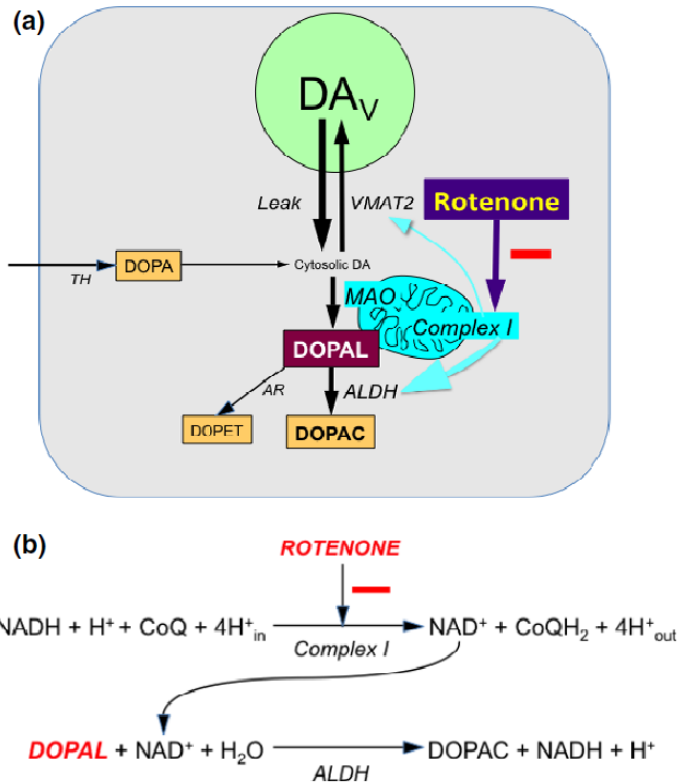


Figuur 5 Algemene chemische structuur isoflavonoïden

#### Werkingsmechanisme

Rotenone is een lipofiele stof, wat betekent dat het makkelijk in staat is om de bloed-hersenbarrière te doorkruisen en om dopaminerge neuronen binnen te komen (Blandini & Armentero, 2012; Blesa et al., 2012).

In dopaminerge neuronen leidt rotenone tot neurotoxiciteit via remming van mitochondriale complex I activiteit en door het induceren van mitochondriale membraandepolarisatie, wat leidt tot reactieve zuurstofsoorten (ROS) en hiermee lipideperoxidatie, eiwitperoxidatie, DNA-schade en celdood (Betarbet et al., 2000; Bisbal & Sanchez, 2019; Blandini & Armentero, 2012; Blesa et al., 2012; Duty & Jenner, 2011; Innos & Hickey, 2021; Miller et al., 2009; Prasad & Hung, 2020; Thirugnanam & Santhakumar, 2022; Uversky, 2004; Wen et al., 2020). Rotenone remt ook de opname van dopamine uit het neuronale cytosol naar de synaptische blaasjes door middel van inhibitie van monoamine transporter 2 (VMAT2) activiteit (Bisbal & Sanchez, 2019; Goldstein et al., 2015). Dit leidt tot een toename van dopamine in het cytosol en hiermee een toename in het cytotoxische 3,4-dihydroxyfenylacetaldehyde (DOPAL). De remming van complex I door rotenone zorgt voor een afname in NAD<sup>+</sup> (nicotamide-adenine-dinucleotide) waardoor de omzetting van DOPAL naar het minder toxische 3,4-dihydroxyfenylazijnzuur (DOPAC) afneemt (zie Figuur 6).



Figuur 6 Schematische weergave van het effect van rotenone op DOPAL vorming (Goldstein et al., 2015)

#### Moleculaire structuur-activiteit analyse

Modificaties van de driedimensionale structuur van rotenone lijken de remming op de mitochondriale complex I activiteit (sterk) te verminderen, maar deze informatie is niet toepasbaar op andere werkzame stoffen (Miyoshi, 1998). Er zijn verder geen studies gevonden die onderzoek doen naar de exacte moleculaire structuur binnen het rotenone molecuul die verantwoordelijk is voor de neurodegeneratieve effecten van rotenone.

Uit de "similarity" analyse kwamen geen werkzame stoffen naar voren die structureel overeenkomen met rotenone (zie Appendix 2).

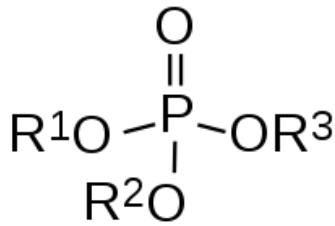
#### Conclusie voor mogelijke handelingsopties/vervolgacties

Er is geen informatie gevonden over welke moleculaire structuur binnen rotenone verantwoordelijk is voor het neurodegeneratieve effect. Daarnaast zijn er geen goedgekeurde werkzame stoffen gevonden die structureel vergelijkbaar zijn met rotenone. Daarom zijn er geen vervolgacties/handelingsopties geïdentificeerd.

### 3.3 Chloorpyrifos (organofosfaten)

Organofosfaat gewasbeschermingsmiddelen zijn insecticiden op basis van een organofosforverbinding met de algemene structuur  $\text{O}=\text{P}(\text{OR})^3$  (Figuur 7).





*Figuur 7 Moleculaire structuur van organofosfaten*

#### *Werkingsmechanisme*

Organofosfaten zijn algemeen bekend als neurotoxische stoffen vanwege hun inhibitie van het acetylcholinesterase (AChE) enzym. Het werkingsmechanisme waarmee organofosfaat stoffen zoals chloorpyrifos neurodegeneratieve ziekten zouden kunnen veroorzaken, is echter minder duidelijk.

Een van de voorgestelde werkingsmechanismen voor de mogelijke neurodegeneratieve effecten van organofosfaten is de vorming van vrije radicalen, die leiden tot een disbalans van (anti)-apoptose eiwitten, zoals Bax en Bcl-2 en neuronale celdood (Singh et al., 2018; Yadav et al., 2016). Dit verandert de mitochondriale membraanpotentiaal en vergemakkelijkt de afgifte van cytochroom-C en activering van neuronale apoptose (geprogrammeerde celdood). Door de verhoogde oxidatieve stress en lipide peroxidatie wordt de samenstelling van "lipid rafts" (vet-vlotten) veranderd. Dit speelt onder andere een rol bij de accumulatie van bèta amyloïde, een van de kenmerken van de ziekte van Alzheimer. Ook neuroinflammatie van microglia-cellen wordt als mogelijke rol in het neurodegeneratieve effect van organofosfaten zoals chloorpyrifos genoemd (Weis et al., 2021).

#### *Moleculaire structuur-activiteit analyse*

Er zijn geen studies gevonden die onderzoek doen naar een moleculaire structuur-activiteit relatie van de organofosfaten met het ontstaan van neurodegeneratieve ziekten. Wel zijn er studies beschikbaar die suggereren dat meerdere organofosfaten neurodegeneratieve ziekten kunnen veroorzaken. Zo kunnen zowel chloorpyrifos, diisopropylphosphorofluoridate (DFP) en parathion in Wistar ratten oxidatieve stress in de hersenen veroorzaken wat hint naar een mogelijk gedeeld werkingsmechanisme voor in ieder geval een deel van de organofosfaten (López-Granero et al., 2013). Deze drie werkzame stoffen zijn overigens niet (meer) in de EU goedgekeurd. In de "similarity" analyse zijn geen goedgekeurde werkzame stoffen geïdentificeerd die structureel overeenkomen met chloorpyrifos of de algemene organofosfaat-esters structuur (zie Appendix 2).

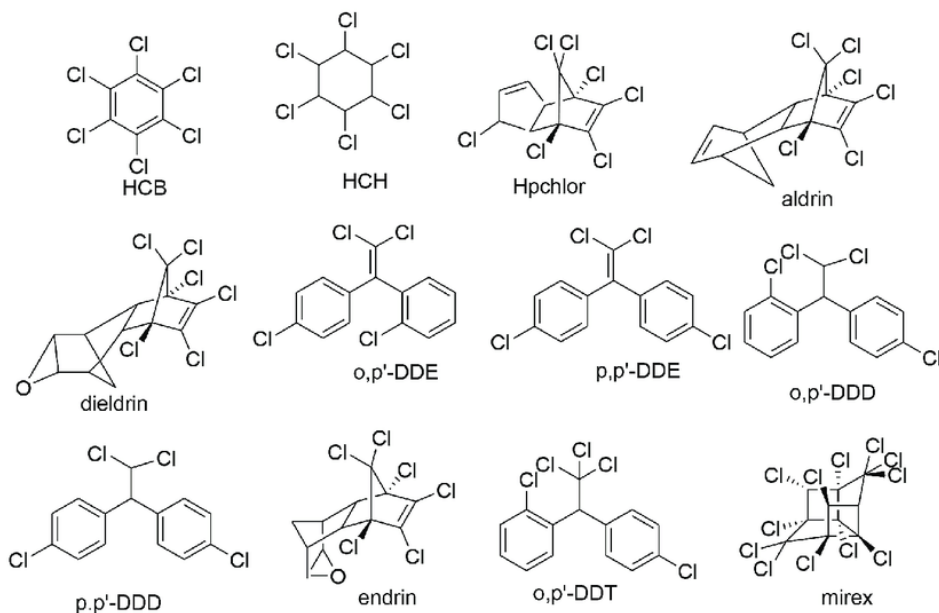
#### *Conclusie voor mogelijke handelingsopties/vervolgacties*

Hoewel er studies beschikbaar zijn die suggereren dat meerdere organofosfaten neurodegeneratieve ziekten kunnen veroorzaken, kunnen er geen conclusies worden getrokken over mogelijke risico's op neurodegeneratieve ziekten voor deze chemische klasse van stoffen als geheel. Ten eerste is de chemische klasse groot en qua moleculaire structuur zijn de verschillen tussen de werkzame stoffen sterk. Verder is

het zo dat er voor maar een klein aantal stoffen binnen deze groep informatie is te vinden over mogelijke neurodegeneratieve effecten. Daarnaast zijn er sterke verschillen in de mate van (algemene) toxiciteit binnen deze chemische klasse. In een *in vitro* studie naar AChE inhibitie waarin 16 organofosfaten zijn getest, werden bijvoorbeeld grote verschillen in potentie waargenomen met chlorethoxyfos-oxon en naled als meest potente stoffen en ethoprop, omethoat, methamidofos en fenamifos als minst potente stoffen (Meek et al., 2021). Voor mogelijke neurodegeneratieve effecten is geen informatie beschikbaar over eventuele verschillen in potentie. Er zijn geen goedgekeurde werkzame stoffen gevonden die structureel vergelijkbaar zijn met chloorpyrifos of de organofosfaat-ester structuur. Daarom zijn er geen handelingsopties geïdentificeerd.

### 3.4 Organochloor werkzame stoffen

Organochloor werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen zijn koolwaterstofverbindingen die meerdere chloor substituenten bevatten. Ze hebben een insecticide werking. Figuur 8 toont de moleculaire structuur van enkele organochloor werkzame stoffen.



Figuur 8 Moleculaire structuur van enkele organochloor werkzame stoffen.

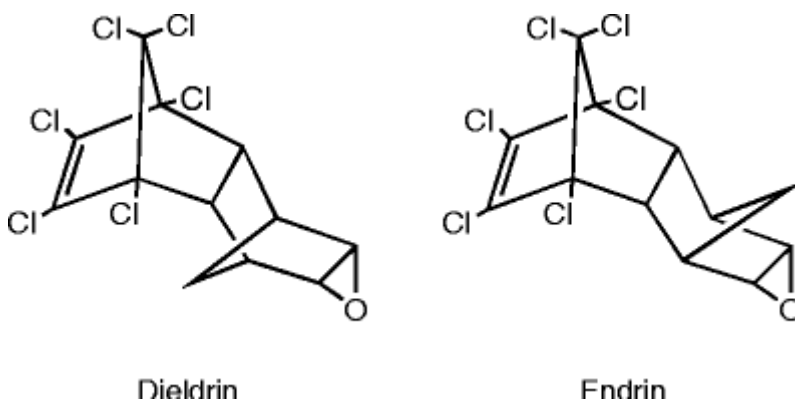
#### Werkingsmechanisme

De meeste onderzoeken naar een mogelijk neurodegeneratief effect van organochloor werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen zijn uitgevoerd met dieldrin. Dieldrin is een lipofiele stof die makkelijk de bloed-hersenbarrière kan doorkruisen en in staat is om dopaminerge neuronen binnen te komen (Kanthasamy et al., 2005). Dieldrin heeft een remmend effect op complex III van de mitochondriale ademhalingsketen, en induceert reactieve zuurstofsoorten wat leidt tot celdood van de dopaminerge neuronen (Baltazar et al., 2014; Kanthasamy et al., 2005; Song et al., 2000). Daarnaast verandert het intracellulaire dopamineniveaus door oxidatie, remming van de

dopamine transporter (DAT) en de VMAT2 transporter. De toegenomen extracellulaire dopamine wordt omgezet naar het toxische DOPAL. In een *in vitro* studie werd tegelijkertijd een afname waargenomen in de omzetting van DOPAL naar DOPAC wat wijst op een remming van aldehyde dehydrogenase (Allen et al., 2013). Ook in muizen werd een afname in DOPAC waargenomen (Hatcher et al., 2007). Verder zorgt dieldrin voor depolarisatie van de mitochondriale membraanpotentialiaal waardoor cytochroom c in het cytosol komt, wat uiteindelijk ook tot celdood leidt (Baltazar et al., 2014; Kanthasamy et al., 2005).

#### *Moleculaire structuur-activiteit analyse*

Er is één artikel gevonden waarin een onderzoek is beschreven naar de structuur-activiteit relatie van dieldrin-analogen in dopaminerge cellen (Allen et al., 2013). Drie aspecten van de structuur waren geanalyseerd. Ten eerste is in groep 1 gekeken naar het effect van de relatieve driedimensionale oriëntatie van de gebrugde verbinding door het testen van endrin waar die verbinding tegenovergesteld is (zie Figuur 9) en desmethyl dieldrin waar die verbinding afwezig is. In groep 2 is gekeken naar het effect van de identiteit van de polaire epoxidegroep door het testen van aldrin waar die afwezig is (zie Figuur 8) en cis aldrin diol waar de epoxidegroep gehydrolyseerd is tot diol. In groep 3 is gekeken naar het gecombineerde effect van die twee elementen door isodrin te testen (geen epoxide en tegenovergestelde oriëntatie van de gebrugde verbinding) en desmethyleen aldrin (beide afwezig).



*Figuur 9 Chemische structuur van dieldrin en endrin met tegenovergestelde oriëntatie van de gebrugde verbinding*

De tegenovergestelde configuratie van de gebrugde verbinding (endrin en isodrin) zorgde ervoor dat er nog nauwelijks een effect op DOPAL en de verdere metabolieten (DOPAC en DOPET) werd waargenomen. De afwezigheid van de gebrugde verbinding (desmethyl dieldrin en desmethyleen aldrin) zorgde juist voor een sterke toename in DOPAL ten opzichte van dieldrin. De verandering in de polaire groep zorgde ook voor een sterke toename in het effect op de DOPAL-concentratie met een factor 7 voor aldrin en een factor 10 voor cis-aldrin (Allen et al., 2013). De studie geeft binnen de organochloor chemische klasse van stoffen duidelijke aanwijzingen over welke moleculaire structuur de neurodegeneratieve potentie van de stof beïnvloeden. Deze informatie kan echter niet geëxtrapoleerd worden naar andere chemische klassen

van werkzame stoffen, omdat de informatie de specificatie oriëntatie en/of polaire groep binnen de chemische klasse betreft.

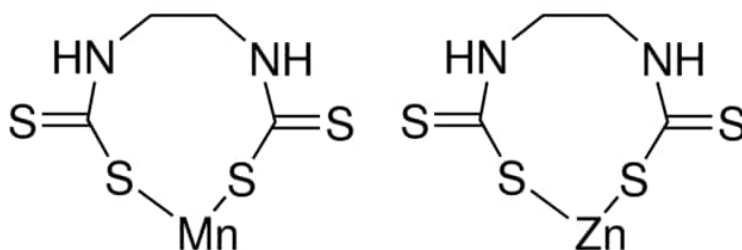
Uit de analyse van de EU pesticide database blijkt dat er geen organochloor werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen goedgekeurd zijn in de EU (zie Appendix 1 voor een overzicht van de organochloor werkzame stoffen). Ook uit de "similarity" analyse zijn geen werkzame stoffen naar voren gekomen die in structuur vergelijkbaar zijn met de referentiestof dieldrin (zie Appendix 2).

*Conclusie voor mogelijke handelingsopties/vervolgacties*

Aangezien er geen organochloor werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen of andere structureel overeenkomende werkzame stoffen op de markt zijn in de EU, zijn er geen vervolgacties/handelingsopties nodig.

### 3.5 Mancozeb en Maneb (dithiocarbamaten)

Mancozeb en maneb behoren tot de dithiocarbamaat chemische klasse. Mancozeb is een combinatie van twee andere dithiocarbamaten, namelijk maneb en zineb (zie Figuur 10). Binnen deze chemische klasse ligt het verschil in de moleculaire structuur onder andere in het metaalatoom dat ook de naam van de werkzame stof bepaalt. Zo is er bijvoorbeeld maneb (mangaan (Mn)), zineb (zink (Zn)) en mancozeb (Mn en Zn) (Costa & Aschner, 2014). Er zijn ook voorbeelden van dithiocarbamaten zonder metaalatoom zoals thiram. Binnen de dithiocarbamaat chemische klasse is er een verdere onderverdeling in ethyleenbis-dithiocarbamaten (zoals maneb, mancozeb, zineb, metiram en nabam), dimethyl-dithiocarbamaten (zoals ziram en ferbam) en methyl-dithiocarbamaten (zoals metam natrium). Dithiocarbamaten worden toegepast tegen schimmels.



Figuur 10 Chemische structuur van mancozeb (=combinatie van links de structuur van maneb en rechts zineb).

*Werkingsmechanisme*

Voor dithiocarbamaten, zoals maneb en ziram, is in *in vitro* studies aangetoond dat ze een remmend effect hebben op aldehyde-dehydrogenase (ALDH) activiteit (Fitzmaurice et al., 2014). Dit zorgt voor een toename in de toxische DOPAL, een metabool van dopamine, omdat het de omzetting naar DOPAC remt. Maneb heeft ook een invloed op de mitochondriale functie via complex III van de mitochondriale ademhalingsketen. Dit draagt bij aan ROS productie en mitochondriale schade (Baltazar et al., 2014; Drechsel & Patel, 2008; Zhang et al., 2003).

*Moleculaire structuur-activiteit analyse*

Er werd lang gedacht dat maneb mogelijke neurodegeneratieve effecten zou kunnen veroorzaken vanwege het mangaan element in de structuur, aangezien er een link is gevonden tussen mangaan blootstelling en de ziekte van Parkinson en Alzheimer in lammers (Martins et al., 2019; Moretto & Colosio, 2011). Uit studies blijkt echter dat de mogelijke neurodegeneratieve effecten van maneb onafhankelijk zijn van het mangaan element. De ethyleenbis-dithiocarbamaat (EBDC) component van maneb en niet de mangaan component wordt verantwoordelijk geacht voor het neurodegeneratieve effect (Barlow et al., 2003; Soleo et al., 1996).

Binnen de dithiocarbamatengroep lijken het vooral de ethyleenbis-dithiocarbamaten en diethyl-dithiocarbamaten te zijn die mogelijke neurodegeneratieve effecten veroorzaken.

In muizen versterkte ethyleenbis-dithiocarbamaat bijvoorbeeld het effect van MPTP op dopamine uitputting, terwijl methyl-dithiocarbamaat dit effect niet had (McGrew et al., 2000).

In een *in vitro* studie naar het effect van verschillende dithiocarbamaten op dopamine-accumulatie in de synaptosomen bleek dat ethyleenbis-dithiocarbamaten (maneb, nabam en zineb) en diethyl-dithiocarbamaten wel dopamine-accumulatie veroorzaakten, maar dat dimethyl-dithiocarbamaat (ziram) en methyl-dithiocarbamaten (vapam (=metam natrium)) geen effect hebben op dopamine-accumulatie (Barlow et al., 2003).

In een andere *in vitro* studie naar het effect van verschillende dithiocarbamaten op ALDH-activiteit hadden de ethyleenbis-dithiocarbamaten mancozeb, maneb en ziram en de dimethyl-dithiocarbamaten ferbam, thiram en ziram een remmend effect op ALDH-activiteit. Het methyl-dithiocarbamaat metam natrium had geen effect (Fitzmaurice et al., 2014).

Uit de "similarity" analyse kwamen de stoffen dazomet, metam en ziram naar voren als structureel overeenkomend met de dithiocarbamaat substructuur (zie Appendix 2). Er zijn geen hits gevonden met ethyleenbis-dithiocarbamaat als referentie structuur. De diethyleenbis-dithiocarbamaat metiram was geen onderdeel van de "similarity" analyse, aangezien de SMILES code ontbrak.

*Analyse van het huidige middelenpakket*

Binnen de EU zijn er vier dithiocarbamaten als werkzame stoffen goedgekeurd. Dit betreft dazomet, metam, metiram en ziram.

Van de vier goedgekeurde dithiocarbamaten zijn er twee ook daadwerkelijk in Nederland in een gewasbeschermingsmiddel toegelaten, namelijk metam natrium en metiram. Metam natrium behoort tot de methyl-dithiocarbamaten. Hoewel de beschikbare informatie over moleculaire structuur-activiteit relaties enigszins beperkt is, zijn er twee studies waarin methyl-dithiocarbamaten de mogelijke neurodegeneratieve effecten van de ethyleenbis-dithiocarbamaten niet delen. Er zijn dus geen aanwijzingen dat metam natrium neurodegeneratief kan werken.

Metiram is een ethyleenbis-dithiocarbamaat. Voor meerdere ethyleenbis-dithiocarbamaten, zoals maneb en zineb, lijken mechanistische *in vitro* studies aan te tonen dat ze een neurodegeneratief effect zouden kunnen hebben. Er is één gewasbeschermingsmiddel in Nederland op de markt met de werkzame stof metiram die een vrij beperkt gebruik heeft (1 toepassing per jaar in peren).

#### *Literatuuronderzoek metiram*

Er is een literatuuronderzoek uitgevoerd om te kijken of er specifieke informatie beschikbaar was over mogelijke neurodegeneratieve effecten voor metiram zelf. Gezien de beperkte hoeveelheid beschikbare literatuur is "metiram" als zoekterm gebruikt zonder verdere verfijning. Uit dit literatuuronderzoek blijkt dat er geen wetenschappelijke publicaties beschikbaar zijn waarin onderzoek is gedaan naar mogelijke neurodegeneratieve effecten van metiram.

#### *Conclusie voor mogelijke handelingsopties/vervolgacties*

Op basis van de beschikbare informatie lijkt metam natrium het werkingsmechanisme van de ethyleenbis-dithiocarbamaten niet te delen en daarom zijn er voor deze stof geen vervolgacties/handelingsopties nodig.

Metiram is een ethyleenbis-dithiocarbamaat. Voor meerdere ethyleenbis-dithiocarbamaten zijn studies beschikbaar in de openbare literatuur die een mogelijk neurodegeneratief effect laten zien. Hier moet de kanttekening bij geplaatst worden dat voor metiram zelf geen studies gevonden zijn en dus kunnen er geen harde conclusies getrokken worden over mogelijke risico's van metiram zelf op neurodegeneratieve effecten.

Op dit moment wordt metiram herbeoordeeld binnen Europa. De periode van de huidige goedgekeuring loopt tot 23 januari 2023. Uit de concept beoordeling over de hormoonversturende eigenschappen uit maart 2021 blijkt dat metiram hormoonversturend is vanwege effecten op de schildklier via de metabooliet ETU<sup>7</sup>.

Hierdoor voldoet de werkzame stof niet aan de goedkeuringscriteria onder Verordening (EG) 1107/2009, en mag niet goedgekeurd worden tenzij het aan de uitzonderingscriteria van verwaarloosbare blootstelling of artikel 4(7) (niet op andere wijze te bestrijden fytoosanitair gevaar) voldoet.

<sup>7</sup> <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/public-consultation-active-substance-metiram-regards-assessments>

## 4 Conclusies

Uit de structuur-activiteit analyse is één werkzame stof naar voren gekomen die op basis van structuurkenmerken mogelijk neurodegeneratief zou kunnen zijn. Verder zijn er geen gewasbeschermingsmiddelen geïdentificeerd waar dit voor geldt. Er is echter vrij weinig informatie beschikbaar waarop moleculaire structuur-activiteit analyses uitgevoerd kunnen worden om de relatie tussen gewasbeschermingsmiddelen en neurodegeneratieve ziekten vast te kunnen stellen. Dit bevestigt het belang van meer data en betere testrichtlijnen voor het bepalen van mogelijke effecten van gewasbeschermingsmiddelen op neurodegeneratieve ziekten.

In het onderzoek is gekeken naar vijf groepen van stoffen, namelijk paraquat, rotenone, mancozeb/maneb, chloorpyrifos en organochloor werkzame stoffen, die op basis van het eerdere verkennend onderzoek (Heusinkveld et al., 2021) waren geselecteerd. Deze stoffen zelf zijn niet meer in de EU goedgekeurd.

- Voor rotenone, de organofosfaten en paraquat was geen informatie beschikbaar waarmee specifieke structuur-activiteit analyses uitgevoerd konden worden. Op basis van de chemische structuur vergelijking van deze stoffen met de in de EU goedgekeurde werkzame stoffen zijn geen stoffen naar voren gekomen die structureel vergelijkbaar zijn.
- Voor de organochloor stoffen is er informatie beschikbaar over welke functionele groepen binnen de moleculaire structuur de mogelijke neurodegeneratieve effecten kunnen beïnvloeden. Deze informatie is echter alleen toepasbaar binnen deze chemische klasse van stoffen en er zijn geen organochloor werkzame stoffen meer goedgekeurd binnen de EU. Er zijn in de chemische structuur vergelijking geen stoffen naar voren gekomen die sterk vergelijkbaar zijn met de referentiestof dieldrin.
- Voor de dithiocarbamaten zijn er aanwijzingen dat met name de ethyleenbis-dithiocarbamaten en mogelijk ook de diethyl-dithiocarbamaten in staat zouden kunnen zijn om neurodegeneratieve effecten te veroorzaken. Methyl-dithiocarbamaten, zoals het in de EU goedgekeurde metam natrium, lijken dit werkingsmechanisme niet te delen. Naast metam natrium is van de dithiocarbamaten alleen metiram toegelaten voor gebruik in Nederland. Metiram is een ethyleenbis-dithiocarbamaat en zou het werkingsmechanisme waarmee deze stoffen neurodegeneratieve ziekten zouden kunnen veroorzaken, kunnen delen. Het gebruik in Nederland is echter zeer beperkt en er zijn geen specifieke aanwijzingen voor neurodegeneratieve effecten in de literatuur gevonden voor metiram zelf. Daarnaast loopt er binnen de EU op dit moment een herevaluatie van de stof (vervaldatum goedkeuring = 31 januari 2023), waarbij de verwachting is dat de werkzame stof niet meer aan de goedkeuringscriteria onder Verordening (EG) 1107/2009 voldoet. Daarom is er geen directe noodzaak voor vervolgacties voor deze stof.

Op basis van de beschikbare informatie zijn er geen gewasbeschermingsmiddelen geïdentificeerd die in Nederland toegelaten zijn, waarvoor op dit moment directe vervolgacties nodig zijn. Voor de werkzame stof metiram wordt het Ctgb en het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) geadviseerd het lopende Europese herbeoordelingstraject te monitoren en verdere handelingsopties te bepalen mocht de stof onverwacht toch een voorstel voor goedkeuring krijgen binnen het proces van de Europese toelating.



## 5 Dankwoord

De auteurs bedanken Emiel Rorije voor zijn waardevolle bijdrage in de "similarity" analyse.



## 6 Referenties

- Allen, E. M. G., Florang, V. R., Davenport, L. L., Jinsmaa, Y., & Doorn, J. A. (2013). Cellular Localization of Dieldrin and Structure–Activity Relationship of Dieldrin Analogues in Dopaminergic Cells. *Chemical Research in Toxicology*, 26(7), 1043-1054. <https://doi.org/10.1021/tx300458b>
- Baltazar, M. T., Dinis-Oliveira, R. J., de Lourdes Bastos, M., Tsatsakis, A. M., Duarte, J. A., & Carvalho, F. (2014). Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases--a mechanistic approach. *Toxicol Lett*, 230(2), 85-103. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.01.039>
- Barlow, B. K., Thiruchelvam, M. J., Bennice, L., Cory-Slechta, D. A., Ballatori, N., & Richfield, E. K. (2003). Increased synaptosomal dopamine content and brain concentration of paraquat produced by selective dithiocarbamates. *J Neurochem*, 85(4), 1075-1086. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01773.x>
- Bastías-Candia, S., Zolezzi, J. M., & Inestrosa, N. C. (2019). Revisiting the Paraquat-Induced Sporadic Parkinson's Disease-Like Model. *Mol Neurobiol*, 56(2), 1044-1055. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1148-z>
- Betarbet, R., Sherer, T. B., MacKenzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A. V., & Greenamyre, J. T. (2000). Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci*, 3(12), 1301-1306. <https://doi.org/10.1038/81834>
- Bisbal, M., & Sanchez, M. (2019). Neurotoxicity of the pesticide rotenone on neuronal polarization: a mechanistic approach. *Neural Regen Res*, 14(5), 762-766. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.249847>
- Blandini, F., & Armentero, M. T. (2012). Animal models of Parkinson's disease. *Febs j*, 279(7), 1156-1166. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08491.x>
- Blesa, J., Phani, S., Jackson-Lewis, V., & Przedborski, S. (2012). Classic and new animal models of Parkinson's disease. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 845618. <https://doi.org/10.1155/2012/845618>
- Costa, L. G., & Aschner, M. (2014). Toxicology of Pesticides. In *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00208-7>
- Dinis-Oliveira, R. J., Remião, F., Carmo, H., Duarte, J. A., Navarro, A. S., Bastos, M. L., & Carvalho, F. (2006). Paraquat exposure as an etiological factor of Parkinson's disease. *Neurotoxicology*, 27(6), 1110-1122. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2006.05.012>
- Drechsel, D. A., & Patel, M. (2008). Role of reactive oxygen species in the neurotoxicity of environmental agents implicated in Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*, 44(11), 1873-1886. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.02.008>
- Duty, S., & Jenner, P. (2011). Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *British journal of pharmacology*, 164(4), 1357-1391. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01426.x>

- Fitzmaurice, A. G., Rhodes, S. L., Cockburn, M., Ritz, B., & Bronstein, J. M. (2014). Aldehyde dehydrogenase variation enhances effect of pesticides associated with Parkinson disease. *Neurology*, *82*(5), 419-426. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000083>
- Franco, R., Li, S., Rodriguez-Rocha, H., Burns, M., & Panayiotidis, M. I. (2010). Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: Relevance to Parkinson's disease. *Chem Biol Interact*, *188*(2), 289-300. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.06.003>
- Goldstein, D. S., Sullivan, P., Cooney, A., Jinsmaa, Y., Kopin, I. J., & Sharabi, Y. (2015). Rotenone decreases intracellular aldehyde dehydrogenase activity: implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem*, *133*(1), 14-25. <https://doi.org/10.1111/jnc.13042>
- Grulke, C. M., Williams, A. J., Thillanadarajah, I., & Richard, A. M. (2019). EPA's DSSTox database: History of development of a curated chemistry resource supporting computational toxicology research. *Computational Toxicology*, *12*, 100096. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.comtox.2019.100096>
- Hatcher, J. M., Richardson, J. R., Guillot, T. S., McCormack, A. L., Di Monte, D. A., Jones, D. P., Pennell, K. D., & Miller, G. W. (2007). Dieldrin exposure induces oxidative damage in the mouse nigrostriatal dopamine system. *Exp Neurol*, *204*(2), 619-630. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.12.020>
- Heusinkveld, H., Wolterink, G., de Jong, E., & Hessel, E. (2021). *Gewasbeschermingsmiddelen en neurodegeneratieve ziekten: mogelijkheden om de toelatingsvereisten te verbeteren*.
- Innos, J., & Hickey, M. A. (2021). Using Rotenone to Model Parkinson's Disease in Mice: A Review of the Role of Pharmacokinetics. *Chem Res Toxicol*, *34*(5), 1223-1239. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00522>
- Kanthasamy, A. G., Kitazawa, M., Kanthasamy, A., & Anantharam, V. (2005). Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology*, *26*(4), 701-719. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2004.07.010>
- Lawson, K. R., & Lawson, J. (2012). LICSS - a chemical spreadsheet in microsoft excel. *Journal of Cheminformatics*, *4*(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-3>
- López-Granero, C., Cañadas, F., Cardona, D., Yu, Y., Giménez, E., Lozano, R., Avila, D. S., Aschner, M., & Sánchez-Santed, F. (2013). Chlorpyrifos-, Diisopropylphosphorofluoridate-, and Parathion-Induced Behavioral and Oxidative Stress Effects: Are They Mediated by Analogous Mechanisms of Action? *Toxicological Sciences*, *131*(1), 206-216. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs280>
- Martins, A. C., Jr., Morcillo, P., Ijomone, O. M., Venkataramani, V., Harrison, F. E., Lee, E., Bowman, A. B., & Aschner, M. (2019). New Insights on the Role of Manganese in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health*, *16*(19). <https://doi.org/10.3390/ijerph16193546>
- McGrew, D. M., Irwin, I., & Langston, J. W. (2000). Ethylenebisdithiocarbamate enhances MPTP-induced striatal dopamine depletion in mice. *Neurotoxicology*, *21*(3), 309-312.

- Meek, E. C., Reiss, R., Crow, J. A., & Chambers, J. E. (2021). Inhibition Kinetics of 16 Organophosphorus Pesticides or Their Active Metabolites on Erythrocyte Acetylcholinesterase From Humans and Rats. *Toxicological Sciences*, 183(2), 404-414. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab031>
- Miller, R. L., James-Kracke, M., Sun, G. Y., & Sun, A. Y. (2009). Oxidative and inflammatory pathways in Parkinson's disease. *Neurochem Res*, 34(1), 55-65. <https://doi.org/10.1007/s11064-008-9656-2>
- Miyoshi, H. (1998). Structure-activity relationships of some complex I inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1364(2), 236-244. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0005-2728\(98\)00030-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0005-2728(98)00030-9)
- Moretto, A., & Colosio, C. (2011). Biochemical and toxicological evidence of neurological effects of pesticides: the example of Parkinson's disease. *Neurotoxicology*, 32(4), 383-391. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.03.004>
- Prasad, E. M., & Hung, S. Y. (2020). Behavioral Tests in Neurotoxin-Induced Animal Models of Parkinson's Disease. *Antioxidants (Basel)*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/antiox9101007>
- Richardson, J. R., Quan, Y., Sherer, T. B., Greenamyre, J. T., & Miller, G. W. (2005). Paraquat Neurotoxicity is Distinct from that of MPTP and Rotenone. *Toxicological Sciences*, 88(1), 193-201. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi304>
- Singh, N., Lawana, V., Luo, J., Phong, P., Abdalla, A., Palanisamy, B., Rokad, D., Sarkar, S., Jin, H., Anantharam, V., Kanthasamy, A. G., & Kanthasamy, A. (2018). Organophosphate pesticide chlorpyrifos impairs STAT1 signaling to induce dopaminergic neurotoxicity: Implications for mitochondria mediated oxidative stress signaling events. *Neurobiol Dis*, 117, 82-113. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.019>
- Soleo, L., Defazio, G., Scarselli, R., Zefferino, R., Livrea, P., & Foà, V. (1996). Toxicity of fungicides containing ethylene-bis-dithiocarbamate in serumless dissociated mesencephalic-striatal primary coculture. *Arch Toxicol*, 70(10), 678-682. <https://doi.org/10.1007/s002040050328>
- Song, S., Cardozo-Pelaez, F., & Sanchez-Ramos, J. (2000). Relationship of Organochlorine Pesticides to Parkinsonism. In A. Storch & M. A. Collins (Eds.), *Neurotoxic Factors in Parkinson's Disease and Related Disorders* (pp. 237-245). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1269-1\\_23](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1269-1_23)
- Thakolwiboon, S., Julayanont, P., & Ruthirago, D. (2017). Pesticides and Parkinson's disease: A potential hazard in agricultural communities. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*, 5, 60. <https://doi.org/10.12746/swrccc.v5i20.406>
- Thirugnanam, T., & Santhakumar, K. (2022). Chemically induced models of Parkinson's disease. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 252, 109213. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2021.109213>
- Tieu, K. (2011). A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a009316-a009316. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009316>

- Uversky, V. N. (2004). Neurotoxicant-induced animal models of Parkinson's disease: understanding the role of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration. *Cell Tissue Res*, 318(1), 225-241. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0937-z>
- Weis, G. C. C., Assmann, C. E., Mostardeiro, V. B., Alves, A. O., da Rosa, J. R., Pillat, M. M., de Andrade, C. M., Schetinger, M. R. C., Morsch, V. M. M., da Cruz, I. B. M., & Costabeber, I. H. (2021). Chlorpyrifos pesticide promotes oxidative stress and increases inflammatory states in BV-2 microglial cells: A role in neuroinflammation. *Chemosphere*, 278, 130417. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130417>
- Wen, S., Aki, T., Unuma, K., & Uemura, K. (2020). Chemically Induced Models of Parkinson's Disease: History and Perspectives for the Involvement of Ferroptosis. *Front Cell Neurosci*, 14, 581191. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.581191>
- Yadav, S., Yadav, R., & Singh, M. K. (2016). Organophosphates induced Alzheimer's Disease: An Epigenetic Aspect. *iMedPub Journals*, 2(1), 9.
- Zhang, J., Fitsanakis, V. A., Gu, G., Jing, D., Ao, M., Amarnath, V., & Montine, T. J. (2003). Manganese ethylene-bis-dithiocarbamate and selective dopaminergic neurodegeneration in rat: a link through mitochondrial dysfunction. *J Neurochem*, 84(2), 336-346. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01525.x>

## 7 Appendices

### **Appendix 1**

Overzicht van werkzame stoffen (Engelse naamgeving) gecontroleerd op goedkeuringsstatus in de EU pesticide database

#### *Bipyridyl herbiciden:*

- Paraquat
- Cyperquat
- Diethamquat
- Difenzoquat
- Diquat
- Morfamquat

#### *Organochloor werkzame stoffen:*

- Aldrin
- Chlordane
- Chlordecone
- Dieldrin
- Dicofol
- Dienochlor
- DDT (dichlorodiphenyl-trichloroethane)
- Endosulfan
- Endrin
- Heptachlor
- Hexochlorobenzene
- Endosulfan
- Lindane
- Methoxychlor
- Mirex/penchlordecone
- Pentachlorophenol
- Toxaphene

#### *Dithiocarbamaten:*

- Ferbam
- Maneb
- Mancozeb
- Metam sodium
- Metiram
- Nabam
- Propineb
- Sodium dimethyldithiocarbamate
- Sodium tetrathiocarbamate
- Thiram
- Zineb
- Zinc-dimethyldithiocarbamate (DADZ)
- Ziram

## Appendix 2

### Resultaten "similarity" analyse

Tabel 3 Resultaten voor de referentie structuren rotenone, phytestrogen backbone, bipyridyl, dieldrin

Substance	CAS#	<b>Sim Search @ 0.7:</b> <b>C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C</b> <b>Rotenone similarity &gt;70%</b> <b>0 hits</b>	<b>SSS:</b> <b>O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3</b> <b>Phytoestrogen backbone</b> <b>0 hits</b>	<b>Sim Search @ 0.7:</b> <b>c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2</b> <b>Paraquat similarity &gt;70%</b> <b>0 hits</b>	<b>S SSS:</b> <b>c1cc[n+]cc1</b> <b>charged single pyridyl ring</b>	<b>Sim Search @ 0.7:</b> <b>C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3</b> <b>Dieldrin similarity &gt;70%</b> <b>0 hits</b>	<b>Sim Search @ 0.7:</b> <b>SC(=S)NCCNC(=S)S</b> <b>Ethylene-bis-dithiocarbamate</b> <b>&gt; 70%</b> <b>0 hits</b>	<b>SSS:</b> <b>S=C(S)N</b> <b>dithiocarbamates</b> <b>4 hits</b>	<b>Sim Search @ 0.7:</b> <b>c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl</b> <b>Chlorpyrifos similarity &gt;70%</b> <b>0 hits</b>	<b>SSS:</b> <b>O=P(O)(O)O</b> <b>OP-esters</b> <b>0 hits</b>
<b>Substance with a positive score</b>										
Dazomet	533-74-4	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Metam (incl. -potassium and -sodium)	137-42-8	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	137-41-7	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Ziram	137-30-4	0	0	0	0	0	0	1	0	0



Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3ccc cc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)N CCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
1,4-Dimethylnaphthalene	571-58-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-Decanol	112-30-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-methylcyclopropene	3100-04-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-Naphthylacetamide (1-NAD)	86-86-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-Naphthylacetic acid (1-NAA)	86-87-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,4-D	94-75-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,4-DB	94-82-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,5-Dichlorobenzoic acid methylester	2905-69-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Phenylphenol (incl. sodium salt orthophenyl phenol)	90-43-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24-Epibrassinolide	78821-43-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6-Benzyladenine	1214-39-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
8-Hydroxyquinoline incl. oxyquinoleine	134-31-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abamectin (aka avermectin B1a en B1b)	65195-55-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	65195-56-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acequinocyl	57960-19-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acetamiprid	135410-20-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acetic acid	64-19-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acibenzolar-S-methyl (benzothiadiazole)	135158-54-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aclonifen	74070-46-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aluminium ammonium sulphate	7784-26-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aluminium silicate (aka kaolin)	12141-46-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aluminium sulphate	10043-01-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ametoctradin	865318-97-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amidosulfuron	120923-37-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3ccc cc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Aminopyralid	150114-71-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amisulbrom	348635-87-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Azoxystrobin	131860-33-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Beflubutamid	113614-08-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Benalaxyl-M	98243-83-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Benfluralin	1861-40-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bensulfuron	83055-99-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bentazone	25057-89-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Benthiavalicarb	177406-68-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Benzoic acid	65-85-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Benzovindiflupyr	1072957-71-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bifenazate	149877-41-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bifenox	42576-02-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bispyribac	125401-92-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bixafen	581809-46-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(Cl)Cl)Cl)Cl)Cl)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Boscalid (formerly nicobifen)	188425-85-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bromuconazole	116255-48-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupirimate	41483-43-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Buprofezin	69327-76-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Calcium carbide	75-20-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Calcium carbonate	471-34-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Capric acid (CAS 334-48-5)	334-48-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Caprylic acid (CAS 124-07-2)	124-07-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Captan	133-06-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Carbon dioxide (active substance)	124-38-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Carfentrazone-ethyl	128639-02-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Carvone	33204-74-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chlorantraniliprole	500008-45-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3ccc cc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Chlormequat	999-81-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chlorotoluron	15545-48-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chromafenozide	143807-66-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clethodim	99129-21-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clodinafop	105512-06-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clofentezine	74115-24-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clomazone	81777-89-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clopyralid	57754-85-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Copper compounds	1317-39-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7447-39-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20427-59-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7758-98-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1332-65-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1333-22-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Copper hydroxide	20427-59-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Copper oxide	1317-38-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3ccc cc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)N CCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Cyantraniliprole	736994-63-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyazofamid	120116-88-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycloxydim	101205-02-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyflufenamid	180409-60-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyflumetofen	400882-07-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyhalofop-butyl	122008-85-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cymoxanil	57966-95-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cypermethrin	52315-07-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyprodinil	121552-61-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Daminozide	1596-84-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deltamethrin	52918-63-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diammonium phosphate	12135-76-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dicamba	1918-00-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dichlorprop-P	15165-67-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diclofop	40843-25-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Difenoconazole	119446-68-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diflufenican	83164-33-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dimethachlor	50563-36-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dimethenamid-P	163515-14-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dimethomorph	110488-70-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dimoxystrobin	149961-52-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dithianon	3347-22-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dodecyl acetate	112-66-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dodemorph	31717-87-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dodine	2439-10-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Esfenvalerate	66230-04-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ethephon	16672-87-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ethofumesate	26225-79-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ethylene	74-85-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Etofenprox	80844-07-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Etoxazole	153233-91-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Eugenol	97-53-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatty acids C7 to C20 (Pelargonic acid (CAS 112-05-0))	112-05-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	334-48-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	124-07-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	143-07-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	112-80-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	111-11-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	110-42-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fenazaquin	120928-09-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fenhexamid	126833-17-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fenoxaprop-P	113158-40-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fenpicoxamid (formerly: Lyserphenvalpyr)	517875-34-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fenpropidin	67306-00-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fenpyrazamine	473798-59-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fenpyroximate	134098-61-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0



Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Flazasulfuron	104040-78-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Flonicamid (IKI-220)	158062-67-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Florasulam	145701-23-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Florpyrauxifen-benzyl	1390661-72-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fluazifop-P	83066-88-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fluazinam	79622-59-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Flubendiamide	272451-65-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fludioxonil	131341-86-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Flufenacet (formerly fluthiamide)	142459-58-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Flumetralin	62924-70-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Flumioxazin	103361-09-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fluometuron	2164-17-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fluopicolide	239110-15-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fluopyram	658066-35-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fluoxastrobin	361377-29-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Flupyradifurone	951659-40-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fluroxypyr	69377-81-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Flutianil	958647-10-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Flutolanil	66332-96-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fluxapyroxad	907204-31-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Folpet	133-07-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Foramsulfuron	173159-57-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Forchlorfenuron	68157-60-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Formetanate	22259-30-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fosetyl	39148-24-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fosthiazate	98886-44-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gamma-cyhalothrin	76703-62-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Geraniol	106-24-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gibberellic acid	77-06-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gibberellins (A4/A7)	468-44-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	510-75-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Glyphosate	1071-83-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Halauxifen-methyl	943831-98-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Halosulfuron - methyl	100784-20-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hexythiazox	78587-05-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hydrogen peroxide	7722-84-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hymexazol	10004-44-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Imazalil (aka enilconazole)	35554-44-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Imazamox	114311-32-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Indolylbutyric acid	133-32-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Iodosulfuron	144550-36-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Iproconazole	125225-28-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Iprovalicarb	140923-17-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Isofetamid	875915-78-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Isopyrazam	881685-58-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Isoxaben	82558-50-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(Cl)Cl)Cl)Cl)Cl)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Isoxaflutole	141112-29-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kresoxim-methyl	143390-89-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-Ascorbic acid	50-81-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-cysteine	52-90-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
lambda-Cyhalothrin	91465-08-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Laminarin	9008-22-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lauric acid (CAS 143-07-7)	143-07-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lavandulyl senecioate	25905-14-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lenacil	2164-08-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malathion	121-75-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maleic hydrazide	123-33-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maltodextrin	9050-36-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mandipropamid	374726-62-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MCPA	94-74-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MCPB	94-81-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Mecoprop-P	93-65-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mefentrifluconazole	1417782-03-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mepanipyrim	110235-47-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mepiquat	24307-26-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meptyldinocap	131-72-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mesosulfuron	208465-21-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mesotrione	104206-82-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metaflumizone		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metalaxyl	57837-19-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metalaxyl-M	70630-17-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metamitron	41394-05-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metazachlor	67129-08-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metconazole	125116-23-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Methoxyfenozide	161050-58-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Methyl decanoate (CAS 110-42-9)	110-42-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3ccc cc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Methyl octanoate (CAS 111-11-5)	111-11-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metobromuron	3060-89-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metrafenone	220899-03-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metribuzin	21087-64-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metsulfuron-methyl	74223-64-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Milbemectin	51596-10-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Napropamide	15299-99-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nicosulfuron	111991-09-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oleic acid (CAS 112-80-1)	112-80-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oxamyl	23135-22-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oxathiapiprolin	1003318-67-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oxyfluorfen	42874-03-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paclobutrazol	76738-62-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Penconazole	66246-88-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pendimethalin	40487-42-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Penflufen	494793-67-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Penoxsulam	219714-96-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Penthiopyrad	183675-82-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pethoxamid	106700-29-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Phenmedipham	13684-63-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Picloram	1918-02-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Picolinafen	137641-05-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pinoxaden	243973-20-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pirimicarb	23103-98-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pirimiphos-methyl	29232-93-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Potassium hydrogen carbonate	298-14-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Potassium phosphonates (formerly potassium phosphite)	13977-65-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prohexadione	127277-53-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Propamocarb	25606-41-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3ccc cc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Propaquizafop	111479-05-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Propoxycarbazon	145026-81-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Propyzamide	23950-58-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Proquinazid	189278-12-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prosulfocarb	52888-80-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prosulfuron	94125-34-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prothioconazole	178928-70-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyraclostrobin	175013-18-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyraflufen-ethyl	129630-19-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyrethrins	25402-06-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	121-20-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4466-14-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1172-63-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	121-21-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	121-29-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyridaben	96489-71-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0



Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3ccc cc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Pyridalyl	179101-81-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyridate	55512-33-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyrimethanil	53112-28-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyriofenone	688046-61-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyriproxyfen	95737-68-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyroxsulam	422556-08-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Quinmerac	90717-03-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Quizalofop-P	94051-08-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Quizalofop-P-ethyl	100646-51-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rescalure	67601-06-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rimsulfuron (aka renriduron)	122931-48-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S-abscisic acid	21293-29-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S-Metolachlor	87392-12-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sedaxane	874967-67-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Silthiofam	175217-20-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Sintofen (aka Cintofen)	130561-48-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sodium 5-nitroguaiacolate	67233-85-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sodium chloride	7647-14-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sodium hydrogen carbonate (low risk active substance)	144-55-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sodium o-nitrophenolate	824-39-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sodium p-nitrophenolate	824-78-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spinetoram	187166-15-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spiromesifen	283594-90-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spirotetramat	203313-25-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spiroxamine	118134-30-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sulcotrione	99105-77-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sulfosulfuron	141776-32-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sulfoxaflor	946578-00-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sulfuryl fluoride	2699-79-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
tau-Fluvalinate	102851-06-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tebuconazole	107534-96-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tebufenozide	112410-23-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tebufenpyrad	119168-77-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tefluthrin	79538-32-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tembotrione	335104-84-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Terbutylazine	5915-41-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tetraconazole	112281-77-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tetradecan-1-ol	112-72-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thiabendazole	148-79-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thiencarbazone-methyl	317815-83-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thifensulfuron-methyl	79277-27-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thymol	89-83-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tolclofos-methyl	57018-04-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tri-allate	2303-17-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tribasic copper sulfate	1333-22-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Substance	CAS#	Sim Search @ 0.7: C1C(Oc2c1c3OC4COc5cc(c(cc5C4C(c3cc2)=O)OC)OC)C(C)=C Rotenone similarity >70% 0 hits	SSS: O1C=C(C(c2c1cccc2)=O)c3cccc3 Phytoestrogen backbone 0 hits	Sim Search @ 0.7: c1c[n+](C)ccc1-c2cc[n+](C)cc2 Paraquat similarity >70% 0 hits	S SSS: c1cc[n+]c1 charged single pyridyl ring	Sim Search @ 0.7: C12C3C(C(C4C1C5(C(=C(C4(C5(CI)CI)CI)CI)CI)C2)O3 Dieldrin similarity >70% 0 hits	Sim Search @ 0.7: SC(=S)NCCNC(=S)S Ethylene-bis-dithiocarbamates > 70% 0 hits	SSS: S=C(S)N dithiocarbamates 4 hits	Sim Search @ 0.7: c1c(c(nc(c1Cl)Cl)OP(OCC)(=S)OCC)Cl Chlorpyrifos similarity >70% 0 hits	SSS: O=P(O)(O)O OP-esters 0 hits
<b>Substance without a positive score</b>										
Tribenuron (aka metometuron)	101200-48-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Triclopyr	55335-06-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trifloxystrobin	141517-21-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Triflurosulfuron	126535-15-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trinexapac (aka cimeta carb ethyl)	95266-40-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Triticonazole	138182-18-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tritosulfuron	142469-14-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urea	57-13-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Valifenalate (formerly Valiphenal)	283159-90-0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zoxamide	156052-68-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0



**RIVM**

*De zorg voor morgen begint vandaag*