

Schade door fipronil, wat nu?

Een interdisciplinair onderzoek naar de veroorzaking van schade voor de mens en het verhalen hiervan

Cursuscode: LA3V11003

13 april 2018

Saïd el Khouani	- 3538060 - Kunstmatige Intelligentie - dr. Hugo Schnack
Annemiek Jordaan	- 4242939 - Biologie - prof. dr. Martin van den Berg
Inge Maassen	- 5550483 - Duurzame Landbouw - Drs. Cor Langeveld
Florianne Peters van Neijenhof	- 5517206 - Rechtsgeleerdheid - Mr. Irene Aronstein

Inhoudsopgave

Samenvatting	4
Inleiding	5
1.1 Het effect van fipronil op het milieu	8
1.1.1 De milieumeetlat	8
1.1.2.1 Waterleven	11
1.1.2.2 Bodemleven	12
1.1.2.3 Grondwater	12
1.1.2.4 Bestuivers en bestrijders	12
1.1.2.5 Toepasser	13
1.1.3 Overzicht van literatuur van de schade van fipronil op het milieu	13
1.1.3.1 Water	13
1.1.3.2 Bodem	14
1.1.3.3 Lucht	15
1.1.3.4 Bestuivers	15
1.1.3.5 Gewervelden	16
1.1.4 Conclusie	17
1.2 Het effect van fipronil op de menselijke gezondheid	18
1.2.1 Blootstelling	18
1.2.2 Toxicokinetiek	21
1.2.2.1 Absorptie	21
1.2.2.2 Distributie	22
1.2.2.3 Metabolisme	22
1.2.2.4 Excretie	23
1.2.3 Toxicodynamiek	24
1.2.3.1 Levertoxiciteit	25
1.2.3.2 Darmtoxiciteit	27
1.2.3.3 Neurotoxiciteit	28
1.2.4 Conclusie	31
1.3 Aantonen en verminderen pesticidengebruik door <i>machine learning</i>	33
1.3.1 <i>Machine learning</i>	33
1.3.1.1 Mogelijke problemen	34

1.3.1.2 Trainen van data	35
1.3.2 <i>Machine learning</i> en vroegtijdige herkenning van ongedierte en ziektes in landbouwproducten	36
1.3.2.1 <i>Cognitive vision</i>	36
1.3.2.2 <i>Support Vector Machines</i>	37
1.3.2.3 <i>Feature extraction</i>	39
1.3.2.4 Elektronische neus	40
1.3.3 Inzetten van <i>machine learning</i> ter detectie van pesticiden in landbouwproducten	40
1.3.3.1 Detectie met smartphones	41
1.3.3.2 <i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i>	42
1.3.4 Conclusie	43
1.4 Toxiciteit en causaliteit: de oplossing van de Hoge Raad	44
1.4.1 Werkgeversaansprakelijkheid (artikel 7:658 BW)	46
1.4.2 De betekenis en reikwijdte van de zorgplicht	47
1.4.3 Causaliteit bij toxische stoffen	49
1.4.4 Proportionele aansprakelijkheid: een oplossing?	52
1.4.5 Conclusie	54
2 <i>Common ground</i>	55
2.1 Aannames en conflicten	55
2.2 Conflicterende concepten en <i>common ground</i>	57
2.2.1 Schade	57
2.2.2 Causaliteit	58
2.2.3 Legaal/illegaal	61
3 <i>More comprehensive understanding</i>	63
3.1 Discussie en <i>action horizon</i>	64
Conclusie	67
Literatuurlijst	68

Samenvatting

Dit verslag is geschreven vanuit de disciplines duurzame landbouw, biologie, kunstmatige intelligentie en rechtsgeleerdheid en beantwoordt de volgende hoofdvraag: hoe is het gebruik van fipronil, mede via schade aan het milieu, schadelijk voor de menselijke gezondheid en wat het voornaamste probleem met de betrekking tot het verhalen van deze schade? Door middel van integratie van de inzichten van deze vier disciplines is de hoofdvraag zo volledig mogelijk beantwoord. Biologie onderzoekt de schade van fipronil voor de menselijke gezondheid en concludeert dat het gebruik van fipronil kan leiden tot milde gezondheidsklachten. De concentraties die in onderzoek zijn gebruikt komen in het echt echter nauwelijks voor, dus de schade door het gebruik van fipronil voor de menselijke gezondheid is beperkt. Duurzame landbouw evalueert de milieumeetlat en vergelijkt dit met de wetenschappelijke kennis betreffende de schade van fipronil aan het milieu. De directe schade voor de mens als gevolg van het legale gebruik van fipronil in de landbouw in Europa en dus ook in Nederland is nihil, omdat fipronil in Europa alleen als zaadcoating gebruikt wordt. Kunstmatige intelligentie kijkt hoe met behulp van *machine learning* het gebruik van fipronil kan worden aangetoond. Rechtsgeleerdheid concludeert dat het probleem bij het verhalen van schade veroorzaakt door het gebruik van fipronil het aantonen van het causaal verband tussen de schade en fipronil is. De beantwoording van de hoofdvraag luidt: de schade voor de mens is nihil wanneer fipronil op een legale manier in de landbouw in Nederland wordt gebruikt. In grotere hoeveelheden echter leidt fipronil wel tot schade voor de mens, namelijk gezondheidsschade en verlies aan biodiversiteit. Schade voor de mens als gevolg van fipronil is moeilijk te verhalen, omdat er een kloof is tussen algemene en specifieke causaliteit. De inzichten van dit verslag kunnen zinvol zijn voor een diversiteit aan natuurwetenschappers en juristen die zich bezighouden met problematiek rondom het gebruik van andere pesticiden of toxische stoffen.

Inleiding

In de zomer van 2017 werd in vrijwel alle Europese lidstaten het bestrijdingsmiddel fipronil aangetroffen in eieren (Schotman, 2017). Aangezien dit middel is verboden in de pluimveehouderij, greep de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit in door enkele pluimveebedrijven te blokkeren (Alles over fipronil in eieren, z.j.). De besmette eieren waren echter reeds in de supermarkten beland en er ontstond paniek onder consumenten die vreesden voor mogelijke gezondheidsrisico's. Hoewel deze 'fipronilcrisis' (ook wel aangeduid als het 'fipronilschandaal', mede vanwege de laksheid waarvan de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit werd beschuldigd (2,5 miljoen kippen geruimd door fipronil-schandaal, z.j.)) inmiddels lijkt verholpen, blijven de gevolgen van deze crisis merkbaar. Zo vormt de met fipronil besmette mest nog steeds een probleem voor veel boeren (Schotman, 2018).

Het einde van de fipronilcrisis betekent echter niet het einde van het gebruik van fipronil. Fipronil is illegaal in de pluimveehouderij, maar in de Europese Unie (EU) zijn andere toepassingen van het middel evenwel legaal. Fipronil mag in de EU namelijk wel gebruikt worden als zaadbehandeling van gewassen die in kassen worden gezaaid en zaden van prei, ui, sjalot en koolsoorten, omdat die vóór de bloeitijd worden geoogst (Uitvoeringsverordening (EU) Nr. 540/2011 van de commissie, 2011). Ook mag fipronil gebruikt worden in diergeneesmiddelen. Zo is fipronil een bestanddeel van FRONTLINE®/FRONTLINE Combo® voor katten en honden dat bedoeld is om vlooien, teken en luizen te doden ([Frontline Combo®], z.j.). Bovendien is fipronil wereldwijd een van de meest gebruikte insecticiden. Dit komt doordat het effectief is tegen een grote variëteit aan plagen. Het middel wordt gebruikt in de veehouderij, viskwekerij en groenteteelt. Het werkt effectief tegen onder andere mieren, kevers, kakkerlakken, vlooien en andere insecten. Fipronil wordt in de landbouw op verschillende manieren toegepast: als zaadbehandeling, door te sprayen op het blad van het gewas, door injectie in de stam en door het sprayen op de bodem. Het middel wordt dus zowel preventief als curatief gebruikt (Pisa et al., 2014).

Fipronil wordt door de gewassen opgenomen en verspreid over de rest van de plant. Op die manier wordt de plant zelf giftig voor insecten. Wanneer het insect in aanraking komt met de plant, komt het dus ook in aanraking met het insecticide. Door deze aanraking wordt het zenuwstelsel van het insect verstoord, waardoor het insect sterft (Tingle et al., 2003).

Naast bovengenoemde effecten die fipronil heeft op insecten, heeft fipronil mogelijk ook gevolgen voor de menselijke gezondheid. Het illegale gebruik van fipronil tijdens de

fipronilcrisis leidde tot ophef die mede werd veroorzaakt door de onduidelijkheid over de mogelijke schadelijkheid voor de consument. In de media werden tegenstrijdige berichten verspreid. Enerzijds stelde onder andere de consumentenbond dat de consumptie van bepaalde eieren een gevaar kon vormen voor de volksgezondheid (Rolvink, 2017). Anderzijds beweerde hoogleraar toxicologie Martin van den Berg dat de voorgeschreven toegestane hoeveelheid voor fipronil in eieren ‘onwetenschappelijk’ is en dat in dit geval een norm zou moeten gelden op basis van studies die uitgaan van een kortere, incidentele inname van fipronil (Waarlo, 2017).

Onduidelijk is ook de schade die veroorzaakt wordt door het huidige (legale) gebruik van fipronil. Indien onderzoek uitwijst dat blootstelling aan fipronil door dit gebruik schadelijk is, rijst tevens de vraag wie deze schade dient te betalen. Dit verslag zal daarom de volgende hoofdvraag beantwoorden: hoe is het gebruik van fipronil, mede via schade aan het milieu, schadelijk voor de menselijke gezondheid en wat is het voornaamste probleem met betrekking tot het verhalen van deze schade?

Bovenstaande hoofdvraag wordt beantwoord door inzichten vanuit de disciplines biologie, duurzame landbouw, kunstmatige intelligentie en rechtsgeleerdheid met elkaar te integreren. Door deze interdisciplinaire aanpak kan een vollediger antwoord op de hoofdvraag worden geformuleerd dan vanuit de inzichten van één van de bovengenoemde disciplines. Duurzame landbouw onderzoekt de effecten van het gebruik van fipronil op het milieu en daarmee indirect op de menselijke gezondheid (1.1). Biologie analyseert hoe toxisch fipronil is en wat de mogelijke effecten zijn van blootstelling aan fipronil op de volksgezondheid (1.2). Kunstmatige intelligentie onderzoekt hoe *machine learning* wordt ingezet om ongedierte en ziektes in de landbouw vroegtijdig te herkennen. Op die manier kan het gebruik van pesticiden en de schade als gevolg hiervan worden verminderd. Daarnaast kijkt kunstmatige intelligentie hoe *machine learning* kan bijdragen aan een efficiëntere opsporing van de aanwezigheid van pesticiden in landbouwproducten (1.3). Rechtsgeleerdheid bestudeert vervolgens hoe schade als gevolg van het gebruik van fipronil kan worden verhaald (1.4). In dit verslag focust rechtsgeleerdheid op één fundamenteel probleem dat voornamelijk speelt bij schade door toxische stoffen, namelijk het aantonen van het causaal verband tussen blootstelling en schade.

Na weergave van de disciplinaire inzichten rondom de effecten van fipronil op milieu en menselijke gezondheid en de problemen die zich voordoen bij het verhalen van deze schade, worden deze inzichten met elkaar geïntegreerd. Hierbij wordt gebruikgemaakt van de methode zoals beschreven in Repko (2016). Eerst worden conflicten en overeenkomsten

tussen de disciplinaire inzichten blootgelegd. Vervolgens wordt op grond hiervan een *common ground* tussen deze inzichten gecreëerd. Hierbij worden concepten dusdanig aangepast aan de hand van de technieken zoals beschreven in Repko (2016) dat een taal ontstaat die de disciplines overstijgt (2). Hierna dient deze taal om de disciplinaire inzichten te integreren tot een *more comprehensive understanding* (3). Deze *more comprehensive understanding* pretendeert niet een alomvattend antwoord op de hoofdvraag te geven: mogelijk zijn er meer disciplines die relevante inzichten leveren. Hierop wordt nader ingegaan in de discussie, gevolgd door een *action horizon* (4). Het verslag sluit af met een conclusie en een lijst van geraadpleegde literatuur.

1.1 Het effect van fipronil op het milieu

In dit hoofdstuk wordt vanuit discipline duurzame landbouw de volgende vraag beantwoord: wat is de schade van fipronil aan het milieu? Fipronil is wereldwijd een van de meest gebruikte insecticiden, dit komt doordat het erg effectief is tegen een grote variëteit aan plagen. Het middel wordt gebruikt in zowel de veehouderij, viskwekerij als in de groenteteelt (Tingle et al., 2003). Fipronil werkt effectief tegen onder andere mieren, kevers, kakkerlakken, vlooien en andere insecten. Het middel wordt in de landbouw op verschillende manieren toegepast; als zaadbehandeling, door te sprayen op het blad van het gewas, door injectie in de stam en door het sprayen op de bodem. Het middel wordt dus zowel preventief als curatief gebruikt (Pisa et al., 2014).

Het Centrum voor Landbouw en Milieu (hierna: CLM) is een adviesbureau dat voor alle in Nederland toegelaten bestrijdingsmiddelen de schade aan het milieu in kaart brengt. In dit hoofdstuk zal gebruik worden gemaakt van de door hen ontwikkelde milieumeetlat om de schade van fipronil in kaart te brengen, omdat deze milieumeetlat gezien wordt als een betrouwbaar instrument voor het meten van de schade die gewasbeschermingsmiddelen aan het milieu toebrengen (Merkelbach & Wiskerke, 1998). De schadelijkheid voor het milieu is door hen gedefinieerd als het risico van het middel voor bodemleven, waterleven, grondwater, bestuivers, bestrijders en de toepasser zelf (CLM, 2018).

De uitkomst van de milieumeetlat wordt geëvalueerd, waarna er een globaal overzicht wordt gegeven van de huidige wetenschappelijke kennis wat betreft het effect van fipronil op verschillende aspecten van het milieu. Hiervoor is het milieu in verschillende categorieën onderverdeeld, die vergelijkbaar zijn met de categorieën die de milieumeetlat hanteert. Vervolgens zullen de uitslagen van de milieumeetlat vergeleken worden met het literatuuronderzoek, waarna een algemene conclusie over de schadelijkheid van fipronil voor het milieu wordt getrokken. De nadruk ligt in dit hoofdstuk op het gebruik in Europa en vooral Nederland.

1.1.1 De milieumeetlat

Voordat een gewasbeschermingsmiddel wordt toegestaan in Europa, wordt eerst geëvalueerd hoe schadelijk het middel is voor het milieu en de toepasser. Het orgaan dat daar in Nederland verantwoordelijk voor is, is het College voor de toelating van

gewasbeschermingsmiddelen en biociden¹ (hierna: Ctgb). Het Ctgb bepaalt of een gewasbeschermingsmiddel toegelaten mag worden aan de hand van milieubelastingspunten (hierna: MBP's). Hoe meer MBP's het middel krijgt, des te hoger is het risico voor het milieu. Voor waterleven, bodemleven en grondwater komt een score van 100 MBP per toepassing overeen met de toelatingsnorm van het Ctgb (Ctgb, 2017).

De milieumeetlat hanteert dezelfde MBP's als het Ctgb voor het in kaart brengen van de schade aan het milieu van de in Nederland *toegestane* gewasbeschermingsmiddelen. Wanneer een middel tussen de 0 en de 100 MBP's scoort op een van de drie gebieden: waterleven, bodemleven en grondwater, krijgt het middel voor dat onderdeel een groene beoordeling, wat betekent dat de schade aan het milieu acceptabel is (CLM, 2018). De milieumeetlat evalueert het aantal MBP's aan de hand van de dosering van het middel (hoeveel liter per hectare) en de grondsoort (het percentage organische stof).²

Voor dit verslag is het gewasbeschermingsmiddel MUNDIAL® ingevoerd in de milieumeetlat. Er is gekozen voor MUNDIAL®, omdat dit het enige insecticide met het actieve bestanddeel fipronil is dat in Europa nog is toegestaan in de open teelt³ (Ctgb, 2017). MUNDIAL® is een middel dat gebruikt wordt voor zaadbehandeling. Dit is een behandeling waarbij het groentezaad voorzien wordt van een dun laagje lijfstof waarin de werkzame stof is verwerkt. De voordelen hiervan in vergelijking tot het 'gewoon' spuiten van gewasbeschermingsmiddelen zijn dat er veel minder middel nodig is en het gewas al vanaf het zaaien beschermd is tegen ziekten en plagen. Nadat het zaadje geplant is, nemen de wortels van de plant het middel op en verplaatst het zich via de sapstroom in de plant. Een schadelijk insect bouwt daardoor geen populatie op (Mooijaart, 2007).

In de milieumeetlat is opgeslagen hoeveel werkzame stof er in elk middel zit. Dus kan de meetlat met de applicatie-hoeveelheid berekenen hoeveel werkzame stof er per hectare wordt gebruikt (Merkelbach & Wiskerke, 1998). De grondsoort is in de milieumeetlat opgenomen, omdat verschillende bodemsoorten verschillende uitwerkingen hebben op

¹ Het verschil tussen gewasbeschermingsmiddelen en biociden: Gewasbeschermingsmiddelen zijn ontwikkeld voor het beschermen van gewassen tegen ziektes en plagen en mogen alleen toegepast worden in de land- en tuinbouw. Biociden mogen echter ook in andere sectoren worden gebruikt, denk in het geval van fipronil bijvoorbeeld aan het middel FRONTLINE® dat tegen vlooiën bij huisdieren wordt gebruikt. Gewasbeschermingsmiddelen en biociden vallen beiden onder de verzamelnaam pesticiden.

² Organische stof is de hoeveelheid 'levende stof' die er in de bodem is, dat bestaat uit plantaardige en dierlijke residuen in verschillende afbraakstadia, cellen en weefsels van bodemorganismen en stoffen die door bodemorganismen worden aangemaakt. De aanwezigheid organische stof wordt als cruciaal beschouwd voor de bodemfunctie en de bodemkwaliteit en is ook cruciaal voor het leveren van ecosysteemdiensten.

³ De open teelt is de teelt die niet in kassen plaatsvindt.

pesticiden. Hoe meer organische stof in de bodem, hoe beter de bodem de pesticide vasthoudt (TCB, 2016).

Voor dit hoofdstuk is het middel MUNDIAL® ingevoerd in de milieumeetlat. Hierna volgen de waarden die in de meetlat zijn ingevoerd en de verklaring voor deze waarden:

Per liter MUNDIAL® is 500 gram van de werkzame stof fipronil aanwezig (BASF, 2018). Gemiddeld wordt er 50 gram fipronil per hectare gebruikt (zie tabel 1) (Pisa et al., 2014), dus er wordt gemiddeld 100 ml MUNDIAL® per hectare gebruikt. Dit is een relatief lage hoeveelheid in vergelijking met de hoeveelheid per hectare van andere gewasbeschermingsmiddelen. Dat komt doordat MUNDIAL® gebruikt wordt voor zaadbehandeling, en dus niet gespoten wordt op de gewassen tijdens het groeiseizoen (BASF, 2018), wat het pesticidegebruik tot wel 90% kan verlagen (ISF & CropLife International, 2007). Ook volgens ISF & CropLife International (2007) is er gemiddeld 50 gram werkende stof per hectare nodig wanneer men gebruik maakt van zaadbehandeling. ISF & CropLife (2007) gaat dan uit van het gebruik van 100.000 zaden per hectare.

Tabel 1: Giftigheid van verschillende insecticides voor bijen in vergelijking tot DDT⁴. Ook de gemiddelde dosis per hectare is hier weergegeven (Pisa et al., 2014)⁵.

Table 1 Toxicity of insecticides to honeybees, compared to DDT. Dose used is given in gram per hectare, median lethal dose (LD₅₀) is given in nanogram per bee. The final column expresses toxicity relative to DDT (DDT is 1). Source: Bonmatin (2011)

Pesticide	®Example	Main use	Typical dose (g/ha)	Acute LD ₅₀ (ng/bee)	Ratio of LD ₅₀ as compared to DDT
DDT	Dinocide	Insecticide	200–600	27,000	1
Thiacloprid	Proteus	Insecticide	62.5	12,600	2.1
Amitraz	Apivar	Acaricide	–	12,000	2.3
Acetamiprid	Supreme	Insecticide	30–150	7,100	3.8
Coumaphos	Perizin	Acaricide	–	3,000	9
Methiocarb	Mesurool	Insecticide	150–2,200	230	117
Tau-fluvalinate	Apistan	Acaricide	–	200	135
Carbofuran	Curater	Insecticide	600	160	169
λ-cyhalotrin	Karate	Insecticide	150	38	711
Thiametoxam	Cruiser	Insecticide	69	5	5,400
Fipronil	Regent	Insecticide	50	4.2	6,475
Imidacloprid	Gaucho	Insecticide	75	3.7	7,297
Clothianidin	Poncho	Insecticide	50	2.5	10,800
Deltamethrin	Decis	Insecticide	7.5	2.5	10,800

In Nederlandse landbouwgronden is het gemiddelde organische stofgehalte tussen de twee en de zeven procent (TCB, 2016). Daarom wordt er gekozen voor het invoeren van de optie 3-6




⁴ DDT is de afkorting van dichloordifenyiltrichloorethaan. Kort na de Tweede Wereldoorlog werd dit middel op grote schaal gebruikt tegen muggen- en luizenplagen. Aanvankelijk dacht men dat er weinig risico's aan dit gebruik verbonden waren, maar rond 1950 ontdekte men veel vergiftigingsverschijnselen bij vissen, vogels en andere dieren. Vanaf de jaren zeventig is het gebruik van DDT verboden in de westerse wereld, maar elders wordt het nog steeds gebruikt, met name voor de grootschalige bestrijding van malariamuggen. DDT is een zeer moeilijk afbreekbare stof die zich via het (zee)water over de hele wereld verspreid heeft.

⁵ LD50 is de dosis in mg per kg lichaamsgewicht waarbij 50% van de proefdieren, in dit geval bijen, sterven.

procent organische stof in de milieumeetlat van het CLM. De milieumeetlat geeft dan het volgende resultaat (tabel 2).

Tabel 2: Resultaten van de schadelijkheid van fipronil voor het milieu volgens de milieumeetlat van het CLM (CLM, 2018).

Resultaat							
		Milieubelastingpunten			Risico		
Middel	Werkz. stof (kg/ha)	Waterleven	Bodemleven	Grondwater	Bestuivers	Bestrijders	Toepassers
MUNDIAL	0.050	12	3	0	C	C	 G

Waterleven, bodemleven en grondwater		Nuttige organismen		Risico toepasser	
	0-100 MBP	A	Bruikbaar in geïntegr. teelt	I	Irriterend
	100-1000 MBP	B	Beperkt bruikbaar	S	Schadelijk
	>1000 MBP	C	Niet bruikbaar	G	Giftig
		?	Onbekend	ZG	Zeer giftig
				B	Bijtend

1.1.2 Evaluatie van de resultaten van de milieumeetlat

1.1.2.1 Waterleven

De milieumeetlat geeft MUNDIAL® 12 MBP's voor waterleven. Dit wordt bepaald door de dosering (kg/ha), de hoeveelheid van een middel die door drift in het oppervlaktewater terecht komt en de acute giftigheid van het middel voor waterorganismen, zowel planten als dieren (Merkelbach & Wiskerke, 1998). Voor het berekenen van de belasting van het waterleven wordt slechts van één emissieroute uitgegaan, namelijk drift. Drift is verwaaiing tijdens sproeien van de pesticide naar het oppervlaktewater. De milieumeetlat gaat automatisch uit van een driftpercentage van 1% (Merkelbach & Wiskerke, 1998). Doordat MUNDIAL® een zaadbehandelingsmiddel is, is er geen sprake van drift. Toch wordt drift ook meegenomen in de berekening van de schadelijkheid van MUNDIAL® (Baltissen, 2012). De emissieroute die wel mogelijk is voor MUNDIAL® is het verstuiwen van gronddeeltjes (Tingle et al., 2003). Deze mogelijkheid is echter niet opgenomen in de milieumeetlat (Baltissen, 2012). Daarom is het aantal MBP's voor waterleven een weinig adequate weerspiegeling voor het middel MUNDIAL®.

De milieumeetlat berekent de concentratie in het water door 1% van de dosering (de drift) te nemen en dit te combineren met een standaard sloot van 25 cm diepte (Merkelbach & Wiskerke, 1998). Deze concentratie wordt vergeleken met toegelaten concentratie in het

water van het pesticide, in dit geval fipronil, die door de fytofarmaceutische industrie⁶ is bepaald. Het gaat hier om de LC50, mediane letale dosis van de alg, watervlo en de vis uit laboratoriumstudies (DLO, 2012 geciteerd in Merkelbach & Wiskerke, 1998).

1.1.2.2 Bodemleven

De milieumeetlat beoordeelt de schadelijkheid voor het bodemleven met 3 MBP's. De MBP's voor bodemleven worden bepaald door de dosering (kg/ha), de afbraaksnelheid en mobiliteit van het middel, het organisch stofgehalte van de bodem en de giftigheid van het middel voor bodemorganismen (CLM, 2018). Naast directe toxische effecten voor het bodemleven wordt er ook rekening gehouden met bioaccumulatie, dus lange termijneffecten van het middel voor het bodemleven (Merkelbach & Wiskerke, 1998).

1.1.2.3 Grondwater

De milieumeetlat kent 0 MBP's toe voor de schade van MUNDIAL® op het grondwater. De milieubelastingspunten voor grondwater worden bepaald door de dosering (kg/ha), de afbraaksnelheid en adsorptie, het percentage organische stof en het tijdstip van toepassing (Baltissen, 2012). Voor het tijdstip van toepassing is hier het voorjaar gekozen, omdat het immers om het zaaien van zaden gaat. Bij het toekennen van MBP's voor grondwater wordt geen rekening gehouden met de giftigheid van een middel voor organismen in het water, maar alleen met de mogelijkheid dat het middel in het grondwater terecht komt (Merkelbach & Wiskerke, 1998). Dit laatste hangt samen met het feit dat los van de giftigheid de aanwezigheid van gewasbeschermingsmiddelen in grondwater ongewenst is. Als toetsingscriterium wordt hier de EU-norm voor drinkwater (0,1 µg/l) gehanteerd (Baltissen, 2012).

Belangrijk voor de uitspoeling naar grondwater zijn eigenschappen van het middel, zoals binding aan organische stof in de bodem en afbraaksnelheid. De uiteindelijke uitspoeling is berekend met het model PESTLA, dat door het College voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen wordt gehanteerd bij de beoordeling van middelen (Merkelbach & Wiskerke, 1998). Fipronil hecht zich sterk aan biotische delen van de bodem, waardoor er geen sprake is van uitspoeling naar grondwater (zie paragraaf 1.1.3.1.2 voor verdere uitleg).

1.1.2.4 Bestuivers en bestrijders

Voor zowel bestuivers (bijen en hommels) als bestrijders (natuurlijke vijanden van de plagen zoals sluipwespen, lieveheersbeestjes en roofmijten (CLM, 2018)), geeft de milieumeetlat

⁶ De industrie die gewasbeschermingsmiddelen produceert.

een C aan het middel MUNDIAL®. Deze letter geeft de bruikbaarheid in de open teelt weer en is een samenvoeging van de effecten van bestrijdingsmiddelen voor elk afzonderlijk nuttig organisme (Merkelbach & Wiskerke, 1998). Een C betekent volgens de legenda: Niet bruikbaar. Dat betekent dus dat het middel erg giftig is voor zowel bestuivers als bestrijders. De consensus die daarover is in wetenschappelijke literatuur heeft ook geleid tot een verbod van het gebruik van fipronil in de EU voor gewassen die bloeien, en waar bijen dus hun voedsel vandaan halen (Ctgb, 2017). De gegevens in de milieumeetlat zijn gebaseerd op de neveneffectendatabase van Koppert⁷ (Baltissen, 2012).

1.1.2.5 Toepasser

Het symbool voor de giftigheid voor de toepasser (de boer) wordt overgenomen van het etiket van het middel (Baltissen, 2012). In dit geval is aangegeven dat het giftig is voor de toepasser. Op het etiket staat het volgende vermeld:

Giftig bij inslikken

Giftig bij inademing

Veroorzaakt schade aan organen bij langdurige of herhaalde blootstelling (BASF, 2018). Meer informatie over de directe giftigheid van fipronil voor de mens is te vinden in 1.2.

1.1.3 Overzicht van literatuur van de schade van fipronil op het milieu

Om te zien of de uitkomsten van de milieumeetlat overeenkomt met de huidige wetenschappelijk kennis wat betreft fipronil, wordt nu een overzicht gegeven van de wetenschappelijke literatuur over dit onderwerp. Hier wordt niet alleen de schade van het middel MUNDIAL®, dus de zaadbehandelingsmethode, maar ook andere applicaties geanalyseerd en geëvalueerd. Fipronil wordt namelijk buiten Europa ook op andere manieren in de landbouw gebruikt. Dit leidt tot een completer overzicht van het effect van fipronil op het milieu.

1.1.3.1 Water

1.1.3.1.1 Waterleven

Fipronil is al bij een lage dosering erg giftig voor waterleven. Dit bleek uit laboratoriumonderzoeken, waarbij waterorganismen, zoals vissen en krabben, direct werden

⁷ Koppert Biological Systems is van origine een Nederlands bedrijf dat nu wereldmarktleider is in de biologische bestrijding van plagen en natuurlijke bestuiving van gewassen.

blootgesteld aan fipronil (Tingle et al., 2003). De kans dat diezelfde blootstelling voorkomt in natuurlijke omstandigheden is echter laag, omdat fipronil niet gemakkelijk uitspoelt naar water (zie 1.1.3.1.2 en 1.1.3.1.3 voor verdere uitleg). Er zijn weinig studies gedaan naar de toxiciteit van fipronil voor waterleven in het natuurlijke milieu (Tingle et al., 2003).

1.1.3.1.2 Grondwater

Fipronil hecht zich gemakkelijk aan organische gronddeeltjes en is slecht oplosbaar in water. Daardoor blijft het in de bovenste 10-12 cm van de bodem (Pisa et al., 2014 & Tingle et al., 2003). Uit meerdere studies blijkt dan ook dat uitspoelen van fipronil naar het grond- en oppervlaktewater niet voorkomt. De organische stof in de bodem heeft invloed op de mobiliteit van fipronil. Wanneer de bodem meer organische stof bevat, is de mobiliteit lager (Pisa et al., 2014).

1.1.3.1.3 Oppervlaktewater

Voor het oppervlaktewater geldt hetzelfde als voor het grondwater; uitspoeling van fipronil naar oppervlaktewater is in geen enkele studie beschreven (Tingle et al., 2003). Bonmatin et al. (2014) benadrukten wel dat aan de fipronil die verkocht wordt voor gebruik in de landbouw een copolymeer wordt toegevoegd om de oplosbaarheid in water te verhogen. Dat zou betekenen dat fipronil samen met deze copolymeren mobieler is in de bodem en er een groter risico is op uitspoeling naar grond- en oppervlaktewater (Bonmatin et al., 2014). Dit geldt uiteraard enkel voor spray-toepassingen. De enige studie die dit fenomeen vermeldt, is de paper van Bonmatin et al. (2014).

1.1.3.2 Bodem

De halfwaardetijd van fipronil in bodems varieert van enkele weken tot enkele maanden (Pisa et al., 2014 & Tingle et al. 2003). Fipronil wordt beschouwd als moeilijk afbreekbaar en bindt zich sterk aan biotische maar vrijwel niet aan abiotische gronddeeltjes (Tingle et al., 2003).

1.1.3.2.1 Bodemleven

Fipronil is giftig voor vrijwel alle insecten, omdat het middel bedoeld is om insecten te doden (Tingle et al., 2003). Wel scheelt de mate van giftigheid aanzienlijk per onderzoek (Tingle et al., 2003).

Een belangrijk onderdeel van het bodemleven zijn wormen, omdat ze bijdragen aan het behoud van de chemische, fysische en biologische eigenschappen van de bodem. Ze gaan verdichting van de bodem tegen, helpen met het afbreken van plantenresten en mengen dit

met de bodem, om op die manier bij te dragen aan meer organisch materiaal in de bodem (Pisa et al, 2014). Volgens Alveet et al. (2013) zorgen wormen hiernaast voor een snellere afbraak van fipronil in de bodem. Wormen kunnen bodemdeeltjes opeten waar fipronil in zit, of ze worden via de huid blootgesteld aan fipronil (Bonmatin et al., 2014).

Wat betreft fipronil en de schadelijkheid voor wormen zijn er tegenstrijdigheden te vinden in de literatuur. Tingle et al. (2003) vermelden dat fipronil niet schadelijk is voor wormen, met de kanttekening dat er maar op enkele soorten wormen testen zijn uitgevoerd. Volgens Pisa et al. (2014) zijn wormen wel gevoelig voor fipronil. Fipronil werkt volgens hen hetzelfde op het zenuwstelsel van de wormen als op het ongedierte waarvoor het bestrijdingsmiddel wordt gebruikt. Er is meer onderzoek nodig om hier uitsluitsel over te geven.

1.1.3.3 Lucht

Fipronil heeft een relatief lage dampspanning, wat betekent dat het geen vluchtige stof is. Fipronil zou dus alleen een korte tijd als gas in de lucht te vinden zijn wanneer het op de gewassen gespoten wordt. Dit is niet ter sprake bij de manier waarop fipronil in Nederland toegepast wordt (Bonmatin et al., 2014; Conelly, 2001).

1.1.3.4 Bestuivers

Er is veel onderzoek gedaan naar het effect van fipronil op bijen, omdat pesticiden en met name neonicotinoïden⁸ en fipronil als een mogelijke belangrijke oorzaak voor de wereldwijde bijensterfte werd aangemerkt (Tingle et al., 2003). Bijen zijn essentieel voor onze voedselproductie, ze zijn een van de belangrijkste bestuivers en samen met andere bestuivers verantwoordelijk voor 76 procent van de eetbare gewassen ter wereld (Heck, 2012).

1.1.3.4.1 De honingbij

1.1.3.4.1.1 Letale hoeveelheden

Bijen worden op verschillende manieren blootgesteld aan fipronil. Ze kunnen het oraal binnenkrijgen wanneer ze zich voeden aan gewassen die zijn bewerkt met fipronil. Een

⁸Neonicotinoïden zijn gewasbeschermingsmiddelen die vaak samen met fipronil wordt onderzocht, omdat ze op een vergelijkbare manier werken. Deze vorm van pesticiden worden door de planten (gewassen) opgenomen, en verspreid over de rest van de plant. Op die manier wordt de plant zelf giftig voor insecten. Wanneer het insect in aanraking komt met de plant en dus het insecticide, wordt het zenuwstelsel van het insect verstoord, waardoor het insect sterft (Kairo et al., 2016).

andere mogelijke manier is dat de bijen het op hun lichaam krijgen wanneer er gronddeeltjes waar fipronil op zit op hun lichaam komen (Pisa et al., 2014).

De acute giftigheid van fipronil voor bijen is hoog, wat betekent dat bijen al bij een kleine hoeveelheid die ze binnenkrijgen sterven (zie tabel 1). In tegenstelling tot de meerderheid van de gewasbeschermingsmiddelen, komt uit de meerderheid van de studies dat fipronil het giftigst is wanneer bijen het stofje oraal binnenkrijgen, dus bij het foerageren op gewassen (Tingle et al., 2003). De mediane letale dosis voor bijen is s 4,2 nanogram per bij (Pisa et al., 2014). Een gemiddelde applicatie van fipronil in de landbouw is 50 gram per hectare (tabel 1). Die mediane letale dosis wordt dus makkelijk bereikt in de natuurlijke omgeving.

Er is een duidelijk causaal verband aan te wijzen tussen het massale uitsterven van bijen in de lente en het zaaien op maisvelden met zaden die bewerkt zijn door fipronil. Dit causaal verband is in veel verschillende landen aangetoond, zoals Italië, Duitsland, Oostenrijk, Slovenië, Canada en de VS (Pisa et al, 2014).

1.1.3.4.1.2 Subletale hoeveelheden

Wanneer bijen worden blootgesteld aan minder dan de dodelijke hoeveelheid fipronil, kan bestrijdingsmiddel nog steeds gevaarlijk voor ze zijn. Volgens Pisa et al., (2014) heeft fipronil effect op het leervermogen, het geheugen en de oriëntatie van de bij. Verder nam door blootstelling aan fipronil de vruchtbaarheid van de darren (mannetjesbijen) significant af (Kairo et al, 2016).

1.1.3.4.2 *De wilde bij*

Er zijn minder studies gedaan naar het effect van fipronil op wilde bijen dan op honingbijen. Er is dus meer onderzoek nodig om conclusie te trekken over het effect van fipronil op wilde bijen (Pisa et al, 2014).

1.1.3.5 **Gewervelden**

Fipronil is substantieel effectiever in het doden van ongewervelden dan gewervelden (Van der Sluijs et al., 2014). Het middel is echter ook schadelijk voor gewervelden, en kan het zenuwstelsel aantasten (Tingle et al., 2003). Meer informatie over de directe giftigheid van fipronil voor de mens is te vinden in 1.2.

1.1.4 Conclusie

Fipronil wordt in de Nederlandse landbouw alleen nog gebruikt voor zaadbehandeling in de teelt van de prei, ui en koolsoorten, omdat deze gewassen worden geoogst voordat ze gaan bloeien, waardoor er geen bijen op foerageren. Het CLM beoordeelt het gebruik van fipronil als niet schadelijk voor waterleven, bodemleven en grondwater. Dit komt door de lage applicatie hoeveelheid van het middel MUNDIAL® én de lage mobiliteit van fipronil in de bodem. Wél is het middel schadelijk voor bestuivers en bestrijders; MUNDIAL® wordt door de milieumeetlat bestempeld als niet bruikbaar voor de bestuivers en bestrijders.

De milieumeetlat beoordeelt de schadelijkheid van MUNDIAL® voor het waterleven met 12 MBP's. Het aantal MBP's voor waterleven is echter een weinig adequate weerspiegeling voor het middel MUNDIAL®, omdat de milieumeetlat onterechte emissieroutes voor dit middel in acht neemt. Op basis van de literatuur kan er worden geconcludeerd dat er een kleine kans is dat fipronil in het oppervlaktewater terecht komt. Wanneer dat wél gebeurt, door bijvoorbeeld verwaaiing van gronddeeltjes, is het middel erg toxisch voor het waterleven.

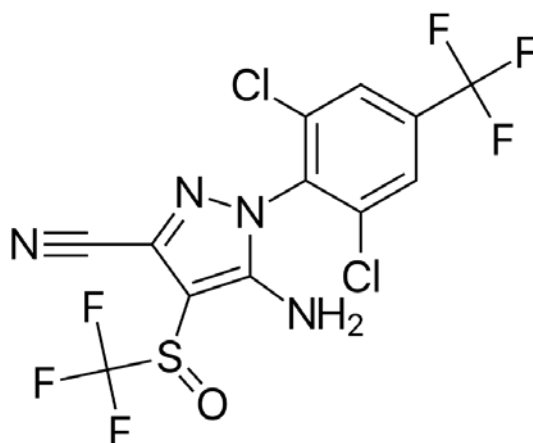
De milieumeetlat beoordeelt de schadelijkheid voor het bodemleven met 3 MBP's. Waarschijnlijk is de schadelijkheid voor het bodemleven zo laag, omdat de applicatiehoeveelheid zo klein is.

De milieumeetlat geeft 0 MBP's voor het grondwater, omdat in geen enkel onderzoek naar voren kwam dat fipronil uitspoelt naar het grondwater. Dit kan ook worden geconcludeerd op basis van het literatuuronderzoek. Bonmatin et al. (2014) benadrukte wel dat aan de fipronil die verkocht wordt voor gebruik in de landbouw een copolymeer wordt toegevoegd om de oplosbaarheid in water te verhogen. Dat zou betekenen dat fipronil samen met deze copolymeren mobieler is in de bodem en dus meer risico vormt tot uitspoeling naar grond- en oppervlaktewater (Bonmatin et al., 2014). Dit gaat echter enkel om middelen die gesprayd worden.

Samenvattend is fipronil is een giftig middel voor een grote variëteit aan organismen wanneer zij direct met fipronil in aanraking komen. Fipronil is schadelijk voor veel organismen bij een relatieve lage dosis. Echter, door de huidige manier van applicatie in Europa is de schade aan het milieu beperkt.

1.2 Het effect van fipronil op de menselijke gezondheid

Om te bepalen wat de gevolgen van het gebruik van fipronil (figuur 1) voor de menselijke gezondheid zijn, moet naar een aantal aspecten worden gekeken (figuur 2). Ten eerste moet worden bepaald aan welke hoeveelheden fipronil mensen worden blootgesteld. Hierbij wordt alleen gekeken naar mensen die in de Westerse wereld (Noord-Amerika, Europa) wonen, omdat de focus in 1.1 en 1.4 ook ligt op het Westen en Nederland. Vervolgens moet worden gekeken naar wat het menselijk lichaam met fipronil doet (toxicokinetiek) en ten slotte naar wat fipronil met het menselijk lichaam doet (toxicodynamiek). Combinatie van de mate van blootstelling, toxicodynamiek en toxicokinetiek geeft een indicatie voor mogelijke schadelijke gevolgen door het gebruik van fipronil voor de menselijke gezondheid (Klaassen, 2013).



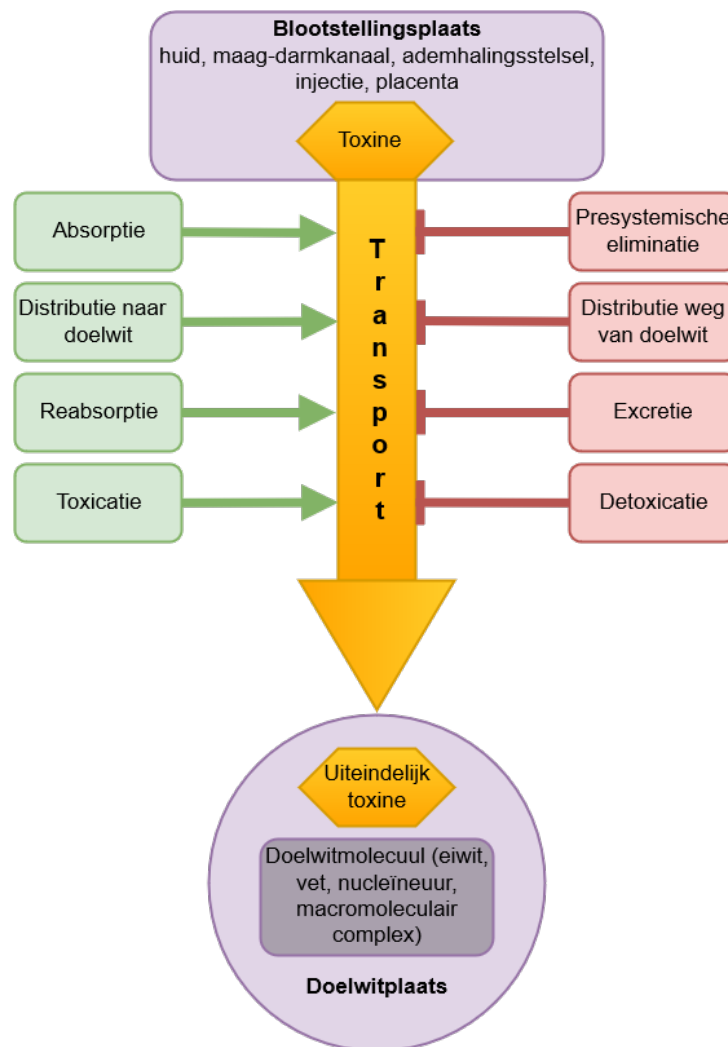
Figuur 1: Structuurformule van fipronil.

1.2.1 Blootstelling

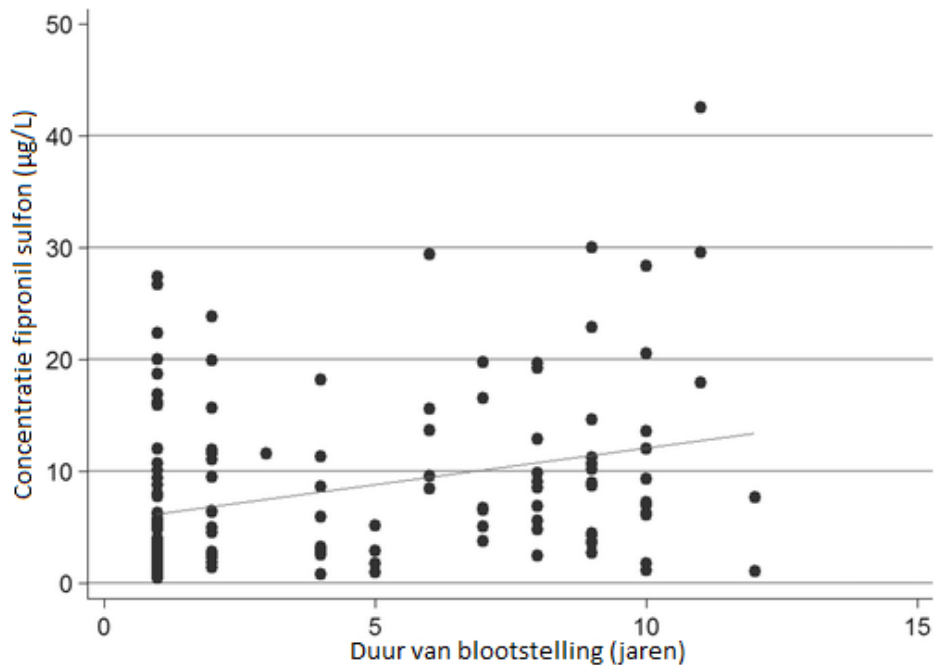
De hoeveelheid fipronil in het bloed is een indicatie voor de blootstelling van mensen aan fipronil. In bloedserum van proefpersonen ($n = 84$) uit North-Carolina, waarbij geen eerdere blootstelling aan fipronil was geregistreerd, werden sporen van fipronil aangetroffen en in 25% van de monsters 0,1 tot 3,9 ng/ml fipronil-sulfon, een metaboliet van fipronil (M1 uit figuur 5) (McMahen et al., 2015). Dat in 25% van de bloedserummonsters fipronil-sulfon werd aangetroffen, is een indicatie voor regelmatige blootstelling van de proefpersonen aan fipronil.

Mensen worden op verschillende manieren blootgesteld aan fipronil. Sommigen komen beroepsmatig in aanraking met fipronil. Het bloed en de urine van 159 medewerkers

van een fabriek in Frankrijk die diergeneesmiddelen maakt die fipronil bevatten is onderzocht op de aanwezigheid van fipronil en fipronil-sulfon. De medewerkers waren één tot elf jaar werkzaam in deze fabriek met een gemiddelde van vier jaar. 33 van de medewerkers hadden concentraties fipronil tussen de 0,37 en 42,45 µg/l in het bloed en 155 hadden detecteerbare concentraties fipronil-sulfon in het bloedserum. Er was een positieve significante correlatie tussen concentraties fipronil of fipronil-sulfon en de duur van de blootstelling in jaren (figuur 3), wat inhoudt dat fipronil in staat is op te hopen in het lichaam (Herin et al., 2011).



Figuur 2: Factoren die het effect van een toxine op een organisme bepalen. Het transport van een toxine naar de doelwitplaats is afhankelijk van de factoren in de groene en rode vakjes, waarbij de factoren in de groene vakjes dit transport stimuleren en de factoren in de rode vakjes dit transport remmen (vertaald uit: Klaassen, 2013).



Figuur 3: Positieve significante correlatie tussen concentraties fipronil-sulfon in het bloed en aantal jaren van blootstelling (vertaald uit: Herin et al., 2011).

Verder worden mensen blootgesteld door onbedoeld sproeien, spatten en morsen van fipronil, het niet goed ventileren van een ruimte die behandeld is met fipronil voordat de ruimte weer wordt betreden, en het niet of niet voldoende dragen van bescherming als het mensen betreft die beroepsmatig in aanraking komen met fipronil (S.J. Lee et al., 2010). Meer dan één derde van 103 onderzochte ziektegevallen in de Verenigde Staten als gevolg van blootstelling aan fipronil werd veroorzaakt door het gebruik van Frontline®, een diergeneesmiddel dat fipronil bevat om luizen en teken te bestrijden (S.J. Lee et al., 2010). De blootstelling als gevolg van contact met huisdieren behandeld met Frontline® is vier weken lang onderzocht. Fipronil werd aangetroffen op katoenen handschoenen die de baasjes droegen, terwijl ze hun huisdier gedurende 2 minuten aaiden vóór het toedienen van Frontline® en 24 uur, 1, 2, 3, en 4 weken na toediening. De hoeveelheid fipronil op de handschoenen daalde sterk tijdens de eerste week en daarna halveerde de hoeveelheid per week. De metabolieten fipronil-desulfinyl, fipronil-sulfon, en fipronil-sulfide werden in de handschoenen van aaien na 24 uur in grotere hoeveelheden aangetroffen dan in het gebruikte Frontline®, wat aangeeft dat fipronil door de huisdieren kan worden omgezet in metabolieten, die vervolgens weer aan de omgeving kunnen worden afgegeven (Dyk, Liu, Chen, Vega, & Krieger, 2012). In ieder geval is van fipronil-sulfon bekend dat het schadelijker is dan fipronil zelf, wat aangeeft dat de omzetting van fipronil in metabolieten

een groter gevaar kan vormen voor de menselijke gezondheid dan fipronil zelf (Tang, Amin Usmani, Hodgson, & Rose, 2004).

Fipronil werd ook aangetroffen in katoenen kleren die in het huis waren neergelegd op plekken waar het huisdier veel kwam. Verder was fipronil aanwezig in katoenen sokken die de baasjes 2 uur per nacht droegen (Dyk et al., 2012). De aanwezigheid van fipronil en metabolieten op de handschoenen en sokken geeft aan dat er overdracht plaatsvindt van fipronil van het huisdier naar objecten in de omgeving, wat resulteert in blootstelling van de bewoners van het huis aan fipronil.

1.2.2 Toxicokinetiek

Om te bepalen wat de gevolgen van fipronil voor de menselijke gezondheid zijn, wordt de toxicokinetiek, wat het menselijk lichaam met fipronil doet, bepaald (de groene en rode vakjes in figuur 2). Of fipronil de doelwitplaats kan bereiken en zo de menselijke gezondheid kan beïnvloeden, hangt af van de absorptie, distributie, metabolisme en excretie van fipronil door het lichaam.

1.2.2.1 Absorptie

Absorptie van fipronil door het menselijk lichaam vindt in ieder geval plaats, aangezien fipronil aangetoond is in het bloedserum van mensen (McMahen et al., 2015; Mohamed et al., 2004). Mogelijke manieren van blootstelling aan fipronil zijn oraal, dermaal en inhalatie. Fipronilconcentraties in de lucht zijn niet detecteerbaar, dus het inademen van fipronil is onwaarschijnlijk (Cochran, Yu, Krieger, & Ross, 2015). Via orale inname wordt fipronil snel geabsorbeerd door de darmen van het menselijk lichaam, aangezien kort na orale inname de plasmaconcentratie fipronil hoog was (figuur 6) (Mohamed et al., 2004).

De dermaal en oraal geabsorbeerde dosis fipronil door peuters en volwassenen als gevolg van het behandelen van huisdieren met fipronil bevattend diergeneesmiddel is ingeschat aan de hand van eerder gedaan onderzoek (tabel 3). Hierbij werd aangenomen dat via de huid 1% werd geabsorbeerd. De schatting luidt dat kinderen van 1-2 jaar oud 0,28 µg/kg/d fipronil dermaal absorberen en nog eens 0,28 µg/kg/d oraal. Volwassenen zouden 0,11 µg/kg/d fipronil absorberen via de huid (Cochran et al., 2015).

Tabel 3: Acute en chronische blootstelling van huisdierenbaasjes en kinderen aan fipronil en diens metabolieten op de vacht van behandelde honden via dermale en orale routes. Toegediende dosis is 327 mg (vertaald uit: Cochran et al., 2015).

Individu	Dermaal geabsorbeerde dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	Oraal geabsorbeerde dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)
Kinderen (1-2 jaar)	0,28	0,28
Volwassenen	0,11	-

1.2.2.2 Distributie

De verdeling van fipronil in zoogdieren na absorptie is onderzocht in ratten. 72 uur na het toedienen van 10 mg fipronil/kg lichaamsgewicht waren fipronil en fipronil metabolieten vooral aanwezig in vetweefsel, bijniere, darmen en lever. Ook werden fipronil en fipronil metabolieten gedetecteerd in de hersenen, wat aangeeft dat fipronil in staat is om de bloed-hersenbarrière te passeren (Cravedi, Delous, Zalko, Viguié, & Debrauwer, 2013).

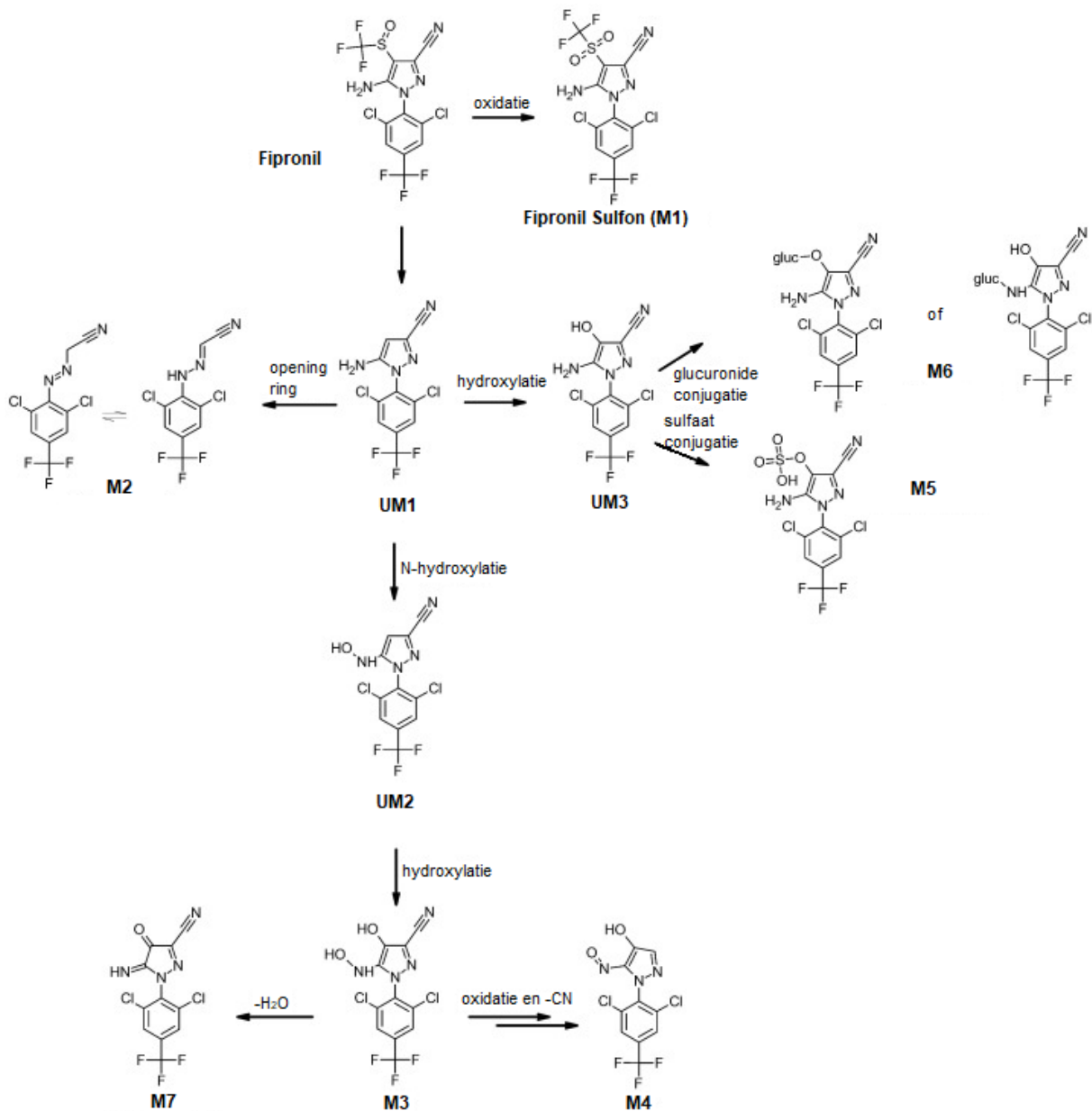
1.2.2.3 Metabolisme

Om het metabolisme van fipronil in het menselijk lichaam te onderzoeken, zijn menselijke levermicrosomen⁹ gebruikt. Alleen CYP2C19 en CYP3A4¹⁰ bleken in staat om fipronil te metaboliseren. Fipronil-sulfon was de enige metaboliet van fipronil die na afloop kon worden gedetecteerd. Fipronil-sulfon schijnt echter gevaarlijker te zijn dan fipronil, dus het is alarmerend dat fipronil hierin kan worden omgezet door menselijke leverenzymen (Tang et al., 2004). In ratten vindt de omzetting van fipronil in fipronil-sulfon op grote schaal plaats, want drie dagen na het blootstellen van ratten aan fipronil was 90% van de totaal aangetoonde hoeveelheid fipronil en fipronil metabolieten in het rattenlichaam fipronil-sulfon (Cravedi et al., 2013).

In dagelijkse urinemonsters van ratten die waren blootgesteld aan fipronil werden fipronil en fipronil metabolieten aangetoond om te onderzoeken in welke metabolieten fipronil door ratten werd omgezet. In de urine werden fipronil-glucuronide (M6 uit figuur 5), fipronil-sulfaten (onder andere M5 uit figuur 5), en gehydroxyleerd fipronil (M3 uit figuur 5) aangetroffen. In de feces die gedurende drie dagen eenmaal per dag was verzameld, werden fipronil-sulfaten (M5 uit figuur 5), fipronil-sulfon (M1 uit figuur 5), en onveranderd fipronil aangetroffen (Cravedi et al., 2013).

⁹ Een klein blaasje in levercellen, waarin stoffen kunnen worden gemetaboliseerd.

¹⁰ Bepaalde typen cytochroom P450 enzymen.



Figuur 5: Metabolisme van fipronil in ratten (vertaald uit: McMahan et al., 2015).

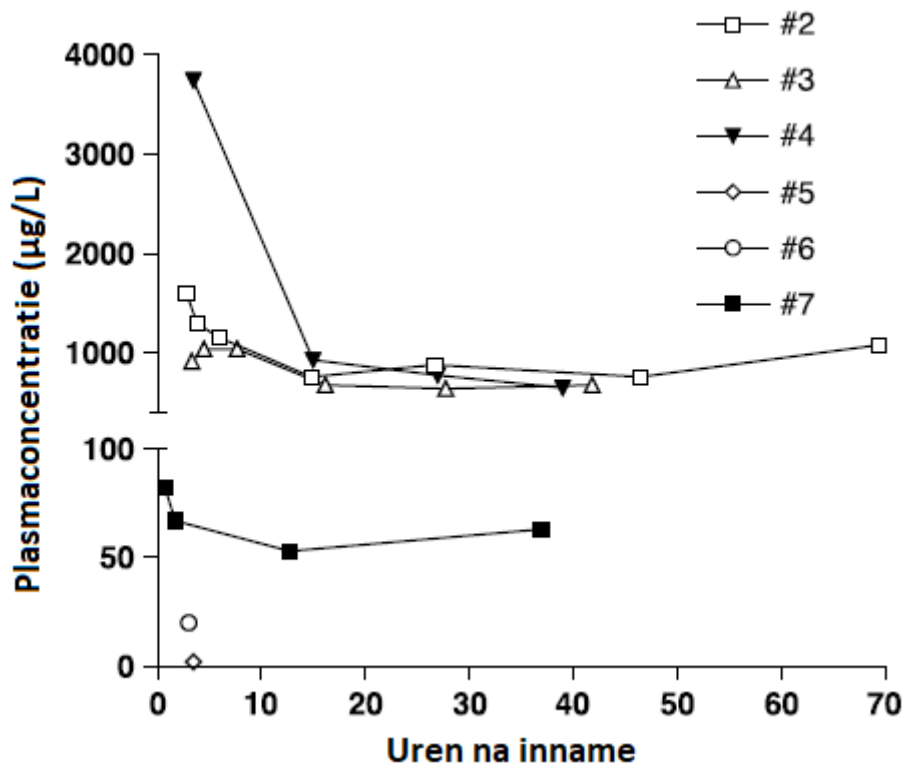
1.2.2.4 Excretie

Aangezien fipronil en fipronil metabolieten niet waren gedetecteerd in menselijke urine, maar wel in bloedserum, wordt het mogelijk via feces uitgescheiden (Dyk et al., 2012; McMahan et al., 2015). Fipronil is lipofiel en lipofiele stoffen¹¹ worden namelijk voornamelijk via feces uitgescheiden. Een onderzoek met ratten liet zien dat drie dagen na toediening van fipronil slechts 4,2 % van de toegediende dosis in feces was uitgescheiden. 4,1 % van de toegediende dosis fipronil was uitgescheiden in urine in de vorm van tenminste vijf metabolieten, waarvan

¹¹ Lipofiele stoffen zijn in vet oplosbaar en lossen slecht op in water. Stoffen die worden uitgescheiden via urine moeten juist wel in wateroplosbaar zijn, dus lipofiele stoffen worden niet uitgescheiden via de urine.

fipronil-sulfon er geen was (Cravedi et al., 2013). Dit suggereert een langzame excretie van fipronil.

De eliminatie van fipronil en fipronil-sulfon uit het bloedplasma is langzaam, zoals te zien is bij zes mensen die opzettelijk een (grote) hoeveelheid fipronil hadden ingenomen (figuur 6). De eerste 15 tot 20 uur daalden fipronilconcentraties in het bloedplasma snel. Daarna werd een plateau bereikt, waar de concentraties constant bleven (Mohamed et al., 2004).



Figuur 6: Plasmaconcentraties fipronil en fipronil-sulfon in zes patiënten (#2, #3, #4, #5, #6, en #7) (vertaald uit: Mohamed et al., 2004).

1.2.3 Toxicodynamiek

Aangezien mensen worden blootgesteld aan fipronil en fipronil en diens metabolieten in het lichaam te detecteren zijn, is van belang om te onderzoeken wat fipronil met het menselijk lichaam doet. Onderzoek bij 103 mensen uit de Verenigde Staten die ziekteverschijnselen hadden gekregen ten gevolge van blootstelling aan fipronil liet zien dat de meeste ziekteverschijnselen op korte termijn mild waren (S.J. Lee et al., 2010). De onderzoekers concludeerden dat fipronil over het algemeen een laag risico vormt voor milde, tijdelijke gezondheidseffecten. De voornaamste ziekteverschijnselen bij mensen na blootstelling aan fipronil waren neurologisch van aard. Verder waren oogproblemen een veel voorkomend

gevolg van blootstelling aan fipronil (S.J. Lee et al., 2010). De achterliggende moleculaire en cellulaire mechanismen van de ziekteverschijnselen zullen verder worden uitgewerkt.

Om het effect van fipronil op het menselijk lichaam te testen, zijn verschillende soorten menselijke cellen blootgesteld aan fipronil. Deze paragraaf bespreekt het effect van fipronil op levercellen, darmepitheelcellen en neuroblastomacellen¹² (Das, Cao, Cherrington, Hodgson, & Rose, 2006; Vidau et al., 2011; Vidau, Brunet, Badiou, & Belzunces, 2009).

1.2.3.1 Levertoxiciteit

Het effect van fipronil en diens metaboliëten op menselijk levercellen, hepatocyten¹³, en hepatomacellen, HepG2¹⁴, is getest (Das et al., 2006). Blootstelling van hepatocyten aan concentraties fipronil tussen 0,1 en 25 µM gedurende 72 uur leidde tot een toename in de hoeveelheden CYP1A1 en CYP3A4¹⁵ mRNA (figuur 7). CYP1A1 mRNA was maximaal verhoogd bij blootstelling aan 25 µM fipronil gedurende 72 uur vergeleken met controle en CYP3A4 mRNA was maximaal verhoogd bij blootstelling aan 1 µM fipronil gedurende 72 uur vergeleken met controle. De hoeveelheden functioneel CYP3A4 en CYP1A1 eiwit waren maximaal bij blootstelling aan 1 µM fipronil gedurende 72 uur. CYP1A1 is een enzym dat pro-carcinogenen en pro-mutagenen omzet in reactieve genotoxische metaboliëten¹⁶. Fipronil verhoogt de hoeveelheid functioneel CYP1A1 eiwit al bij 1 µM, wat aangeeft dat een lage concentratie fipronil mogelijk leidt tot meer activatie van mutagene en carcinogene stoffen (Das et al., 2006). Deze stoffen kunnen vervolgens leiden tot mutaties in het DNA en daarmee op lange termijn de kans op het ontstaan van kanker verhogen. CYP3A4 kan fipronil omzetten in fipronil-sulfon, wat aangeeft dat fipronil ertoe leidt dat meer omzetting van fipronil in fipronil-sulfon in levercellen plaatsvindt (Das et al., 2006).

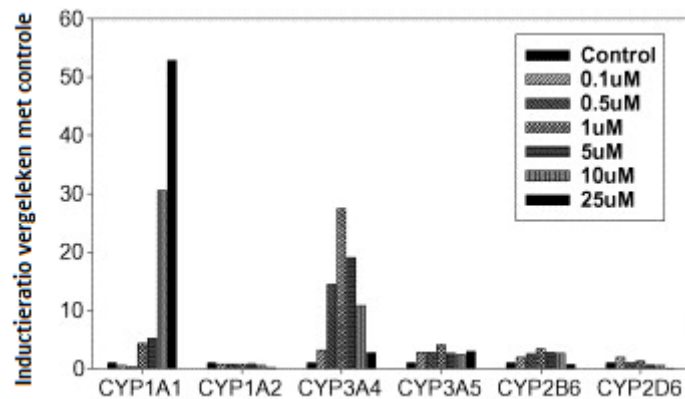
¹² Neuroblastomacellen zijn menselijke hersencellen die onsterfelijk zijn gemaakt, zodat ze buiten het lichaam eindelijk kunnen worden gekweekt.

¹³ Levercellen die rechtstreeks uit het menselijk lichaam zijn gehaald.

¹⁴ Menselijke leverkankercellen die eindelijk kunnen worden doorgekweekt buiten het lichaam.

¹⁵ Bepaalde typen cytochroom P450 enzymen.

¹⁶ Pro-carcinogenen en pro-mutagenen zijn stofjes die, als ze door het lichaam worden omgezet, reactieve genotoxische metaboliëten worden. Dat houdt in dat ze mutaties kunnen veroorzaken aan het DNA, waardoor in de toekomst mogelijk kanker ontstaat. Carcinogenen zijn kankerverwekkende stoffen en mutagenen zijn stoffen die mutaties in het DNA veroorzaken.



Figuur 7: Effect van verschillende concentraties (0,1-25 μM) fipronil op menselijke hepatocyten gedurende 72 uur. Effect van fipronilconcentraties van 0,1 tot en met 25 μM op de hoeveelheid mRNA van CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, en CYP2D6 (vertaald uit: Das et al., 2006).

Verder is celdood van HepG2-cellen en hepatocyten die gedurende 72 uur blootgesteld waren aan 0,5-50 μM fipronil bepaald. HepG2-cellen hadden een maximale adenylaat kinase activiteit¹⁷ bij blootstelling aan 6,25 μM fipronil, wat aangeeft dat dan de meeste celdood optreedt. Bij hepatocyten was de celdood het hoogst bij de maximale concentratie fipronil toegevoegd (50 μM). Als gemeten werd met *trypan blue* assay¹⁸ bleef celtoxiciteit in HepG2-cellen na 6,25 μM verder toenemen (Das et al., 2006). Dit geeft aan dat fipronil sterfte van menselijke levercellen kan veroorzaken. Om te onderzoeken of celsterfte plaatsvindt door apoptose¹⁹ is de caspase-3/7²⁰ activatie gemeten. Blootstelling van HepG2 cellen aan 0,1 tot 6,25 μM fipronil leidde tot caspase-3/7 activiteit, terwijl die activiteit bij blootstelling aan 12,5 tot 50 μM fipronil weer langzaam afnam. In hepatocyten leidde fipronil tot toegenomen caspase-3/7 activiteit bij concentraties fipronil boven 12,5 μM . Boven de 25 μM nam caspase-3/7 activatie weer af (Das et al., 2006). Dit komt waarschijnlijk doordat bij concentraties boven 25 μM acute sterfte, necrose, optreedt van de cellen in plaats van apoptose via caspase-3/7 activatie.

¹⁷ De activiteit van adenylaat kinase buiten de cellen is een indicatie voor de hoeveelheid adenylaat kinase die uit cellen is gelekt en dus een indicatie voor de hoeveelheid dode cellen.

¹⁸ *Trypan blue* is een blauw stofje dat de celmembranen van levende cellen niet kan passeren, maar van dode cellen wel. Hoe blauwer de cellen zijn na het toedienen van *trypan blue*, hoe meer dode cellen aanwezig zijn.

¹⁹ Apoptose is geprogrammeerde celdood. Hierbij wordt de cel afgebroken in blaasjes die vervolgens door andere cellen kunnen worden opgeruimd. Voordeel van apoptose boven necrose, waarbij een cel uit elkaar barst, is dat bij apoptose de afvalstoffen netjes ingepakt zijn, in plaats van dat deze vrijkomen in het omliggende weefsel. Bij necrose, als deze afvalstoffen wel vrij komen, ontstaat vaak een ontstekingsreactie.

²⁰ Caspases zijn cysteïne-aspartinezuur proteases, dus enzymen die eiwitten knippen. De activiteit van caspase-3/7 leidt via een keten van reacties tot apoptose.

1.2.3.2 Darmtoxiciteit

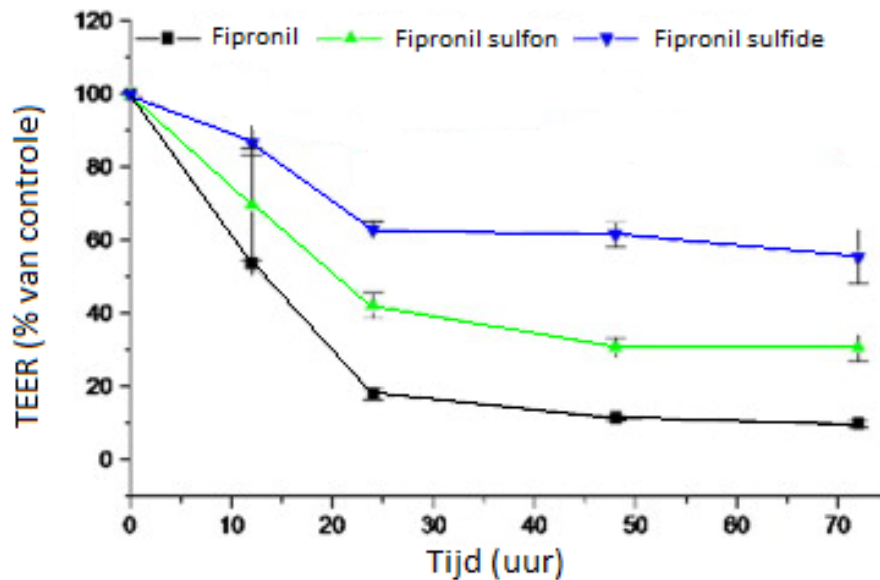
Het effect van fipronil op darmepitheelcellen is onderzocht door de cellijn Caco-2 bloot te stellen aan fipronil of de fipronil metabolieten fipronil-sulfon en fipronil-sulfide (figuur 5). Integriteit van het epitheel werd bepaald met behulp van een TEER-meting (elektrische transepitheliale weerstand). Blootstelling van Caco-2 cellen aan 150 μM fipronil, fipronil-sulfon en fipronil-sulfide leidde tot verlaagde TEER waarden, wat aangeeft dat de membraanintegriteit werd aangetast (figuur 8). Dit suggereert dat fipronil en diens metabolieten de membraanintegriteit van de darmwand aantasten. Verder nam de intracellulaire hoeveelheid ATP²¹ af in Caco-2 cellen blootgesteld aan 50-200 μM fipronil, fipronil-sulfon en fipronil-sulfide gedurende 24, 48, en 72 uur (Vidau et al., 2009).

Celdood werd gemeten met een lactaat dehydrogenase (LDH) activiteit assay²² en een MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-di-phenyltetrazolium bromide) assay²³ (Vidau et al., 2009). Na 24 uur blootstelling werd nog geen LDH activiteit gemeten, maar wel na 48 en 72 uur. MTT reductie was afgenomen in Caco-2 cellen blootgesteld aan fipronil en diens metabolieten, wat aangeeft dat er verhoogde celdood is in Caco-2 cellen blootgesteld aan fipronil of diens metabolieten vergeleken met controle (Vidau et al., 2009).

²¹ ATP is het molecuul waarin energie van de cel wordt opgeslagen. Als de cel energie nodig heeft, wordt ATP daarvoor gebruikt.

²² Bij een LDH activiteit assay wordt de activiteit van LDH in het extracellulaire medium gemeten. Dit geeft aan of LDH vrijgekomen is uit de cellen, wat duidt op onomkeerbare celdood als gevolg van membraanschade (Fotakis & Timbrell, 2006).

²³ Bij een MTT assay wordt het lichtgele substraat MTT aan de cellen toegevoegd. MTT wordt in levende cellen met actieve mitochondria (energiefabriekjes van de cel) omgezet tot een donkerblauw/paars product, waarna de optische dichtheid wordt bepaald. Deze dichtheid is proportioneel aan het aantal levende cellen (Mosmann, 1983).



Figuur 8: TEER-meting van Caco-2 cellen blootgesteld aan 150 μM fipronil, fipronil-sulfon, en fipronil-sulfide gedurende 72 uur (naar: Vidau et al., 2009).

1.2.3.3 Neurotoxiciteit

Om het effect van fipronil op menselijke hersencellen te onderzoeken zijn menselijke neuroblastomacellen²⁴ (SH-SY5Y) blootgesteld aan verschillende concentraties fipronil gedurende 24 uur. Vervolgens werd celdood gemeten door bepaling van LDH activiteit in het extracellulaire medium²⁵ en een MTT assay²⁶ (Vidau et al., 2011, 2009). Zowel de gemeten LDH activiteit als de MTT assay lieten zien dat blootstelling aan fipronil gedurende 24 uur concentratieafhankelijk (stijgend van 0 tot 200 μM) celdood induceerde (figuur 9) (J. E. Lee et al., 2011; Vidau et al., 2011).

Verder werd onderzocht op welke manier fipronil zorgde voor celdood (samengevat in figuur 10). De hoeveelheid actief p53²⁷ in het cytosol en cytochroom c²⁸ vrijlating door mitochondria nam toe in cellen blootgesteld aan 25-100 μM fipronil gedurende 24 uur (J. E. Lee et al., 2011; Vidau et al., 2011). Dit ging gepaard met een afname van het mitochondriale membraanpotentiaal²⁹ (Vidau et al., 2011). Ook caspase-3 activatie³⁰ vond verhoogd plaats in cellen blootgesteld aan 25-100 μM fipronil gedurende 24 uur (J. E. Lee et al., 2011; Vidau et

²⁴ Zie voetnoot 12.

²⁵ Zie voetnoot 22.

²⁶ Zie voetnoot 23.

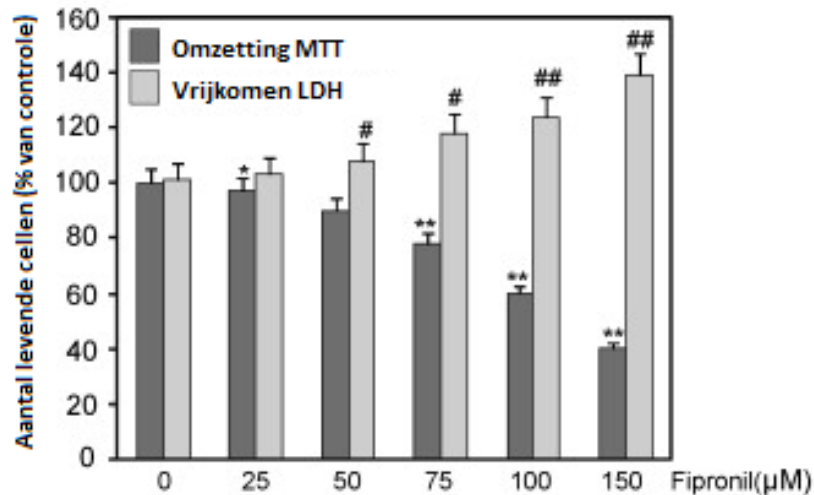
²⁷ P53 stimuleert apoptose.

²⁸ Cytochroom c zit in de mitochondria. Als het vrijkomt uit de mitochondria, stimuleert het apoptose.

²⁹ Het mitochondria is omgeven door een dubbele membraan. Er is ladingsverschil tussen de binnenkant van het mitochondrium en de ruimte tussen de twee mitochondriale membranen. Dit noem je het membraanpotentiaal. Het membraanpotentiaal is belangrijk voor de energieproductie van mitochondria.

³⁰ Zie voetnoot 20.

al., 2011). Bcl-2 remt de pro-apoptotische werking van p53 en de hoeveelheid bcl-2 was afgenomen in SH-SY5Y cellen die gedurende 24 uur waren blootgesteld aan 25-100 μM fipronil (J. E. Lee et al., 2011). Verder was sprake van typische apoptotische chromatinecondensatie³¹ (Vidau et al., 2011).



Figuur 9: Effect van verschillende concentraties fipronil (25-150 μM) op LDH vrijlating en MTT omzetting in SH-SY5Y cellen. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, # $p \leq 0.05$, ## $p \leq 0.01$, vergeleken met de groepen die niet met fipronil zijn behandeld (vertaald uit: Vidau et al., 2011).

De hoeveelheid ATP in SH-SY5Y cellen nam met de tijd af na blootstelling aan fipronil. Dit ging gepaard met MTT reductie en een toename in lactaatproductie, wat duidt op een verhoging van de glycolyse. Deze verhoging in glycolyse vindt vermoedelijk plaats om ATP te genereren, aangezien ATP-productie niet kan plaatsvinden door oxidatieve fosforylering³² (Vidau et al., 2011). Verder nam in cellen blootgesteld aan 100 μM fipronil gedurende 12 uur de productie van reactieve zuurstofsoorten (ROS), waaronder superoxide (O_2^-)³³, toe (figuur 11) (J. E. Lee et al., 2011; Vidau et al., 2011). De ATP depletie, productie van superoxide, toegenomen zuurstofconsumptie en reductie van het mitochondriale

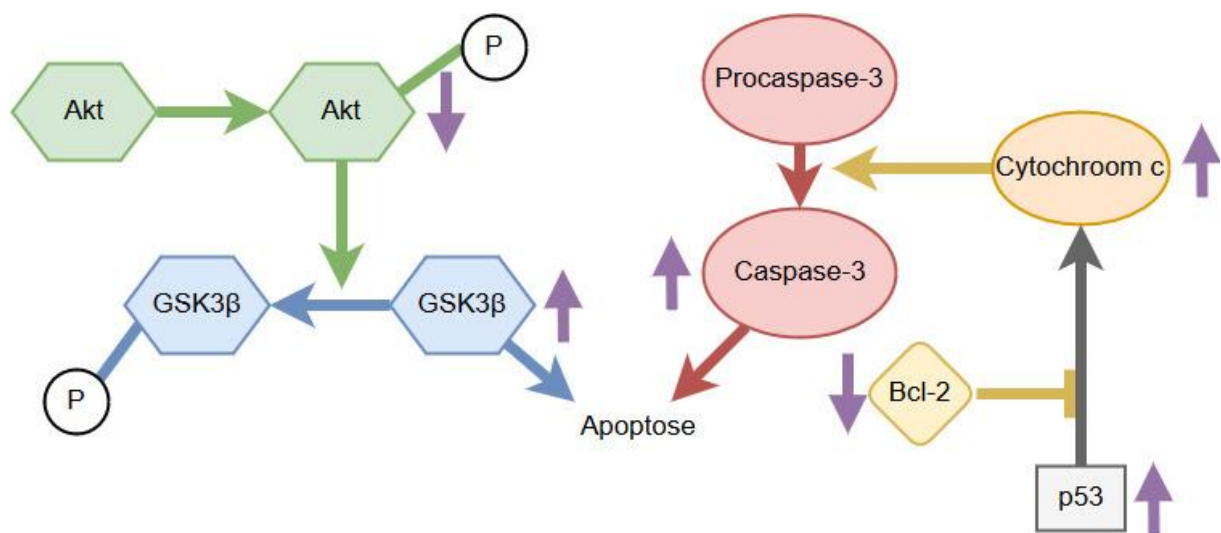
³¹ Bij apoptose gaat het DNA condenseren. Dat houdt in dat de draden DNA zich opvouwen, zodat ze een stuk compacter worden.

³² De productie van ATP vindt plaats in achtereenvolgens drie processen: glycolyse, citroenzuurcyclus en oxidatieve fosforylering. Bij glycolyse wordt een paar ATP geproduceerd en pyrodruivenzuur. Die pyrodruivenzuur wordt gebruikt om in de citroenzuurcyclus ATP en 2 andere moleculen (NADH, FADH_2) te produceren. NADH en FADH_2 zorgen voor een elektronengradiënt over het membraan van een mitochondrium. Die elektronen verplaatsen zich over de membraan, waardoor ATP-synthese plaatsvindt. Als oxidatieve fosforylering niet plaats kan vinden, gaat de cel over op alleen glycolyse om in ieder geval nog wat ATP te kunnen genereren.

³³ Reactieve zuurstofsoorten hebben een elektron te weinig en gaan elektronen 'stelen' van andere moleculen, waardoor die moleculen en dus de cel schade ondervinden.

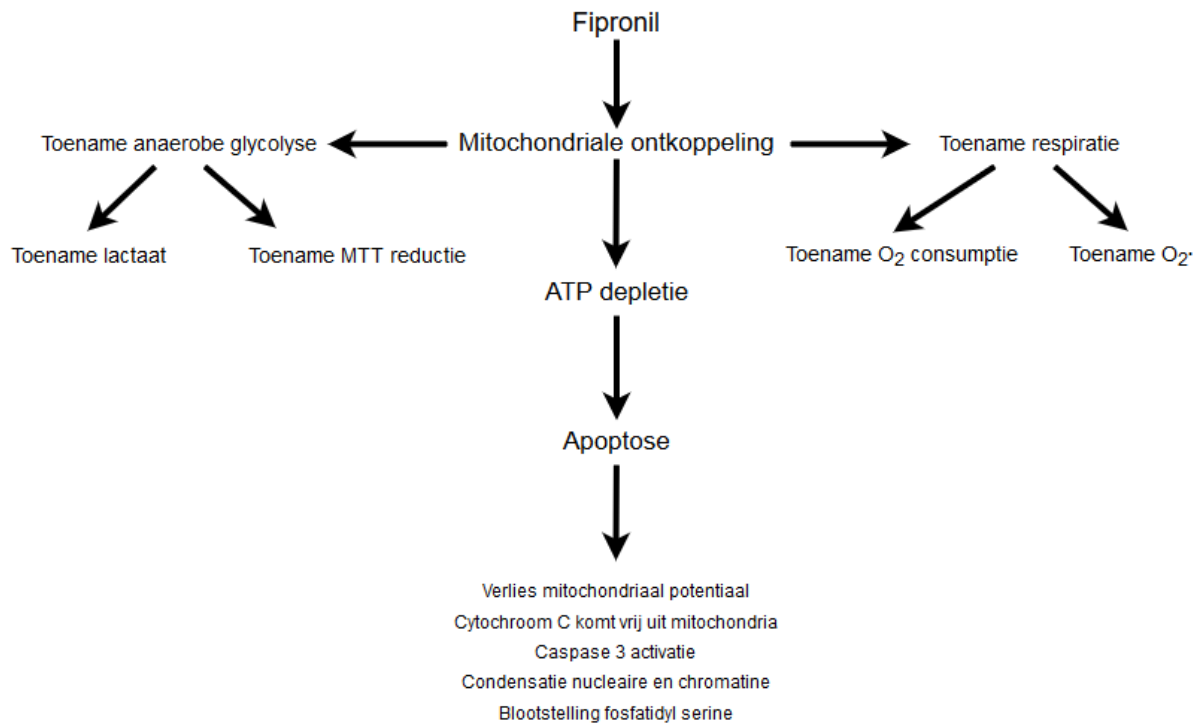
membraanpotentiaal samen lijken aan te wijzen dat fipronil als ontkoppelaar van de mitochondriale elektronentransportketen³⁴ functioneert (figuur 11) (Vidau et al., 2011).

Toegenomen ROS-productie leidt tot activatie (defosforylatie) van glycogeen synthase kinase-3 β (GSK3 β). Inderdaad was de hoeveelheid actief GSK3 β verhoogd in cellen blootgesteld aan 25, 50, of 100 μ M fipronil gedurende 24 uur. Fosforylatie door Akt deactiveert GSK3 β (figuur 10). Akt is in gefosforyleerde staat actief. In dit geval was ook minder actief Akt aanwezig in cellen blootgesteld aan 25, 50, of 100 μ M fipronil gedurende 24 uur. Deze effecten werden sterker naarmate de dosis fipronil en blootstellingsduur toenamen (J. E. Lee et al., 2011).



Figuur 10: Schematische, vereenvoudigde weergave van de inductie van apoptose in SH-SY5Y cellen die zijn blootgesteld aan fipronil. De paarse pijlen geven aan of fipronil leidde tot afname van het molecuul (pijl wijst naar beneden) of een toename (pijl wijst omhoog).

³⁴ Er is een elektronengradiënt over het mitochondriale membraan. Deze elektronen gaan normaal door een tunnel terug, waardoor energie wordt opgewekt om ATP te maken. Een ontkoppelaar, echter, brengt de elektronen over het membraan zonder dat ze door de tunnel hoeven. Daardoor vindt geen ATP-synthese meer plaats.



Figuur 11: Mechanisme waarmee fipronil apoptose in SH-SY5Y cellen induceert (vertaald uit: Vidau et al., 2011).

1.2.4 Conclusie

Mensen worden blootgesteld aan fipronil. De voornaamste route van blootstelling is vermoedelijk door het gebruik van diergeneesmiddelen als Frontline® om huisdieren te beschermen tegen ongedierte (S.J. Lee et al., 2010). Fipronil kan door de darmen en de huid worden geabsorbeerd (Cochran et al., 2015; Mohamed et al., 2004). Fipronil in ratten kwam met name terecht in bijniere, vetweefsel, lever, darmen en hersenen (Cravedi et al., 2013). Bij mensen komt het vermoedelijk ook op deze plaatsen terecht. Fipronil kan door menselijke levermicrosomen worden gemetaboliseerd, waarbij het voornaamste metaboliet fipronil-sulfon is (Tang et al., 2004). Fipronil en diens metabolieten werden niet gedetecteerd in menselijke urine, wat aangeeft dat uitscheiding via urine niet de voornaamste route is (Dyk et al., 2012; McMahan et al., 2015). Waarschijnlijk worden fipronil en diens metabolieten via feces uitgescheiden, wat ook in ratten een belangrijke manier van uitscheiding is (Cravedi et al., 2013). De eliminatie van fipronil uit het bloed bleek niet snel te gaan in mensen die oraal fipronil hadden ingenomen, aangezien de serumconcentratie eerst snel daalde en daarna constant bleef gedurende minimaal 40 tot 70 uur (Mohamed et al., 2004).

Fipronil bleek effecten te hebben op humane hepatocyten, darmcellen, en neuroblastomacellen. In elk van deze cellijnen leidde blootstelling aan fipronil tot verhoogde celdood (Das et al., 2006; J. E. Lee et al., 2011; Vidau et al., 2011, 2009). Verder tastte het de

integriteit van de darmwand aan en veranderde het de expressie van CYP-enzymen in de lever (Das et al., 2006; Vidau et al., 2009). De concentraties fipronil gedetecteerd in menselijk serum varieerden tussen 0,1 en 42,45 µg/L, wat overeenkomt met $2,3 \times 10^{-4}$ tot 0,097 µM (Herin et al., 2011; McMahan et al., 2015). De celculturen zijn blootgesteld aan concentraties fipronil tussen 0,1 en 200 µM, wat aangeeft dat de concentraties waaraan mensen worden blootgesteld een factor 10 tot een paar honderdduizend lager ligt dan waaraan deze celculturen zijn blootgesteld. Het is dus de vraag of de effecten *in vitro* vergelijkbaar zijn met de daadwerkelijk *in vivo* effecten. De concentraties die zijn aangetroffen in het bloed van mensen lijken geen ernstige korte termijn gevolgen te hebben voor de menselijke gezondheid. De mogelijke effecten op lange termijn, zoals het ontstaan van kanker, zijn niet bekend en kunnen niet worden uitgesloten.

1.3 Aantonen en verminderen pesticidegebruik door *machine learning*

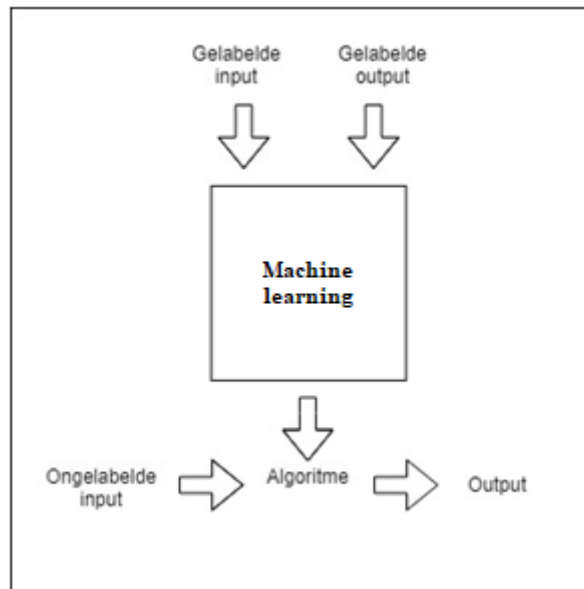
Dit disciplinair hoofdstuk streeft ernaar inzicht te geven in de mogelijkheden van *machine learning* in de landbouwsector. Hier wordt de focus gelegd op de functie van *machine learning* om pesticidegebruik te herkennen en het gebruik hiervan in de landbouw te beperken. Dit wordt gedaan door het bestuderen van recente ontwikkelingen in technologie en wetenschappelijk onderzoek op het gebied van *machine learning* in de agrarische sector.

Kunstmatige intelligentie kan in de agrarische sector gebruikt worden om blootstelling van pesticiden bij mensen te voorkomen door het pesticidegebruik vroegtijdig (in dit geval voordat de consument het aanraakt of nuttigt) te detecteren. Daarnaast kan het gebruikt worden om het gebruik van pesticiden te beperken door ongedierte en ziektes in producten vroegtijdig te detecteren. Om de hoofdvraag van deze scriptie vanuit dit vakgebied te benaderen, zijn de volgende twee deelvragen geformuleerd: Hoe kan *machine learning* gebruikt worden om ongedierte en ziektes in landbouwproducten vroegtijdig te herkennen? En hoe kan *machine learning* ingezet worden om het gebruik van pesticiden in landbouwproducten op te sporen?

1.3.1 *Machine learning*

Machine learning is een onderzoeksveld binnen het vakgebied kunstmatige intelligentie dat zich bezighoudt met de ontwikkeling van algoritmes en technieken waarmee computers kunnen leren. Dit onderzoeksveld kan ruwweg onderverdeeld worden in twee categorieën, namelijk *supervised learning* en *unsupervised learning*. In dit hoofdstuk wordt voornamelijk over *supervised learning* gesproken.

Bij *supervised learning* wordt er gestart met een dataset die voorzien is van correct gelabelde training data. Op basis van de ingevoerde training data ontleedt en analyseert een algoritme deze trainingdata, waarop het algoritme leert om verborgen relaties tussen de input en output data te vinden. De nauwkeurigheid van het algoritme wordt daarna getest met een test dataset, die ongelabelde data bevat (waarvan de labels wel bekend zijn). Als het algoritme nauwkeurig genoeg is en de correcte labels classificeert, kan het algoritme gebruikt worden om labels toe te voegen aan nieuwe data (figuur 12).



Figuur 12: Gelabelde data wordt geanalyseerd, waarop verborgen relaties tussen input en output worden gevonden. Hierop kan het algoritme nieuwe ongelabelde data classificeren.

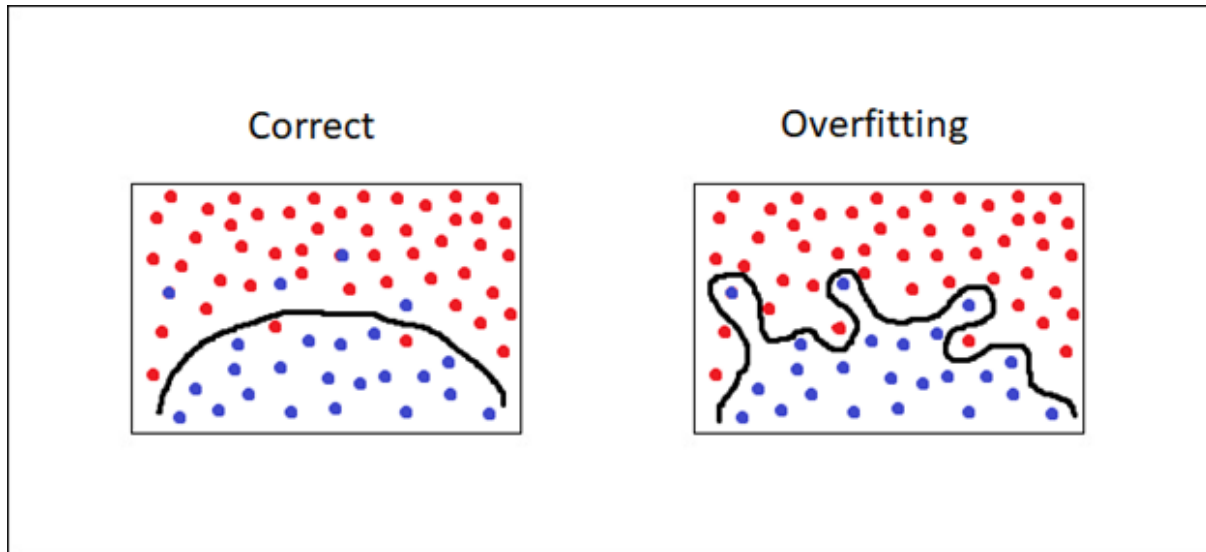
Het model kan daarnaast fouten in voorspellingen vinden en het model zo nodig aanpassen om het nauwkeuriger te maken. Er zijn verschillende classificatiemethoden die gebruikt worden om een classificatieprobleem op te lossen. Enkele classificatieproblemen zijn:

- Binaire classificatie problemen, er zijn twee antwoorden mogelijk. Een voorbeeld hiervan is het benoemen van de kans of een email spam of geen spam is.
- Multiclass classificatie problemen, er zijn in dit geval meerdere antwoorden mogelijk. Dit model kan bijvoorbeeld het genre of de taal van een boek herkennen.
- Regressie problemen, er is een antwoord in de vorm van een numerieke waarde gewenst. Een voorbeeld zou het voorspellen van het inkomen zijn dat een persoon waarschijnlijk gaat verdienen op basis van kenmerken zoals leeftijd, geslacht, werkervaring en opleiding.

1.3.1.1 Mogelijke problemen

Machine learning kan dus grote hoeveelheden data analyseren en uitspraken over deze data doen. Het kan efficiënt gebruik maken van beschikbare middelen en kan uitspraken doen over, voor mensen, tijdrovende en complexe processen. Er kan specifiek bepaald worden naar welke kenmerken er gekeken moet worden en in welke vorm classificatie gewenst is. Er zijn echter problemen bij het trainen van algoritmes. Een van de problemen van *machine learning* is *overfitting*, waarbij het algoritme weliswaar nauwkeurig voorspellingen kan maken over de

test data, maar niet nauwkeurig genoeg is bij nieuwe data. Dit gebeurt vaak als de training dataset te klein is en hierdoor te veel generaliseert. Dit kan voorkomen worden door een grotere dataset te gebruiken en door regularisatie. Het laatste houdt in dat het algoritme niet te veel kenmerken gebruikt van de training dataset om een uitspraak te doen (figuur 13).



Figuur 13: Links heeft het algoritme een redelijke grenslijn getrokken op basis van de ingevoerde data, rechts wordt er echter elke waarneming meegenomen in het algoritme. Dit levert problemen op als het nieuwe data moet valideren, het model is te veel uitgegaan op de trainingsdata.

1.3.1.2 Trainen van data

Naast *overfitting* zijn er meerdere problemen bij het praktisch gebruik van *machine learning*. Een probleem is dat het trainen van een model veel tijd nodig heeft om relaties tussen data te berekenen (classificatie). Als dit echter lukt, heeft dit als voordeel dat het model gedeeld en gebruikt kan worden met andere wetenschappers, wat tijdswinst oplevert.

Een derde probleem van *supervised learning* is dat geen data geclassificeerd kan worden waarop het algoritme niet getraind (en dus hiermee niet bekend) is. Het model kan namelijk alleen getraind worden op basis van regels en informatie wat ingevoerd is. Het is belangrijk om goed na te denken over welke classificatie gebruikt wordt om een goede voorspelling te kunnen doen op basis van gekozen kenmerken.

1.3.2 *Machine learning* en vroegtijdige herkenning van ongedierte en ziektes in landbouwproducten

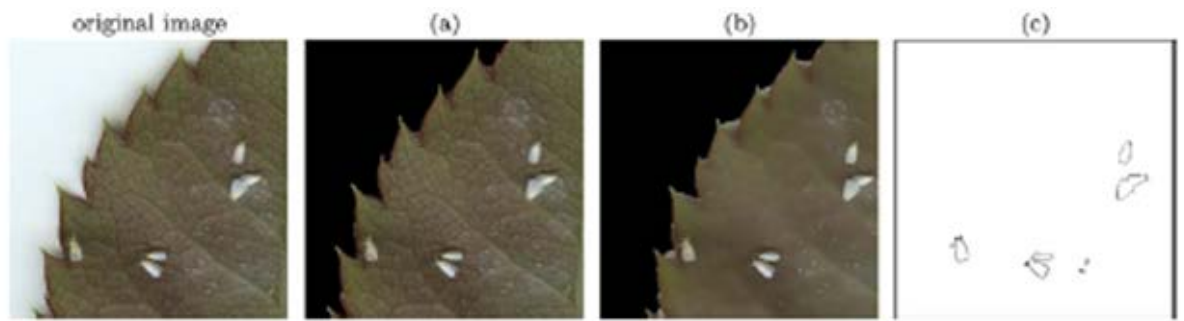
Vroegtijdig op de hoogte zijn van ongedierte en ziektes in landbouwproducten kan het gebruik van pesticiden beperken en de winst in de oogst vergroten. Een alternatief voor het gebruik van bestrijdingsmiddelen om ongedierte te doden is het gebruiken van *Integrated Pest Management* (IPM). Een IPM-systeem heeft als doel om controle te hebben over het aantal ongedierte, in plaats van ongedierte uitroeien. Er wordt gesproken van een acceptabel ongedierte-plan, waarbij observatie, identificatie, registratie en actie ondernemen centraal staan om controle te houden over ongedierte en ziektes.

1.3.2.1 *Cognitive vision*

Cognitive vision is de combinatie van cognitie en *computer vision*. Onder *computer vision* wordt verstaan dat een computer digitale foto's leert te begrijpen door deze onder andere te verwerken en te analyseren. Een *cognitive vision* systeem bouwt hierop voort door gebeurtenissen waar te nemen en hierop tot actie kan overgaan (Vernon, 2004).

Cognitive vision kan in de landbouw gebruikt worden door met behulp van foto's van planten ongedierte en ziektes identificeren. Naast het voordeel dat er geld bespaard wordt om het gebruik van pesticiden, zorgt dit er ook voor dat producten minimaal beschadigd worden door ongedierte en ziektes. In de glastuinbouw is dit voorstelbaar, omdat er veel meer controle over planten mogelijk is in een kas dan hierbuiten. Het uitvoeren van IPM (met name observatie en detectie) is een stuk eenvoudiger als veel variabelen controleerbaar zijn. Als ongedierte en ziektes snel gedetecteerd worden, kan er sneller actie uitgevoerd worden om de schade hiervan te beperken, wat de essentie van IPM is (Boissard et al., 2008).

Omdat het belangrijk is zo snel mogelijk ongedierte te detecteren, kan *machine learning* helpen grote hoeveelheden foto's te analyseren. Ongedierte kan geïdentificeerd worden op basis van uiterlijke kenmerken die vertaald worden, waaronder de lengte, vorm en kleur van een insect. Een probleem is dat voor elk type insect er een trainingsfase nodig is, zodat een *supervised learning* algoritme dit kan herkennen. Het voordeel hiervan is dat dit maar eenmaal goed uitgevoerd hoeft te worden en dus tijdbesparend is voor het opsporen van een type insect (Boissard et al., 2008).



Bron: Boissard, P., Martin, V., & Moisan, S. (2008). A cognitive vision approach to early pest detection in greenhouse crops. *computers and electronics in agriculture*, 62(2), p.88.

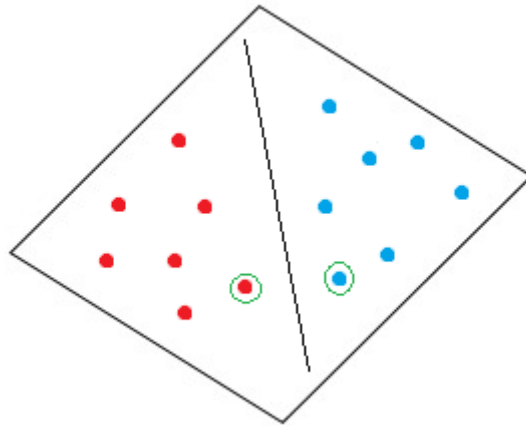
Figuur 14: Verschillende stappen zijn nodig om een foto klaar voor te bereiden voordat cognitive vision daadwerkelijk detectie kan uitvoeren.

In het onderzoek van Boissard et al. was het mogelijk om in 83% van de gevallen witte vliegen te herkennen op foto's van bladeren. Hoewel er een hoge score behaald werd in de herkenning van witte vliegen in dit onderzoek, is het tijdrovend in de zin dat foto's handmatig bewerkt moesten worden zodat er alleen bladeren zichtbaar waren. In figuur 14 worden foto's daarna verder automatisch bewerkt door de achtergrond (14a) en het blad (14b) te filteren, waardoor alleen de segmenten van insecten overbleven (14c).

Het voordeel van automatische identificatie van ongedierte is dat dit relatief snel gebeurt en er geen specialist nodig is om deze insecten te herkennen. In dit onderzoek kon er echter maar 1 soort insect geïdentificeerd worden. Voor elk insect moet er namelijk een nieuwe klasse gemaakt worden en het algoritme hierop trainen.

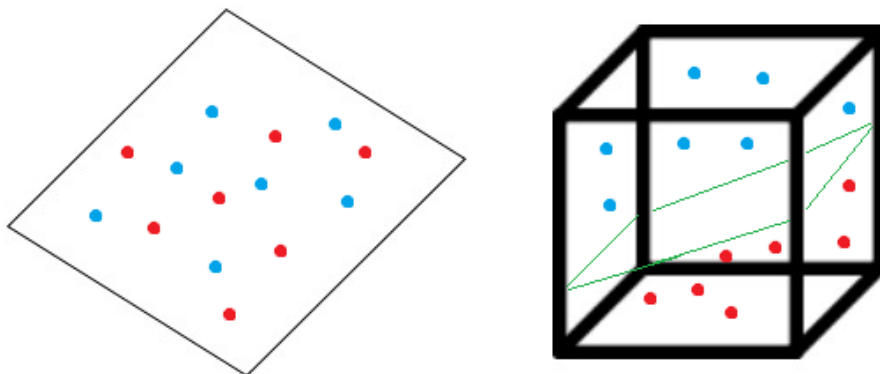
1.3.2.2 Support Vector Machines

Met de combinatie van *machine learning* en *cognitive vision* wordt geëxperimenteerd in de landbouw om ongedierte en ziektes te identificeren (Mohanty et al., 2016). Een van de *machine learning* algoritmes die veel gebruikt wordt in *cognitive vision* systemen zijn *Support Vector Machines* (SVM). Een SVM is een *supervised machine learning* algoritme die onder andere gebruikt wordt voor het classificeren (groeperen) van data in twee (of meer) categorieën op de best mogelijke manier, door een hypervlak te vinden. Het doel van een hypervlak is om de meest optimale scheidingslijn te zijn tussen twee groepen in een dataset. *Support Vectors* zijn de datapunten die deze scheidingslijn veranderen als zij verwijderd zouden worden. Simpelweg gezegd zijn *Support Vectors* elementen in een dataset die bepalen op welke manier deze data in twee categorieën gescheiden moet worden (figuur 15).



Figuur 15: De omcirkelde punten verwijderen zou de scheidingslijn aanpassen, dit zijn de Support Vectors. De lijn in het midden is de meest optimale manier om deze twee groepen te scheiden, wat betekent dat elke punt van de twee groepen zo ver mogelijk verwijderd is van de scheidingslijn.

Om datasets te scheiden waarbij geen simpele scheidingslijn gebruikt kan worden, kunnen punten in een dataset overgezet worden naar een groter dimensionale ruimte. Hierop wordt classificatie uitgevoerd door het hypervlak te vinden waar een goed onderscheid tussen de twee groepen zichtbaar is (figuur 16).



Figuur 16: Links is een dataset van punten waarbij geen duidelijke scheidingslijn gemaakt kan worden tussen twee groepen, rechts is de dataset van punten omgezet naar een 3D-model waar wel het hypervlak gevonden kan worden tussen de twee groepen.

Het grote voordeel van het gebruiken van SVM is dat dit algoritme erg effectief is een optimale scheiding tussen twee groepen te vinden. Het classificeren van nieuwe data is hiermee ook mogelijk als de dataset klein is, een probleem wat enkele algoritmes wel hebben.

1.3.2.3 *Feature extraction*

Door middel van beelden van geïnfecteerde plantenbladen te scannen kan vroegtijdig ongedierte opgespoord worden (Mundada & Gohokar, 2013). Foto's van plantenbladen worden gemaakt door *sticky traps* (plakkerig materiaal dat ongedierte aantrekt) te gebruiken, dat geactiveerd worden als ongedierte in de val trapt. Elke foto werd hierop opgeslagen en daarna deels bewerkt zodat ze bruikbaar zijn voor het algoritme en een observeerder. Dit gebeurt in het onderzoek door het naar een grijs beeld te bewerken, de grootte van de foto te bewerken en deze te filteren. Op deze manier is het makkelijker voor het algoritme om te zoeken naar eigenschappen waarop geclassificeerd wordt. Minder kleuren en pixels op de foto betekent namelijk dat er minder ruis is dat fouten kan opleveren. Nadat de foto's bruikbaar zijn gemaakt, worden eigenschappen van de foto gescand en geclassificeerd. Deze stap wordt *feature extraction* genoemd, waarbij op basis van eigenschappen van de foto (bijvoorbeeld grijswaardes) foto's geclassificeerd worden. Nadat ziektes geclassificeerd zijn door de SVM classifier, wordt data getraind om het verschil te herkennen tussen zieke en gezonde bladeren. Na het trainen van de SVM is het mogelijk beter en sneller ongedierte te identificeren dan mensen.

Het voordeel van het gebruik van SVM is dat het ongedierte zo vroeg mogelijk kan herkennen en het gebruik van pesticiden hiermee kan worden beperkt, voordat het ongedierte zich uitbreidt naar andere gewassen (Mundada & Gohokar, 2013). Ook kan een hoge nauwkeurigheid behaald worden bij het herkennen van ziektes met SVM. Bij de detectie van schimmelziektes in granen met *machine vision* werd een nauwkeurigheid van 77,5% en 91,16% behaald door te zoeken op kleurverschillen (Pujari et al., 2013). In een onderzoek naar het herkennen van bladziektes werd er zelfs een score van 97,2% behaald (Patil et al., 2015). Een nadeel is dat het uitbreiden van classificatie naar het vinden van meerdere insecten en ziektes het model zeer complex maakt en minder effectief is als er overlappende groepen zijn.

1.3.2.4 Elektronische neus

Het gebruik van elektronische neuzen, door het classificeren van stoffen met algoritmes, heeft het voordeel dat voedselproducten niet vernietigd hoeven te worden om ze te analyseren (Ivanciuc, 2007). Planten die aangevallen worden geven stoffen af (*Volatile Organic Compounds*, ofwel VOCs) die gedetecteerd kunnen worden door elektronische neuzen. Het analyseren van deze stoffen en het aanpassen van strategieën tegen ongedierte leiden ertoe dat dit potentie heeft om een goed real-time detectiemethode te zijn in de strijd tegen ongedierte. Het koppelen van gassensoren die gevoelig zijn voor allerlei stoffen kan het gebruik van pesticiden en ziekten herkennen zonder dat deze producten geschonden hoeven te worden. Onderzoek naar de potentie van deze techniek is uitgevoerd, waar bleek dat dit een nauwkeurige methode is om ziektes en ongedierte te onderscheiden in planten tegenover gezonde planten (Laothawornkitkul et al., 2008).

1.3.3 Inzetten van *machine learning* ter detectie van pesticiden in landbouwproducten

Traditionele methodes voor het herkennen van het gebruik van pesticiden in landbouwproducten zijn moeilijk en vergen veel tijd. De NVWA doet er, nadat er monsters zijn genomen, minimaal 5 werkdagen over voordat de uitslag kan worden gecommuniceerd. Tijdens de fipronil-crisis konden er hooguit 120 monsters per dag getest worden in het laboratorium van de NVWA. De doorlooptijd van de gehele bemonstering duurde ongeveer drie dagen, waar monsternamen, vervoer, laboratoriumonderzoek en afhandeling op bedrijfsniveau onder vielen ('Antwoorden op Kamervragen over fipronil in eieren', 2017). Gebrek aan personeel bij de NVWA en beperkte onderzoekscapaciteit bij het laboratorium hebben geleid tot vertraging van bemonstering en uitslagen (Besselink, 2017). Omdat het aantal monsters dat getest moest worden door de laboratoria van de NVWA een veelvoud van de maximale capaciteit was, werd de hulp van het RIKILT-instituut in Wageningen ingeschakeld ('Gifeieren' zorgen voor topdrukke in labs Wageningen', 2017).

Volgens de overheid zijn bedrijven in eerste instantie zelf verantwoordelijk om onderzoek te doen naar verwerkte producten om vast te stellen of deze verwerkte producten een pesticidegehalte boven de norm bevatten ('Antwoorden op Kamervragen over fipronil in eieren', 2017). Het is in het voordeel van de consument en de producent dat er methodes zijn waarbij snel antwoord is of een voedselproduct resten van pesticiden bevat. Als de verantwoordelijkheid voor de controle op niet-toegestane middelen bij voedselproducenten zelf ligt, is de vraag hoe dit efficiënter en goedkoper kan.

1.3.3.1 Detectie met smartphones

Machine learning kan helpen om een onderscheid te maken in landbouwproducten waarbij wel of geen pesticiden gebruikt zijn. Een van de problemen van *machine learning* is echter dat algoritmes een veel input- en outputdata nodig heeft om getraind te worden dit onderscheid te kunnen maken.

In 2017 is er een onderzoek gestart in Wageningen waarbij smartphones gebruikt worden om ter plekke voedsel te kunnen scannen. Hierop kan getest worden of er resten van pesticiden aanwezig zijn. Voordeel hiervan is dat voedselinspecteurs minder tijd nodig hebben om metingen te verrichten en hiermee tijd en geld bespaard wordt. Hierdoor kunnen laboratoria zich vooral richten op verdachte gevallen (“Schadelijke stoffen in voeding meten met smartphone”, 2016). Detectie van onder andere pesticiden wordt gedaan op basis van *colorimetric detection*, waar de aanname wordt gedaan dat chromoforen (moleculen die verantwoordelijk zijn voor de absorptie van licht) aangetast wordt door de concentratie van pesticiden en hierdoor gedetecteerd kunnen worden (Tsagkaris et al., 2017). Als de resultaten van het onderzoek in Wageningen gunstig zijn, zou het gebruik van machine learning de volgende stap kunnen zijn. De vergaarde dataset zou mogelijk gebruikt kunnen worden om chromoforen te classificeren en pesticidengebruik in producten te herkennen. Hierdoor zouden burgers en voedselproducenten in de toekomst in *real-time* kennis kunnen opdoen over hun producten.

Een geavanceerdere manier van foto's gebruiken om pesticiden te herkennen is het gebruik van *hyperspectral imaging*. Met behulp van *imaging spectrometers* kunnen golflengten van licht, die niet waarneembaar zijn voor het menselijke oog, geregistreerd worden om objecten te herkennen. Deze methode is weliswaar duur, maar de informatie die uit het scannen van planten gehaald kan worden is veel gedetailleerder dan mogelijk is met normale foto's. In een onderzoek naar detectie van plantenziektes met *hyperspectral imaging* en SVM werd een nauwkeurigheid van 97% behaald bij de classificatie van gezonde en zieke suikerbietbladeren (Rumpf et al., 2010). Dit onderzoek behaalde ook een hoge score als er meerdere classificaties van ziektes werden gebruikt (86%). Ze waren in staat ziektes te herkennen voordat ze zichtbaar werden voor mensen.

Hyperspectral imaging heeft de potentie om, als het gebruikt wordt voor detectie van pesticidengebruik, illegaal gebruik aan te tonen voordat producten terecht komen bij de consument (Chen et al. 2013). Het voordeel van deze methode is dat producten niet vernietigd hoeven te worden om informatie te vergaren van het product en dat dit snel kan

gebeuren, echter is deze methode duur wegens de kosten van de spectrometers en ingewikkeld door de kennis die nodig is om dit te bedienen (Gowen et al., 2007).

Hyperspectral camera's kosten op dit moment nog duizenden euro's en hiermee niet zomaar beschikbaar voor consumenten. Het is niet mogelijk om voor een redelijke prijs deze camera's in smartphones of slimme koelkasten te plaatsen. De Technical Research Centre of Finland werkt momenteel aan een kleine *hyperspectral* camera sensor die relatief goedkoop geproduceerd kan worden ('Hyperspectral imaging technology enables new artificial intelligence applications', 2018). Het is al gelukt om deze camera sensor te plaatsen in een kleine smartphone ('VTT creates the world's first hyperspectral iPhone camera', 2016), zij streven ernaar deze sensor in enkele jaren op de markt uit te brengen. De controle op voedsel en het herkennen van pesticidengebruik kan, als deze sensor op grote schaal wordt gebruikt en met behulp van *machine learning* algoritmes, een grote bijdrage leveren in het waarnemen van pesticidengebruik in producten door consumenten.

1.3.3.2 Gas Chromatography-Mass Spectrometry

Het onderzoek van Holmes, Fletcher en Reutemann uit 2012 maakt gebruik van *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS), een methode waar gaschromatografie en massaspectrometrie gecombineerd worden om pesticidengebruik in fruit en groente te herkennen³⁵. Holmes et al. verzamelden data van een grote groep fruit en groente-monsters om deze te kunnen analyseren en algoritmes te trainen zodat zij op basis van de verdampte gassen kunnen herkennen wat de input hoort te zijn. Deze techniek blijkt bijzonder effectief te zijn om groente en fruit snel te analyseren en te herkennen, en in sommige gevallen kon zelfs de herkomst van deze voedselproducten gevonden worden. Het schoonmaken en labelen van de data vergt echter veel werk, het laatste vereist namelijk de expertise van vakgebieden zoals biologie. Het voordeel is dat gelabelde data gedeeld en gebruikt kan worden door andere wetenschappers. Het achterhalen van pesticidengebruik van producten door voedselinspecteurs wordt hiermee sneller en tevens goedkoper. Het is echter geen techniek zonder expertise gebruikt kan worden, wat het minder aantrekkelijk maakt.

³⁵ Gaschromatografie is een ontledingstechniek die gebruikt wordt om stoffen te analyseren door deze stoffen te verdampen en de afzonderlijke componenten te herkennen uit de ontstane gassen (bron). Massaspectrometrie is een analysetechniek die gebruikt wordt om onder andere moleculen te identificeren, te kwantificeren en te profileren op basis van ionisatie (het afschieten van elektrisch geladen atomen of moleculen) van chemische en biologische monsters (bron).

1.3.4 Conclusie

Machine learning kan, ondanks dat er enkele problemen zijn, veel bijdragen aan het vroegtijdig detecteren van ongedierte en ziektes in landbouwproducten. Het classificeringsprobleem van *machine learning* kan bijvoorbeeld deels opgelost worden door, op basis van het combineren van technieken, sneller labels toevoegen aan de grote hoeveelheid beschikbare data. Hoewel deskundigheid van plantenziektes en ongedierte nodig zijn om trainingdata gereed te maken veel tijd vergt, kan het delen van deze data met andere wetenschappers deze tijd drastisch inkorten. Hierdoor kan er vroegtijdig tot actie worden overgegaan, wat het voordeel heeft dat er minder pesticiden gebruikt hoeven te worden om ongedierte uit te roeien.

Het combineren van bestaande technieken, waaronder GC-MS, geursensoren en *hyperspectral camera's*, kunnen contribuëren bij de vergaring, verwerking en de detectie van toxische stoffen en insecten. Deze nieuwe innovaties die het gebruik van deze sensoren onder een groter publiek kunnen brengen zullen ervoor zorgen dat detectie van pesticidengebruik in producten sneller en tevens goedkoper kunnen worden.

Dit leidt tot nieuwe situaties waar *machine learning* gebruikt kan worden voor het classificeren van groepen doordat er grotere datasets beschikbaar zijn. Snelle detectie van pesticidengebruik wordt door deze toepassingen van *machine learning* mogelijk zonder een expert te hoeven zijn, een probleem wat nu nog tijdrovend is en veel kennis en geld vereist in de huidige landbouwsector.

1.4 Toxiciteit en causaliteit: de oplossing van de Hoge Raad

Biologisch onderzoek heeft aangetoond dat mensen die beroepsmatig in aanraking komen met fipronil, door geen of onvoldoende bescherming kunnen worden blootgesteld aan dit bestrijdingsmiddel (S.J. Lee et al., 2010).³⁶ Hieruit volgt dat werknemers van landbouwbedrijven waar fipronil wordt gebruikt een risicogroep vormen met betrekking tot mogelijke schadelijke gevolgen aan de gezondheid.

Het civiele aansprakelijkheidsrecht regelt de financiële risico's tussen betrokkenen. In beginsel draait de benadeelde zelf op voor de geleden schade. Het aansprakelijkheidsrecht maakt hierop echter uitzonderingen wanneer er een reden bestaat om aan te nemen dat een ander dan de gelaedeerde³⁷ de schade (deels) behoort te vergoeden. Indien een werknemer van een landbouwbedrijf schade aan zijn³⁸ gezondheid ondervindt door blootstelling aan fipronil tijdens zijn werkzaamheden, wenst hij deze mogelijk te verhalen op zijn werkgever. Schade als gevolg van blootstelling aan fipronil is een vorm van toxische schade (vergiftigingsschade veroorzaakt door chemische middelen) (Auping, 1990). Dit hoofdstuk zoomt in op een probleem dat zich voordoet bij het vestigen van aansprakelijkheid³⁹ jegens de werkgever voor deze schade. Bovengenoemd biologisch onderzoek rechtvaardigt een focus op landbouwwerknemers als mogelijke gelaedeerden. Dit hoofdstuk bespreekt derhalve de grondslag voor werkgeversaansprakelijkheid (artikel 7:658 van het Burgerlijk Wetboek).

Het Burgerlijk Wetboek (hierna: BW) voorziet in meerdere grondslagen voor aansprakelijkheid. Hiervoor dient telkens aan enkele vereisten te zijn voldaan, welke voortvloeien uit de wet en uit jurisprudentie. Hoewel dit hoofdstuk zich beperkt tot werkgeversaansprakelijkheid, is daarmee niet gezegd dat voor gelaedeerden geen beroep mogelijk is op andere gronden voor aansprakelijkheid.⁴⁰ Een bespreking van deze wettelijke

³⁶ Voor een nadere bestudering van dit onderzoek wordt verwezen naar 1.2 van dit verslag.

³⁷ Degene die de schade heeft geleden.

³⁸ Telkens wanneer een persoonlijk voornaamwoord in dit hoofdstuk in de mannelijke vorm wordt geschreven, wordt tevens de vrouwelijke vorm bedoeld.

³⁹ Met het vestigen van aansprakelijkheid wordt bedoeld dat iemand succesvol aansprakelijk wordt gesteld en dus wordt verplicht tot het betalen van schadevergoeding. Deze vergoeding geschiedt in beginsel in geld, maar kan ook in natura plaatsvinden (artikel 6:103 BW).

⁴⁰ Zoals productaansprakelijkheid (artikel 6:185 BW) in geval van een gebrekkig product of aansprakelijkheid op grond van een onrechtmatige daad (artikel 6:162 BW). De onrechtmatige daad kan worden gezien als een 'vangnetgrondslag', waarmee wordt bedoeld dat een beroep op deze grondslag soms nog mogelijk is wanneer schadevergoeding niet op grond van een ander wetsartikel kan worden gevorderd. De onrechtmatige daad fungeert dus in het recht als een '*lex specialis*'. Dit komt (mede) door het open criterium voor een 'onrechtmatige gedraging', waaronder een veelheid van gedragingen valt (artikel 6:162 lid 2 BW).

gronden valt echter buiten het bestek van dit onderzoek. Overigens kennen deze grondslagen een gedeeld vereiste, namelijk het causaal verband tussen de aansprakelijkheidscheppende gebeurtenis en de schade. Dit hoofdstuk bespreekt waarom juist dit causaliteitsvereiste problematisch is voor het verhalen van toxische schade. Deze problematiek is dan ook tevens relevant voor de overige grondslagen. De Hoge Raad heeft voor deze causaliteitsproblematiek een oplossing geformuleerd, namelijk de proportionele aansprakelijkheid (Hoge Raad, 2006).⁴¹ Middels deze benadering wordt gepoogd om de schadevergoeding te verdelen tussen eiser en gedaagde indien causaliteit niet met zekerheid kan worden aangetoond noch uitgesloten.

Alvorens de hoofdvraag van dit hoofdstuk te formuleren, vereist de beperkte omvang van dit hoofdstuk een tweetal opmerkingen ter afbakening. Ten eerste beperkt deze juridische analyse zich tot *letselschade*. Bij deze schadesoort bestaat uit twee componenten, namelijk een vermogenscomponent (waaronder door de gelaedeerde gemaakte kosten vallen, zoals ziekenhuiskosten) en een immateriële schadecomponent (smartengeld) (Sieburgh, 2017, nr. 150). Dat letselschade niet de enige mogelijke schadepost is door het gebruik van fipronil bleek tijdens de fipronilcrisis, als gevolg waarvan onder andere supermarkten omzet misliepen (CBS, 2017). De causaliteitsproblematiek treedt echter voornamelijk op bij letselschade, bijvoorbeeld door het tijdsverloop tussen de blootstelling en het intreden van gezondheidsklachten en door het bestaan van andere schadeveroorzakende factoren.⁴²

Ten tweede beperkt dit hoofdstuk zich tot toepassing van proportionele aansprakelijkheid in de zichtbare rechtspraktijk. Een vestiging van aansprakelijkheid geschiedt niet altijd in rechte: een geschil kan bijvoorbeeld ook via een vaststellingsovereenkomst worden opgelost. Ook via deze buitengerechtigd praktijk kan de proportionele aansprakelijkheid een rol spelen, maar dan zijn de overwegingen waarop de verdeling van de schadevergoeding rust voor juristen niet zichtbaar. De jurisprudentie van de Hoge Raad leent zich daarentegen, vanwege haar publicatie, goed voor een analyse.

⁴¹ Over het algemeen wordt aangenomen dat de Hoge Raad in dit arrest de proportionele aansprakelijkheid (een aansprakelijkheid naar rato van veroorzakingswaarschijnlijkheid) heeft *aanvaard*, zie: Klaassen, C.J.M. (2015). De koers van de Hoge Raad: (on)voorspelbaar? *Tijdschrift voor Civiele Rechtspleging*, 5, 140-147.

Geraadpleegd van <https://www.recht.nl/vakliteratuur/rechtsvordering/aflevering/24298/tijdschrift-voor-civiele-rechtspleging/2015/5/#a393984>: 146. Er bestaat hierover in de literatuur echter discussie: enkele auteurs stellen dat de Hoge Raad pas in enkele arresten in 2012 expliciet spreekt van een 'rechtsregel van de proportionele aansprakelijkheid' en dat aanvaarding dus niet in eerdere arresten kan worden gelezen. Vgl. Kortmann, J.S. (2006). Karamus/Nefalit: proportionele aansprakelijkheid? *Nederlands Juristenblad*, (26), 1404-1412. Geraadpleegd van <https://www.recht.nl/vakliteratuur/algemeen/aflevering/5699/nederlands-juristenblad/2006/26/#a86789>.

⁴² Hierbij kan worden gedacht aan andere omstandigheden die ook (mede) kunnen hebben geleid tot het intreden van schade, zoals een ongezonde levensstijl van de werknemer of erfelijke factoren.

Dit hoofdstuk poogt een antwoord te formuleren op de volgende vraag: welke betekenis kan de benadering van proportionele aansprakelijkheid hebben bij het vestigen van civiele werkgeversaansprakelijkheid voor letselschade ten gevolge van fipronilgebruik? Eerst wordt de grondslag voor de werkgeversaansprakelijkheid in het BW besproken (1.4.1). De werkgever kan zich verweren door te stellen dat hij zijn zorgplicht heeft nageleefd. Wat dient de werkgever te doen om een geslaagd verweer te voeren? Hiervoor is de reikwijdte van deze zorgplicht van belang (1.4.2). Vervolgens wordt het causaliteitsvereiste besproken, alsmede de problematiek die dit vereiste veroorzaakt voor het verhalen van toxische schade (1.4.3). Daarna wordt de proportionele aansprakelijkheid besproken die de Hoge Raad als oplossing voor deze problematiek heeft geformuleerd, waarbij tevens wordt stilgestaan bij de implicaties van deze oplossing voor de rechtspraak (1.4.4). Tot slot wordt gereflecteerd op de betekenis van de door de Hoge Raad aanvaarde oplossing voor het causaliteitsvereiste (1.4.5).

1.4.1 Werkgeversaansprakelijkheid (artikel 7:658 BW)

Boek 7 van het BW regelt de bijzondere overeenkomsten, waaronder ook de arbeidsovereenkomst valt (titel 10, artikel 7:610 e.v. BW). Het bevat enkele (grotendeels dwingendrechtelijke) verplichtingen voor de werkgever en werknemer. Artikel 7:658 BW⁴³ vestigt een aansprakelijkheid voor de werkgever voor de door de werknemer beroepsmatig geleden schade, behoudens twee omstandigheden die hem van zijn aansprakelijkheid bevrijden. Het derde lid van artikel 7:658 BW verklaart deze grondslag voor aansprakelijkheid van dwingend recht. Er mag dan ook niet (ten nadele van de werknemer) middels een overeenkomst of anderszins van worden afgeweken. Het eerste en tweede lid van het artikel luiden als volgt:

Artikel 7:658 BW:

1. De werkgever is verplicht de lokalen, werktuigen en gereedschappen waarin of waarmee hij de arbeid doet verrichten, op zodanige wijze in te richten en te onderhouden alsmede voor het verrichten van de arbeid zodanige maatregelen te treffen en aanwijzingen te verstrekken als redelijkerwijs nodig is om te voorkomen dat de werknemer in de uitoefening van zijn werkzaamheden schade lijdt.
2. De werkgever is jegens de werknemer aansprakelijk voor de schade die de werknemer in de uitoefening van zijn werkzaamheden lijdt, tenzij hij aantoont dat hij de in lid 1 genoemde verplichtingen is nagekomen of dat de schade in belangrijke mate het gevolg is van opzet of bewuste roekeloosheid van de werknemer.

⁴³ Om precies te zijn het tweede lid van dit artikel.

Het eerste lid beschrijft de zorgplicht van de werkgever. Door de formulering ‘als redelijkerwijs nodig is’ is deze zorgplicht een open norm die naar de omstandigheden van het geval nader dient te worden ingevuld (Heerma van Voss, 2015, nr. 250). Twee omstandigheden bevrijden de werkgever van diens schadevergoedingsplicht: ten eerste het aantoonbaar hebben nageleefd van zijn zorgplicht; ten tweede opzet of bewuste roekeloosheid aan de zijde van de werknemer.⁴⁴

Uit de formulering ‘schade die de werknemer *in de uitoefening van zijn werkzaamheden* lijdt’ [cursivering toegevoegd] volgt dat de schade beroepsmatig dient te zijn. Vereist is, met andere woorden, een causaal verband tussen de schending van de zorgplicht en de schade van de werknemer. Op grond van artikel 150 Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering (hierna: Rv) volgt dat op de eisende partij in beginsel de bewijslast rust ten aanzien van het aantonen van de vereisten. Het is dan ook in beginsel aan de werknemer om het causaal verband tussen de werkzaamheden en de schade te bewijzen (Heerma van Voss, 2015, nr. 264).

De komende twee paragrafen behandelen respectievelijk (de schending van) de zorgplicht en het causaal verband. Voornamelijk deze twee vereisten blijken immers problematisch bij het vestigen van een aansprakelijkheid voor toxische schade.

1.4.2 De betekenis en reikwijdte van de zorgplicht

Het BW kent twee ‘algemene’ grondslagen (*legi generali*) voor aansprakelijkheid, te weten artikel 6:162 (onrechtmatige daad) en artikel 6:74 (wanprestatie, in geval van een contractuele verbintenis) BW. Artikel 7:658 BW vormt een zogenaamde *lex specialis*: een specifieke aansprakelijkheid voor werkgevers.⁴⁵ Aangezien de bewijslast ten aanzien van de schending van de zorgplicht op de werkgever rust (zo volgt uit de formulering van artikel 7:658 lid 2 BW), is een beroep op deze specifieke bepaling voor een werknemer eenvoudiger

⁴⁴ Uit jurisprudentie van de Hoge Raad volgt dat van bewuste roekeloosheid sprake is indien de werknemer zich tijdens het verrichten van zijn onmiddellijk aan het ongeval voorafgaande gedraging van een roekeloos karakter van die gedraging daadwerkelijk bewust is geweest, zie: Hoge Raad. (1996, 20 september). Pollemans/Hoonert. *NJ 1997, 198*, geciteerd in Heerma van Voss, G. (2015). *Bijzondere overeenkomsten. Arbeidsovereenkomst* (Asser 7-V). Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=00CB1FBC&cpid=WKNL-LTR-Nav2>: nr. 271; Hoge Raad. (1998, 11 september). Van der Wiel/Philips. *NJ 1998, 870*, geciteerd in Heerma van Voss, G. (2015). *Bijzondere overeenkomsten. Arbeidsovereenkomst* (Asser 7-V). Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=00CB1FBC&cpid=WKNL-LTR-Nav2>: nr. 271. Een dergelijk bewustzijn kan volgens de Hoge Raad ook naar objectieve maatstaven worden afgeleid uit gedragingen van de werknemer: het criterium is dus niet geheel subjectief, zie: Hoge Raad. (2005, 2 december). Dieteren/Engelen. *JAR 2006, 15*, geciteerd in Heerma van Voss, G. (2015). *Bijzondere overeenkomsten. Arbeidsovereenkomst* (Asser 7-V). Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=00CB1FBC&cpid=WKNL-LTR-Nav2>: nr. 271. In dit hoofdstuk zal op deze bevrijdende omstandigheid niet nader worden ingegaan.

⁴⁵ Deze aansprakelijkheid vloeit voort uit artikel 7:611 BW, dat werkgever en werknemer verplicht om zich als een goed werkgever en werknemer te gedragen.

dan een beroep op een van de *legi generali*.⁴⁶ De ratio van deze verhoogde aansprakelijkheid⁴⁷ voor de werkgever ligt volgens de Hoge Raad in ‘de omstandigheid dat het de werkgever is die bepaalt op welke plaats, onder welke omstandigheden en met welke hulpmiddelen de werknemer moet werken’ (Hoge Raad, 9 november 2001).

De precieze inhoud van de zorgplicht verschilt per geval en wordt mede⁴⁸ ingevuld door voorschriften die zijn uitgewerkt in diverse wet- en regelgeving zoals de Arbowet. Bij werkzaamheden waarbij bestrijdingsmiddelen worden toegepast, zijn onder meer de Wet gewasbeschermingsmiddelen en biociden (Wgb) en het daarop gebaseerde Besluit gewasbeschermingsmiddelen en biociden (Bgb) van belang. Op grond van artikel 29 Wgb kunnen bij of krachtens algemene maatregel van bestuur bepaalde voorschriften worden vastgesteld die bij het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen in acht dienen te worden genomen. In artikel 8b Bgb juncto bijlage 2 bij het Besluit zijn enkele persoonlijke beschermingsmaatregelen gecodificeerd, zoals het gebruik van volgelaatsmaskers, handschoenen en chemisch resistente laarzen.

Een schending van deze veiligheidsvoorschriften levert (in beginsel) een schending op van de zorgplicht. Hieruit volgt echter niet *a contrario* dat het naleven van publiekrechtelijke normen reeds voldoende is om te ontkomen aan een verplichting tot schadevergoeding. Wettelijke normen over arbeidsomstandigheden kunnen immers verouderd zijn of te weinig bescherming bieden (Kelder, 2002). De civielrechtelijke zorgplicht omvat kortom meer dan louter naleving van de publiekrechtelijke normen (Heerma van Voss, 2015, nr. 251): zo behoort een werkgever zich ook te laten voorlichten door deskundigen over de mogelijke gevaren voor de gezondheid van werknemers indien richtlijnen over het gevaar van een bepaalde stof ontbreken (Hoge Raad, 1990). Tevens rust op de werkgever een waarschuwings- en toezichtsplicht (Heerma van Voss, 2015, nr. 251). Bovendien kan een werkgever aansprakelijk worden gesteld voor schade als gevolg van gevaren waarvan ten tijde van het ontstaan van de schade niet bekend was dat deze een gevaar opleverden (Hoge Raad, 1993).

Al met al zijn er geschreven en ongeschreven voorschriften die, in geval van een

⁴⁶ Bij artikel 6:162 en 6:74 BW draagt de gelaedeerde immers de bewijslast met betrekking tot respectievelijk de onrechtmatige gedraging en de toerekenbare tekortkoming in de nakoming.

⁴⁷ Hartlief wijst er echter op dat aldus hem geen sprake is van een ‘verhoogde aansprakelijkheid’, doch van ‘een ten opzichte van het reguliere (in dit geval van het regime van artikel 6:74/6:162) verscherpte of strengere aansprakelijkheid, zorgplicht of zorgvuldigheidsnorm’, zie: Hoge Raad. (2005, 11 maart). ABN AMRO/Nieuwenhuys. *NJ 2010, 309*. M. nt. T. Hartlief. Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=009C947A&cpid=WKNL-LTR-Nav2>.

⁴⁸ Mede, aangezien niet alleen de wet, maar ook de (ongeschreven) redelijkheidsinvulling de invulling van de zorgplicht vormgeeft.

schending hiervan, een schending van de zorgplicht van de werkgever opleveren. De precieze inhoud van de zorgplicht is echter zeer casuïstisch⁴⁹ en veranderlijk indien nieuwe gevaren worden ontdekt. Van de werkgever is ten minste, op straffe van aansprakelijkheid, een actieve houding vereist bij het beschermen van zijn werknemers. Nu nog onduidelijkheid bestaat rondom de schadelijkheid voor directe toepassers van fipronil⁵⁰, is het voor werkgevers raadzaam om deskundigenadvies in te winnen over risicobeperkende arbeidsmethoden en -omstandigheden.

1.4.3 Causaliteit bij toxische stoffen

Aan het aansprakelijkheidsrecht liggen twee gezichtspunten ten grondslag: enerzijds behoort een ieder in beginsel zijn eigen schade te dragen, anderzijds behoort iemand een ander geen schade te berokkenen (Hartkamp & Sieburgh, 2015, nr. 18). Hieruit vloeit voort dat het rechtvaardig kan zijn een ander dan de benadeelde te verplichten bepaalde schade (gedeeltelijk) te vergoeden indien deze schade *door hem is veroorzaakt* (Spier, Hartlief, Keirse, Lindenbergh, & Vriesendorp, 2015, nr. 9).⁵¹ Dit rechtvaardigt dat het aantonen van causaliteit bij ieder beroep op een aansprakelijkheidsgrondslag is vereist.⁵²

Over het algemeen wordt als ondergrens voor causaliteit aangenomen dat de schade niet zou zijn ingetreden wanneer de aansprakelijkheidsscheppende gebeurtenis (zoals blootstelling aan fipronil) wordt weggedacht (Akkermans, 2000). Het is op grond van artikel 150 Rv aan de benadeelde (c.q. de werknemer) om dit te stellen en te bewijzen (Hartkamp & Sieburgh, 2013, nr. 76). Deze ‘wegdenkcoëfening’, beter bekend als de *condicio sine qua non*-test⁵³, beoogt kennis over feitelijke causaliteit vast te stellen. De resultaten van deze test berusten immers (mede) op wat de empirische wetenschappen ons leren over het intreden van gevolgen. Na bevestigende beantwoording van de vraag naar het empirisch causaal verband (stap 1), moet worden beoordeeld of de ingetreden schade naar redelijkheid kan worden toegerekend (stap 2). Deze toerekening naar redelijkheid berust op toetsing aan normatieve gezichtspunten (onder andere de aard van de aansprakelijkheid en van de schade, zoals

⁴⁹ Afhankelijk van de concrete omstandigheden van het geval.

⁵⁰ Voor deze onduidelijkheid wordt verwezen naar 1.2.4 van dit verslag.

⁵¹ Deze rechtvaardiging wordt ook wel gezocht in diverse theorieën, zoals de schuldleer (schade kan enkel worden afgewenteld op een ander wanneer hem een verwijt treft) en de profijttheorie (degene die van bepaalde activiteiten, personen of zaken het profijt heeft, behoort ook de daaraan verbonden risico's te dragen). Zie: Spier, Hartlief, Keirse, Lindenbergh, & Vriesendorp, 2015, nr. 9.

⁵² Dit vereiste van een causaal verband blijkt bijvoorbeeld uit de bewoordingen ‘*veroorzaakt door een gebrek in zijn product*’ (bij productaansprakelijkheid, ex artikel 6:185 BW) en ‘*de schade die de ander dientengevolge lijdt*’ (bij een onrechtmatige daad, ex artikel 6:162 BW) [cursiveringen toegevoegd].

⁵³ ‘*Condicio sine qua non*’ is een Latijnse uitdrukking die ‘voorwaarde zonder welke (het gevolg) niet (zou zijn ingetreden)’ betekent.

gecodificeerd in artikel 6:98 BW) en betreft dan ook een rechtsvraag. Witjens (2011) betoogt dat deze normatieve overwegingen een doorslaggevende invloed kunnen uitoefenen op de juridische causaliteit: het doel van juristen is immers het al dan niet vestigen van aansprakelijkheid in een specifiek geval, niet het trekken van algemene conclusies over schadelijkheid (in tegenstelling tot empirische wetenschappers). Juridisch relevant is om vast te stellen of en in welke mate een bepaalde gedraging of omstandigheid tot toerekening van bepaalde schade moet leiden (Witjens, 2011).

Het causaliteitsvereiste is voornamelijk problematisch in twee gevallen. Ten eerste treedt de causaliteitsproblematiek op wanneer het tijdsbestek tussen de ‘oorzaak’ en het intreden van de schade groot is. Kenmerkend voor toxische schade is dat het dikwijls vele jaren duurt voordat de schadelijke gevolgen intreden (Auping, 1990). Na verloop van tijd is het soms praktisch onmogelijk om te achterhalen door welke werkgever, door welk product of door welke onrechtmatige gedraging iemand is blootgesteld aan een bepaalde toxische stof (Auping, 1990). Ten tweede bemoeilijkt het bestaan van andere mogelijke schadeveroorzakende omstandigheden het aantonen van een causaal verband. Er kunnen immers alternatieve factoren zijn, zoals rook- en drinkgedrag en genetische aanleg, die de schade mogelijk (mede) hebben veroorzaakt en die voor rekening behoren te komen van de gelaedeerde.⁵⁴

Een ander obstakel bij het bewijzen van causaliteit is het onderscheid tussen *general* en *specific causation*. Het eerste, ook wel ‘effecten van oorzaken’ (*ex ante*) genoemd, duidt op een statistisch aangetoonde correlatie tussen een bepaalde oorzaak (blootstelling aan fipronil) en een bepaald effect (het oplopen van een ziekte of ander lichamelijk letsel). Een dergelijke correlatie kan worden gevonden met behulp van epidemiologisch vergelijkend onderzoek (Giard, 2016). In dergelijk onderzoek wordt een willekeurig geselecteerde interventiegroep (een groep proefpersonen die blootgesteld is aan een bepaalde stof) vergeleken met een niet-blootgestelde en tevens willekeurig geselecteerde controlegroep. Deze onderzoeksmethode beoogt te bewerkstelligen dat een bepaald waargenomen effect (een ziekte) kan worden toegeschreven aan het onderscheidende kenmerk van de interventiegroep in vergelijking met de controlegroep (blootstelling aan fipronil).

Door dergelijk onderzoek kan echter niet worden aangetoond dat, in het geval van een specifieke gelaedeerde, diens letselschade ook daadwerkelijk door deze blootstelling is

⁵⁴ Zie voor een geschil waarin deze alternatieve causaliteit een rol speelde: Rechtbank Zwolle-Lelystad. (2010, 7 juli). 361444 CV 07-7469. Geraadpleegd van <https://www.recht.nl/rechtspraak/uitspraak/?ecli=ECLI:NL:RBZLY:2010:BN3349>.

veroorzaakt. De algemene causaliteitsvraag bestudeert immers slechts de risicoschatting op groepsniveau. Dit is het probleem van de *specific causation*, ook wel ‘oorzaken van effecten’ (*ex post*). Arts en jurist Giard (2016) stelt terecht de vraag waarop het bewijs van dergelijke individuele causaliteit vervolgens berust: per definitie is de vraag naar de causaliteit op individueel niveau immers hetzelfde als het onderzoek naar de algemene causaliteit, mits komt vast te staan dat het individu behoort tot de onderzochte *reference class*.⁵⁵

Giard (2016) stelt dat het aantonen van specifieke causaliteit in het geval van werkgeversaansprakelijkheid niet nodig zou zijn, aangezien het een risicoaansprakelijkheid betreft: het volstaat volgens hem om met algemene causaliteit aan te tonen dat op de werkgever een bepaalde zorgplicht rustte, waarop de werkgever vervolgens de bewijslast draagt ten aanzien van het hebben voldaan aan deze zorgplicht. Individuele causaliteitsschattingen zijn dan volgens Giard overbodig.⁵⁶ De vraag is echter of deze opvatting juist is: onderzoek naar de algemene causaliteit kan immers weliswaar een rol spelen bij de *condicio sine qua non*-test, maar is onvoldoende om in een concreet geval aannemelijk te maken dat de schade van een werknemer daadwerkelijk het gevolg is van een schending van de zorgplicht van de werkgever - zeker indien sprake is van alternatieve causaliteit.

Uit het voorgaande blijkt dat het aantonen van causaal verband bij toxische schade problematisch kan zijn: niet alleen in geval van tijdsverloop tussen blootstelling en schade en alternatieve causaliteit, maar ook aangezien het vaststellen van causaliteit berust op statistische epidemiologische gegevens over bepaalde onderzoeksgroepen waaruit geen individuele conclusies kunnen worden getrokken.

⁵⁵ Hier zijn twee stromingen te onderscheiden: de ene stroming acht het onmogelijk om *specific causation* vast te stellen, de andere stroming incorporeert in de berekening van de individuele kans enkele factoren met toepassing van een Bayesiaans netwerk: dit is een grafisch model dat de conditionele afhankelijkheden tussen enkele variabelen weergeeft. Een voorbeeld van een dergelijk Bayesiaans netwerk luidt als volgt: A beïnvloedt C, terwijl A ook B beïnvloedt en B op diens beurt ook C beïnvloedt. Er is dan dus niet meteen vast te stellen waardoor (door A of door B) en in welke mate C is beïnvloed.

⁵⁶ Deze conclusie trekt Giard (2016) onder de voorwaarde ‘dat de algemene causaliteit binnen een civiele procedure op *betrouwbare epidemiologische gronden* bewezen wordt geacht’ [cursivering toegevoegd]. Het criterium voor deze betrouwbaarheid wordt echter niet duidelijk in zijn publicatie. Voor een suggestie voor een juiste methodologie (waarvan de auteurs overigens kritisch zijn op de toepassing van de benadering van de proportionele aansprakelijkheid door de Hoge Raad), zie: Siegerink, B., Hollander, W. den, Zeegers, M., & Middelburg, R. (2016). Causal Inference in law: an epidemiological perspective’. *European journal of Risk Regulation*, 7(1), 175-186. Geraadpleegd van http://heinonline.org.proxy.library.uu.nl/hol/cgi-bin/get_pdf.cgi?handle=hein.journals/ejrr2016§ion=22.

1.4.4 Proportionele aansprakelijkheid: een oplossing?

De vereisten voor aansprakelijkheid zijn cumulatief, dus het causaal verband dient ondanks de hierboven geschetste problematiek aannemelijk te worden gemaakt. De Hoge Raad heeft in zijn jurisprudentie een benaderingswijze aanvaard en (later) genuanceerd met het oog op de tegemoetkoming aan de gelaedeerde in diens bewijslast. Deze benadering, beter bekend als het leerstuk⁵⁷ van de proportionele aansprakelijkheid, wordt hieronder besproken.⁵⁸

In maart 2006 wees de Hoge Raad een arrest inzake een geschil tussen de erfgenamen van een fabriekswerknemer en zijn werkgever (Hoge Raad, 2006). In die zaak verweerde de werkgever zich tegen zijn aansprakelijkheid voor de letselschade van zijn werknemer door te stellen dat het vereiste causaal verband niet kon worden aangetoond. Immers, de longkanker waaraan de werknemer was overleden kon zowel zijn veroorzaakt door beroepsmatige blootstelling aan asbest als door het rookgedrag van de werknemer. In dit arrest aanvaardde de Hoge Raad de proportionele benadering van het gerechtshof en werd de schade tussen werkgever en erfgenamen als volgt verdeeld:

“(...) de rechter de werkgever tot vergoeding van de gehele schade van de werknemer mag veroordelen, met vermindering van de vergoedingsplicht van de werkgever in evenredigheid met de, op een gemotiveerde schatting berustende, mate waarin de aan de werknemer toe te rekenen omstandigheden tot diens schade hebben bijgedragen” (Hoge Raad, 2006, r.o. 3.13).

De Hoge Raad vindt de grondslag voor deze proportionele benadering in de uitgangspunten die ten grondslag liggen aan artikel 6:99 (alternatieve causaliteit) en 6:101 (eigen schuld) BW. Lindenbergh (2006) is kritisch op de formuleringen in dit arrest: de Hoge Raad lijkt immers uit te gaan van een volledige aansprakelijkheid voor de werkgever, verminderd met aan de werknemer toe te rekenen factoren zoals rookgedrag en genetische aanleg. Echter, volgens Lindenbergh kan er in deze casus juist geen aansprakelijkheid voor het geheel

⁵⁷ Een leerstuk is een bepaald concept en/of onderzoeksobject in het recht, vormgegeven door wetsartikelen en jurisprudentie en waaromtrent in de literatuur theorieën en opvattingen zijn geformuleerd.

⁵⁸ Het verdient opmerking dat het leerstuk van de omkeringsregel ook dient ter tegemoetkoming aan de gelaedeerde in diens bewijslast. De bewijslast komt in die gevallen te rusten op de gedaagde. Deze omkeringsregel, als uitzondering op de hoofdregel zoals geformuleerd in artikel 150 Rv, is van toepassing ‘indien door een als onrechtmatige daad of wanprestatie aan te merken gedraging een risico ter zake van het ontstaan van schade in het leven is geroepen en dit risico zich vervolgens verwezenlijkt: daarmee is het causaal verband tussen die gedraging en de aldus ontstane schade in beginsel gegeven en het is aan degene die op grond van die gedraging wordt aangesproken, om te stellen en te bewijzen dat die schade ook zonder die gedraging zou zijn ontstaan’. Hierop wordt in dit hoofdstuk verder niet ingegaan. Zie: Asser, W.D.H. (2013). *Procesrecht. Bewijs* (Asser 3). Geraadpleegd van [http://www.arsaequi.nl/zr/maandbladartikel/7026/Causaliteitsonzekerheid._Opkomst_en_ondergang_van_de_%E2%80%98omkeringsregel%E2%80%99?.html](http://deeplinking.kluwer.nl/?param=00C005E6&cpid=WKNL-LTR-Nav2: nr. 302; Hartlief, T. (2003). Causaliteitsonzekerheid. Opkomst en ondergang van de ‘omkeringsregel’? <i>Ars Aequi</i> 52(4). 298-306. Geraadpleegd van <a href=).

worden vastgesteld en vindt er dus in feite ook geen vermindering plaats.⁵⁹

In het arrest Fortis/Bourgonje erkende de Hoge Raad een bezwaar van proportionele aansprakelijkheid (Hoge Raad, 2010). Deze benadering draagt immers de mogelijkheid in zich dat iemand aansprakelijk wordt gehouden voor schade die hij niet, of niet in de door de rechter aangenomen mate, heeft veroorzaakt. Op grond van dit bezwaar dient de benadering van de proportionele aansprakelijkheid terughoudend te worden toegepast (r.o. 3.4). Hieruit blijkt dat de Hoge Raad waarde hecht aan een overeenstemming tussen de juridische causaliteit en de empirische causaliteit.

Proportionele aansprakelijkheid is volgens de Hoge Raad overigens een ‘uitzondering’ (Akkermans & Van Dijk, 2012). Hij benadrukt dat “indien (...) moet worden geconstateerd dat die kans zeer klein is, zal het in het algemeen voor de hand liggen dat de rechter de vordering afwijst en indien de kans zeer groot is, dat hij haar toewijst” (Hoge Raad, 2006, r.o. 3.13). Proportionele aansprakelijkheid leent zich, met andere woorden, niet voor gevallen waarin causaliteit zeer aannemelijk dan wel zeer onaannemelijk is.⁶⁰

Welke implicaties heeft deze oplossing voor de rechtspraak? Bij het vaststellen van een percentage dat de waarschijnlijkheid van een causaal verband aangeeft, is medische kennis vereist. De rechter ontbeert deze kennis, dus het oordeel van een non-juridische deskundige is essentieel.⁶¹ De rechter beschikt hier over een discretionaire bevoegdheid⁶² om te oordelen of hij behoefte heeft aan deskundige voorlichting (Raad voor de rechtspraak, 2008, p. 20). Bovendien heeft een gelaedeerde een medisch adviseur nodig, zodat diens advocaat op grond van het medisch advies een goede berekening kan maken van de schade die de benadeelde heeft opgelopen (Van der Kaaij-Veneklaas Slots, 2010). Medisch advies is derhalve niet alleen bij het vaststellen van een causaal verband vereist, maar ook bij het

⁵⁹ Volgens Lindenberg (2006) zou artikel 6:98 BW zich beter lenen als grondslag voor deze proportionele benadering, maar hij vermoedt dat de Hoge Raad deze bepaling buiten beschouwing laat aangezien deze de toerekeningsfase beschrijft nadat reeds een *condicio sine qua non*-verband is geconstateerd.

⁶⁰ Lindenberg (2006) stelt hier de relevante vraag: wanneer is een kans ‘zeer klein/groot’? De Hoge Raad verzuimt een percentage te noemen. Volgens Akkermans is er op rationele basis geen algemene regel hiervoor te geven: er is geen algemeen percentage vast te stellen als boven-/ondergrens. Zie: Akkermans, A.J. (1997). Proportionele aansprakelijkheid bij onzeker causaal verband: Een rechtsvergelijkend onderzoek naar wenselijkheid, grondslagen en afgrenzing van aansprakelijkheid naar rato van veroorzakerswaarschijnlijkheid. (Centrum voor aansprakelijkheidsrecht). Deventer: W.E.J. Tjeenk Willink. Geraadpleegd van <https://pure.uvt.nl/portal/files/1329301/proportionele.pdf>.

⁶¹ Het inschakelen van een deskundige in een juridische procedure is niet ongebruikelijk en vormt in beginsel geen belemmering voor het verloop van de procedure. In de literatuur is echter opgemerkt dat medisch deskundigen dikwijls onvoldoende worden ingelicht over de juridische relevantie van de benodigde medische gegevens. Zie bijvoorbeeld: Elferink, M.H. (2005). Aanbeveling voor de procedure voor een medisch deskundigenbericht. *Tijdschrift voor Vergoeding Personenschade*, 2, 40-48. Geraadpleegd van https://rechten.vu.nl/nl/Images/Aanbeveling_voor_de_procedure_voor_een_medisch_deskundigenbericht__Elferink_tcm247-188398.pdf.

⁶² Dit houdt in dat de rechter een bepaalde mate van autonomie geniet om naar eigen inzicht te oordelen.

vaststellen van de omvang van de schade. Overigens dient eerst te worden vastgesteld dat er sprake is (geweest) van blootstelling, alvorens het causaal verband tussen blootstelling en schade vast te stellen: een *kans* op blootstelling is onvoldoende (Hoge Raad, 26 januari 2001).

Wanneer een deskundigenrapport is uitgebracht, dient de rechter dit rapport vervolgens te interpreteren. Bij dit proces van ‘juridisch vertalen’ kan de rechter belemmerd worden door psychologische barrières, zoals *hindsight bias*⁶³, *outcome bias*⁶⁴ en contrafeitelijk denken⁶⁵ (Giard, 2013). Deze belemmering treedt des te meer op indien nog niet veel onderzoek is gedaan naar de risico’s van fipronil en er desondanks over de rechter een oordeel met betrekking tot de schadeverdeling dient te worden geveld.

1.4.5 Conclusie

Het aantonen van het causaal verband is een principiële voorwaarde voor het kunnen verhalen van schade. Bij toxische schade is dit vereiste mogelijk problematisch. De wetgever en de rechter hebben gepoogd de gelaedeerde tegemoet te komen: ten eerste lijkt de verdeling van de bewijslast ten aanzien van de schending van de zorgplicht op grond van artikel 7:658 BW rechtvaardig, gegeven de omstandigheid dat de werkgever in beginsel over meer gegevens over gebruik en blootstelling van fipronil beschikt dan de gelaedeerde. Ten tweede heeft de Hoge Raad de benadering van de proportionele aansprakelijkheid aanvaard, waardoor het voor een benadeelde in sommige gevallen eenvoudiger is om (een gedeelte van) de schade vergoed te krijgen.

De rechter blijft afhankelijk van het oordeel van deskundigen voor een proportionele verdeling van de schade. Deze dient in percentages te worden uitgedrukt: deze percentages berusten op algemene causaliteit en tonen derhalve wellicht niet een realistische weergave van het specifieke geval. Door middel van een normatieve beoordeling van de omstandigheden van het geval rekent de rechter de schade (deels) aan de betrokken partij(en) toe. Concluderend kan dus worden gesteld dat de objectieve strekking van het causaliteitsvereiste (de schade kan slechts aan iemand worden toegerekend indien deze laatste de schade feitelijk heeft *veroorzaakt*), wegens de kloof tussen algemene en specifieke causaliteit, door een normatieve toerekening enigszins wordt gesubjectiveerd.

⁶³ Een gebeurtenis is voorspelbaarder wanneer men bekend is met de afloop ervan.

⁶⁴ Kennis van een ongewenste afloop vertekent de waarneming en het oordeel van degenen die over gebeurtenissen moeten oordelen.

⁶⁵ Men wijst een bepaald moment aan dat als cruciaal voor de uitkomst van het voorval wordt geduid, zonder (voldoende) oog te hebben voor causale complexiteit.

2 *Common ground*

Duurzame landbouw, biologie, kunstmatige intelligentie en rechtsgeleerdheid leveren allemaal relevante inzichten om een antwoord te formuleren op de vraag hoe het gebruik van fipronil, mede via schade aan het milieu, schadelijk is voor de menselijke gezondheid en wat het voornaamste probleem is met betrekking tot het verhalen van deze schade. In dit hoofdstuk wordt een *common ground* gecreëerd door concepten dusdanig aan te passen dat alle disciplinaire inzichten erin kunnen worden uitgedrukt.

2.1 Aannames en conflicten

Om een *common ground* te creëren is het van belang om conflicterende ideeën van de verschillende disciplines in kaart te brengen. Eerst worden de voor dit onderzoek relevante aannames van de verschillende disciplines besproken en vervolgens met elkaar vergeleken.

Duurzame landbouw is van zichzelf multidisciplinair en is gebonden aan de landbouw als specifiek onderzoeksobject. Dit onderzoeksgebied kan worden beschreven als idealistisch: het heeft een ethische visie, namelijk dat het huidige landbouwsysteem niet goed werkt en het milieu aantast en dat de mens daar de nadelige gevolgen van ondervindt. Schade aan het milieu is tegelijk schade voor de mens, omdat de mens afhankelijk is van het milieu. Het is dus antropocentrisch: het gaat uit van het milieu als instrument voor voedselvoorziening voor de mens. Het milieu is niet gebonden aan landsgrenzen, dus duurzame landbouw overstijgt geografische grenzen wanneer onderzoek wordt gedaan naar milieuschade.

Biologie is niet inherent idealistisch: er is geen sprake van een standpunt over naar wat voor wereld gestreefd moet worden, waar dit bij duurzame landbouw wel het geval is. Net als duurzame landbouw is biologie niet aan landsgrenzen gebonden. Biologie neemt aan dat de wereld systematisch in elkaar zit en dat algemene lessen kunnen worden getrokken over hoe dingen zich gedragen. Deze aanname wordt ook gedaan bij duurzame landbouw, waardoor beide disciplines experimenten uitvoeren om tot conclusies te komen die voorspellende waarde hebben.

Kunstmatige intelligentie is een wetenschap die inzichten gebruikt uit meerdere disciplines. Het houdt zich bezig met het nabootsen van natuurlijke intelligentie. Natuurlijke intelligentie kan gezien worden als zelforganisatie: het proces waarin gepoogd wordt regels in een chaotisch systeem, zoals het brein of een ecosysteem, te ontdekken. Een basisaanname is dat door wiskundige modellen processen uit de fysieke wereld na te bootsen zijn. Deze

processen komen onder andere uit de disciplines biologie, psychologie en taalwetenschappen, die vertaald worden naar kunstmatige processen die samenkomen vanuit de disciplines wiskunde, informatica en logica. Het doel van het kunstmatig nabootsen van natuurlijke processen is om verborgen relaties te vinden tussen input en output en een hierop toepasbare formule te vinden.

Rechtsgeleerdheid is een discipline die is opgedeeld in verschillende rechtsgebieden, zoals het bestuursrecht (waaronder het milieurecht valt) en het civiele aansprakelijkheidsrecht. Schade aan het milieu wordt dus op een andere manier bestudeerd dan schade aan personen. Juridische kennis wordt gebaseerd op de wet en eerdere uitspraken van rechters (jurisprudentie). Jurisprudentie is immers van belang om de leemtes in de wet te kunnen 'opvullen'. Kennis is dus veranderlijk, aangezien wetten kunnen worden gewijzigd en oordelen van rechters nieuwe rechtsregels kunnen brengen. Bovendien spelen geografisch afgebakende gebieden een rol: er zijn immers meerdere niveaus van regelgeving, zoals gemeentelijk, nationaal en Europees. Zo is het civiele aansprakelijkheidsrecht nationaal geregeld, maar worden toegelaten hoeveelheden van fipronil op Europees niveau vastgesteld.

Er is een aantal conflicten tussen de aannames van deze disciplines. Zo blijkt de schaal van de disciplines te verschillen: duurzame landbouw, biologie en kunstmatige intelligentie zijn niet gebonden aan geografische grenzen, terwijl deze grenzen bij rechtsgeleerdheid een cruciale rol spelen. Voor het civiele aansprakelijkheidsrecht wordt (in beginsel alleen) naar het Nederlands recht gekeken. Aangezien duurzame landbouw, biologie en kunstmatige intelligentie wel de schaal van het onderzoek kunnen beperken, maar rechtsgeleerdheid deze schaal niet kan verbreden, is voor dit onderzoek een nationale (Nederlandse) focus gekozen.

Verder is een conflict tussen rechtsgeleerdheid en duurzame landbouw dat rechtsgeleerdheid een duidelijk onderscheid maakt tussen schade aan de mens en schade aan het milieu, terwijl deze twee volgens duurzame landbouw onlosmakelijk verbonden zijn. Het concept 'schade' conflicteert zodoende. Bij rechtsgeleerdheid is het onderscheid legaal/illegaal van groot belang, terwijl dit onderscheid bij kunstmatige intelligentie en biologie geen primaire rol speelt. Ten slotte is het concept causaliteit in het civiele aansprakelijkheidsrecht van groot belang. Zonder causaal verband tussen fipronil en schade kan immers geen sprake zijn van aansprakelijkheid. Causaliteit moet achteraf worden vastgesteld. Biologie en duurzame landbouw nemen aan dat de wereld als een systeem in elkaar zit en dat causaliteit kan worden aangetoond. Deze drie concepten (respectievelijk 'schade', 'causaliteit' en 'legaal/illegaal') worden hieronder verder uitgewerkt.

2.2 Conflicterende concepten en *common ground*

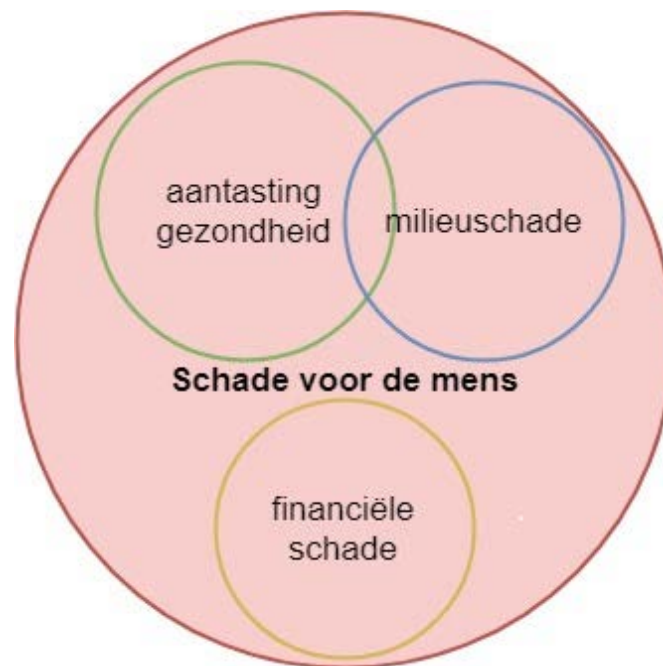
2.2.1 Schade

Schade wordt door biologie gezien als biologische schade aan alle levende wezens. In dit geval gericht op de mens. Duurzame landbouw kijkt naar schade voor het milieu. Mens en milieu zijn volgens duurzame landbouw onlosmakelijk met elkaar verbonden: schade aan het milieu leidt direct tot schade aan de mensheid, omdat verarming van het milieu op lange termijn altijd nadelige gevolgen heeft voor mens. De mens maakt in de landbouw immers gebruik van natuurlijke hulpbronnen en -diensten voor bijvoorbeeld voedsel- en watervoorziening.

Juristen kunnen gezondheidsschade zelf niet bepalen, maar hebben deskundigen, waaronder biologen, nodig om deze schade aan te tonen en causaal verband tussen fipronil en de schade vast te stellen. Volgens duurzame landbouw is schade aan het milieu per definitie ook schade aan de mens, terwijl rechtsgeleerdheid daarentegen milieurecht en civiele aansprakelijkheidsrecht strikt als twee afzonderlijke rechtsgebieden beschouwt.

Voor kunstmatige intelligentie is het noodzakelijk om schade in meetbare waardes uit te drukken, zodat dit als classificatie gebruikt kan worden om verschillende input te groeperen. Kunstmatige intelligentie velt zelf geen oordeel over wat schade is, enkel dat op basis van ingevoerde gelabelde data geleerd wordt welke classificatie, bijvoorbeeld 'schade', past bij nieuwe data. Ook voor rechtsgeleerdheid moet schade worden omschreven: voor een beroep op een schadevergoeding dient deze schade immers in beginsel in geld uit te worden gedrukt. Wanneer dit niet direct mogelijk is, dient het bedrag aan schade door de rechter te worden geschat. Bij rechtsgeleerdheid treedt als het ware een transformatie op: bij immateriële schade (niet direct in geld uit te drukken) is het voor een vordering tot schadevergoeding vereist dat dit wel in geld wordt uitgedrukt, behoudens de mogelijkheid tot schadevergoeding in natura (artikel 6:103 Burgerlijk Wetboek). Dit is dus een overeenkomst tussen kunstmatige intelligentie en rechtsgeleerdheid: deze disciplines beschouwen schade immers als een meetbare (in eenheden uit te drukken) verandering ten opzichte van een oorspronkelijke situatie. Ook natuurlijke hulpbronnen en -diensten worden door milieuwetenschappers, dus door duurzame landbouw, steeds vaker in geld uitgedrukt. Dit gebeurt om de waarde ervan te kunnen kwantificeren en daarmee te benadrukken. Wanneer schade is aangetoond, kan op grond van een wettelijke bepaling iemand (mogelijk) aansprakelijk worden gesteld voor deze schade, wat inhoudt dat de aansprakelijke persoon een schadevergoeding dient te betalen.

Om dit conflict op te lossen worden alle omschreven vormen van schade in verhouding tot elkaar georganiseerd. Hieruit blijkt dat de disciplines vanuit hun aannames allemaal spreken over schade voor de mens. ‘Schade voor de mens’ is het geherdefinieerde concept, waarmee het conflict tussen duurzame landbouw en rechtsgeleerdheid opgelost wordt door de schade voor het milieu nu per definitie onder schade voor de mens te scharen. Daarmee wordt schade voor de mens een breder concept (figuur 17).



Figuur 17: Herdefinitie en organisatie van het begrip ‘schade’. Bij schade wordt specifiek naar schade voor de mens gekeken. Die schade bestaat uit een aantal facetten. Zo zijn onderdelen daarvan: aantasting van de gezondheid, waar biologie naar kijkt; milieuschade, waar duurzame landbouw naar kijkt; en financiële schade, die bepaald wordt indien iemand aansprakelijk wordt gesteld voor bepaalde schade voor de mens. Kunstmatige intelligentie kan door wiskundige modellen alle soorten schade proberen in te schatten en komt overeen met de rode cirkel in zijn geheel.

2.2.2 Causaliteit

Causaliteit houdt in dat een verband bestaat tussen oorzaak en gevolg. Waar causaliteit bij rechtsgeleerdheid een expliciete rol speelt (causaliteit dient door degene die schade heeft geleden te worden aangetoond, tenzij deze bewijslast is omgedraaid), is deze rol bij biologie, duurzame landbouw en kunstmatige intelligentie ook zeker (meer impliciet) van belang voor het trekken van conclusies.

Bij biologie kan causaliteit in een vooropgezet experiment worden aangetoond. Bij een vooropgezet experiment binnen toxicologisch onderzoek wordt onder gecontroleerde condities een mens, dier of celcultuur blootgesteld aan een stof, waardoor duidelijk wordt

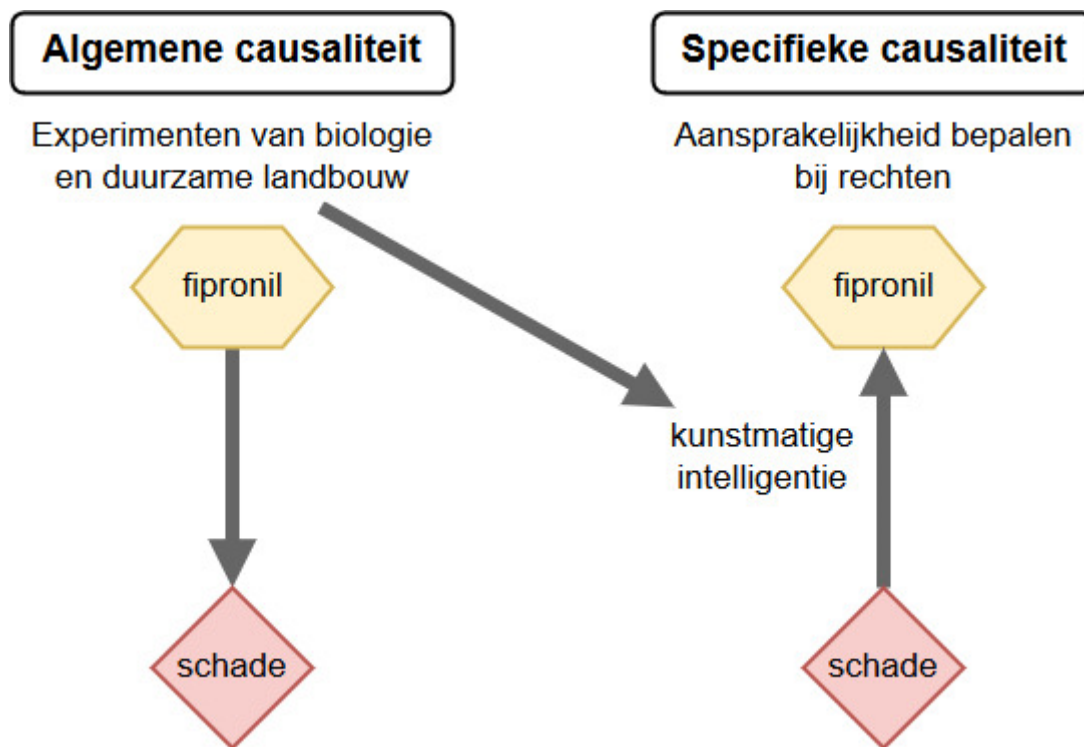
welke gevolgen de betreffende stof heeft. Het is echter moeilijk om causaliteit retrospectief (achteraf) aan te tonen. Voor duurzame landbouw is het mogelijk om causaliteit in een laboratoriumexperiment aan te tonen. Dit is echter lastiger, vaak zelfs onmogelijk onder natuurlijke omstandigheden door de vele, soms onbekende en oncontroleerbare factoren. Causaliteit in duurzame landbouw en biologie kan alleen met vrij grote zekerheid worden aangetoond indien in twee identieke situaties één variabele verschilt. Als alleen het verschillen in deze ene variabele leidt tot verschillende uitkomsten, kan er een causaal verband worden gelegd tussen deze variabele en de veranderde uitkomst.

Als iemand ziekteverschijnselen heeft, moet voor het verhalen van de schade de oorzaak van de ziekteverschijnselen worden aangetoond. Als moet worden aangetoond dat het door fipronil komt, kan de hoeveelheid fipronil in het bloed worden bepaald. Als fipronil in het bloed wordt aangetroffen, is nog onbekend of de ziekteverschijnselen daadwerkelijk door fipronil zijn veroorzaakt. Dit is echter wel noodzakelijk om iemand aansprakelijk te kunnen stellen voor letselschade vanuit rechtsgeleerdheid.

Er moet onder ogen worden gezien dat causaliteit in wetenschappelijk onderzoek zeer moeilijk aan te tonen is. Er zijn immers allerlei factoren die het mogelijke verband tussen twee dingen beïnvloeden. Ondanks deze beperking van de wetenschap, wordt in menig onderzoek (zo ook in dit verslag) uitgegaan van het bestaan van causaliteit. Onze disciplines spreken echter over verschillende vormen van causaliteit. In 1.4.3 wordt causaliteit onderverdeeld in ‘algemene causaliteit’ en ‘specifieke causaliteit’. Deze onderverdeling is bruikbaar om te verduidelijken hoe de disciplines het concept causaliteit benaderen. Causaliteit wordt dan ook gesplitst⁶⁶ in ‘algemene causaliteit’ en ‘specifieke causaliteit’ om de inzichten van de verschillende disciplines te organiseren (figuur 18). Bij algemene causaliteit (effecten van oorzaken) is er een statistisch aangetoonde correlatie tussen een bepaalde oorzaak en een bepaald effect. Deze algemene causaliteit wordt aangetoond in vooropgezette experimenten bij biologie en duurzame landbouw. Andersom kan je causaliteit beschouwen als specifieke causaliteit. Fipronil moet dan achteraf als (hoofd)oorzaak van de schade worden aangetoond. Dit is de causaliteit die bij rechtsgeleerdheid een rol speelt. Gegevens uit experimenten kunnen hierbij helpen, maar specifieke causaliteit blijft moeilijk aan te tonen, omdat meer factoren een rol kunnen spelen die de schade kunnen hebben veroorzaakt. Er is dus een kloof tussen deze twee soorten causaliteit.

⁶⁶ Splitsing wordt in dit onderzoek gebruikt als integratietechniek. Bij splitsing wordt een concept opgedeeld in twee of meer deelconcepten om de verhouding van de inzichten van de disciplines tot elkaar weer te geven.

Deze kloof kan enigszins versmald worden door kunstmatige intelligentie: door grote hoeveelheden data van experimenten uit de bijvoorbeeld biologie en duurzame landbouw te analyseren probeert kunstmatige intelligentie de algemene causaliteit beter in beeld te krijgen. Daardoor kan ook met meer zekerheid iets gezegd worden over schade in specifieke gevallen. Kunstmatige intelligentie kan zo gebruikt worden om causaliteit tussen fipronil en schade aan te tonen. Daarnaast wordt er in kunstmatige intelligentie aangenomen dat er, door middel van statistische analyses, een herleidbaar verband gevonden kan worden tussen de chemische structuur en eigenschappen van een stof en het biologische effect dat dit zal hebben op de natuur en de mens. Dit is belangrijk, omdat kunstmatige intelligentie op basis van data over karakteristieken van bekende stoffen de schadelijkheid van onbekende stoffen kan inschatten.

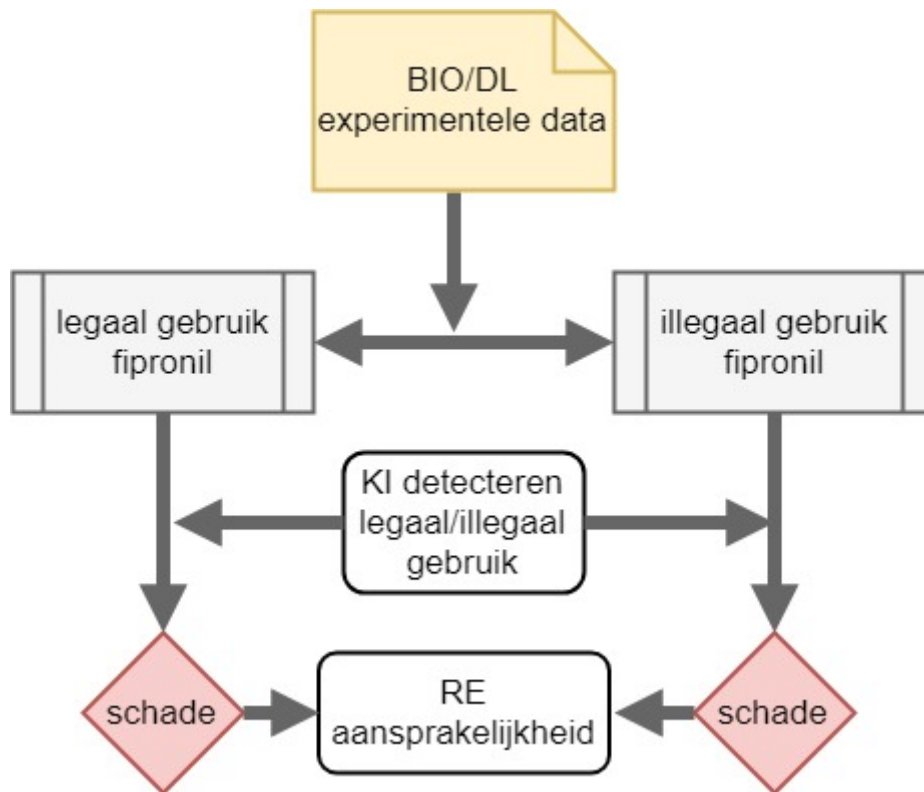


Figuur 18: Splitsing en organisatie van het begrip ‘causaliteit’. Causaliteit valt uiteen in ‘algemene causaliteit’ en ‘specifieke causaliteit’. Algemene causaliteit wordt aangetoond door middel van experimenten bij biologie en duurzame landbouw, waarbij een correlatie wordt aangetoond tussen een bepaalde oorzaak (fipronil) en een effect (schade). Bij rechtsgeleerdheid wordt bij een specifiek geval van schade geprobeerd de oorzaak te achterhalen (specifieke causaliteit). Dit is nodig om aansprakelijkheid voor de schade te bepalen en zodoende te bepalen wie de schadevergoeding moet betalen. Deze specifieke causaliteit kan met enigszins grotere waarschijnlijkheid worden aangetoond door gebruik te maken van kunstmatige intelligentie. De data die kunstmatige intelligentie hiervoor nodig heeft, komt uit experimenteel onderzoek van biologie en duurzame landbouw.

2.2.3 Legaal/illegaal

Rechtsgeleerdheid put kennis over illegaliteit en legaliteit uit de wet en uit jurisprudentie. In de context van het verhalen van schade die aangericht is door fipronil, speelt het onderscheid tussen legaal of illegaal gebruik een cruciale rol: iemand aansprakelijk stellen voor schade is immers gemakkelijker als fipronil op een illegale manier is gebruikt. Er is dan immers sneller sprake van een schending van een zorgplicht of een onrechtmatige gedraging. Rechtsgeleerdheid onderzoekt echter niet zelf de wetenschappelijke onderbouwing die aan het onderscheid tussen legaal en illegaal gebruik van fipronil ten grondslag ligt. Deze onderbouwing van de toegestane hoeveelheden van toxische stoffen wordt gebaseerd op experimentele data en inzichten uit natuurwetenschappelijk onderzoek, waaronder biologie en duurzame landbouw. Deze grens wordt getrokken na het bepalen van een veiligheidsmarge. Deze veiligheidsmarge is gebaseerd op een gekozen percentage. Dit percentage geeft de kans weer dat een bepaald gebruik niet zal leiden tot nadelige gevolgen en garandeert dus nooit 100% dat geen schade op zal treden. Deze veiligheidsmarge is dus arbitrair en vereist inzichten van andere disciplines dan de natuurwetenschappen, bijvoorbeeld ethiek: die beargumenteert hoe hoog een veiligheidsmarge behoort te zijn. Bij biologie, echter, speelt het onderscheid legaal/illegaal geen prominente rol. Bij duurzame landbouw is deze tweedeling niet inherent van belang, maar in dit onderzoeksverslag is de huidige legale norm voor het gebruiken van fipronil in de landbouw geëvalueerd.

Ook binnen kunstmatige intelligentie speelt het onderscheid tussen legaliteit en illegaliteit geen grote rol. Wel worden deze termen gebruikt in gelabelde data voor het trainen van modellen, waarmee uitspraken gedaan kunnen worden over het legaal of illegaal gebruik van fipronil. In eerste instantie lijkt het onderscheid legaal/illegaal geen rol te spelen in duurzame landbouw, biologie en kunstmatige intelligentie, maar vooral belangrijk te zijn voor rechtsgeleerdheid. Door disciplinaire inzichten te integreren, blijkt echter dat alle disciplines betrokken zijn bij het onderscheid tussen legaal en illegaal gebruik van fipronil. Organisatie van de inzichten geeft het verband tussen de disciplines weer (figuur 19).



Figuur 19: Organisatie van de inzichten rondom het onderscheid legaal en illegaal gebruik van fipronil. Experimentele data die gegenereerd wordt door biologie en duurzame landbouw wordt gebruikt om de grens tussen legaal en illegaal gebruik van fipronil vast te stellen. Als schade ontstaat door het gebruik van fipronil, moet bepaald worden of fipronil legaal of illegaal is gebruikt teneinde iemand aansprakelijk te kunnen stellen. Kunstmatige intelligentie kan het vaststellen van de gebruikte hoeveelheid fipronil vergemakkelijken, om zo te detecteren of het fipronilgebruik legaal of illegaal is (geweest).

3 *More comprehensive understanding*

De onderzoeksvraag is hoe het gebruik van fipronil, mede via schade aan het milieu, schadelijk is voor de menselijke gezondheid en wat de voornaamste uitdaging is met betrekking tot het verhalen van deze schade. Het gebruik van fipronil kan leiden tot milde gezondheidsklachten. Dit is vooral het geval bij acute blootstelling aan hogere concentraties. Een belangrijke manier van blootstelling is via het gebruik van diergeneesmiddelen tegen teken en vlooien, Frontline®. Verder bleek uit *in vitro* studies dat fipronil leidt tot sterfte van darmcellen, levercellen, en hersencellen. De concentraties die hierin zijn gebruikt komen in het echt echter nauwelijks voor, dus hier is nog een gat in de kennis aanwezig.

De directe schade voor de mens als gevolg van het legale gebruik van fipronil in de landbouw in Europa en dus ook in Nederland is nihil, omdat fipronil in Europa alleen als zaadcoating gebruikt wordt. Uitspoeling van fipronil naar bodem en grondwater is onwaarschijnlijk. Daarom is er vrijwel geen sprake van aantasting van de biodiversiteit en is blootstelling van mensen aan fipronil via die routes vrijwel onmogelijk. Wel is fipronil erg giftig voor bestuivers en bestrijders. Of deze insecten in natuurlijke omstandigheden bij het gebruik van zaadcoating met fipronil in aanraking komen, is echter niet duidelijk. De schade voor de mens wordt zodoende zoveel mogelijk ingeperkt. Wel geeft de milieumeetlat voor het legale gebruik aan dat fipronil voor toepassers schadelijk is. De concentraties waaraan toepassers worden blootgesteld, zijn gemiddeld overwegend hoger dan die van de gemiddelde burger, die bijvoorbeeld via diergeneesmiddelen aan fipronil wordt blootgesteld. Daarom is er mogelijk wel sprake van schade bij werknemers van bedrijven die fipronil gebruiken.

Er bestaan in Nederland diverse grondslagen waarop een beroep kan worden gedaan om schade vergoed te krijgen. Het aantonen van specifieke causaliteit vormt echter een probleem bij het verhalen van deze schade. Steeds dient te worden aangetoond dat de schade in kwestie het gevolg is van een specifieke gedraging of gebeurtenis. Deze specifieke causaliteit kan moeilijk aangetoond worden met behulp van onderzoek naar algemene causaliteit. Er is dus een kloof tussen de algemene en specifieke causaliteit die niet gedicht wordt. Wel kan door middel van *machine learning* een nauwkeuriger inschatting worden gemaakt betreffende specifieke causaliteit. Dit geschiedt aan de hand van analyse van grote hoeveelheden data over algemene causaliteit tussen fipronil en schade voor de mens. Deze data moet juist gelabeld zijn om algemene causaliteit te herkennen. Dit is problematisch wanneer weinig data beschikbaar is. Het delen van data door wetenschappers en het verbeteren van algoritmes kan hierbij helpen. Als niet genoeg bruikbare data beschikbaar is

ter analyse, kan het delen en samenvoegen van datasets helpen om modellen te verbeteren. Daarnaast kunnen recent ontwikkelde algoritmes, die geoptimaliseerd zijn in het vinden van verbanden in kleine en incomplete datasets, bijdragen om sneller algemene causaliteit te herkennen. Het vergaren van juiste data en het correct labelen hiervan is kortom een onderzoeksmethode die dient om zo nauwkeurig mogelijk specifieke causaliteit vast te stellen. Men blijft derhalve voor het vaststellen van specifieke causaliteit afhankelijk van onderzoek naar algemene causaliteit.

3.1 Discussie en *action horizon*

De hoofdvraag is zo volledig mogelijk beantwoord vanuit de disciplines duurzame landbouw, biologie, kunstmatige intelligentie en rechtsgeleerdheid. Rondom de aangestipte causaliteitsproblematiek zou het een waardevolle aanvulling zijn geweest om een ethicus of logicus te raadplegen. Die zou kunnen helpen bij een vollediger begrip van de precieze betekenis van causaliteit. Ook bij het concept ‘schade’ zou een ethicus van waarde zijn geweest. Bij het integreren van de inzichten omtrent ‘schade’ werd immers ontdekt dat het gebruik van het begrip ‘schade’ in zichzelf een moreel oordeel impliceert, namelijk een oordeel over de nadeligheid van bepaalde gevolgen. Vanuit de in dit onderzoek gebruikte disciplines wordt niet grondig ingegaan op het ethische aspect van ‘schade’. Steeds wordt als algemeen bekend verondersteld wat binnen de discipline als schade wordt aangemerkt. Bovendien zou een ethicus van toegevoegde waarde zijn geweest om na te denken over de vraag wie verantwoordelijk is voor milieuschade en of het terecht is dat rechtsgeleerdheid milieuschade en schade aan de mens scheidt.

Daarnaast is de logische volgorde van het proces, zoals beschreven in Repko (2016), omgekeerd. In de door Repko (2016) beschreven methode wordt eerst een vraagstelling geformuleerd, waarna de relevante disciplines worden geïdentificeerd. De aanpak die in dit verslag is gebruikt, is een probleem bepalen aan de hand van de beschikbare disciplines, waardoor mogelijk relevante disciplines gemist worden in het onderzoeksproces.

Een verdere tekortkoming van dit onderzoeksverslag is de focus op Nederland. Doordat het voor rechtsgeleerdheid noodzakelijk is om naar een beperkt geografisch gebied te kijken, moesten de andere disciplines zich ook tot dat geografische gebied beperken. Voor biologie en kunstmatige intelligentie maakte dit niet veel uit, maar wel voor duurzame landbouw. Er wordt in dit verslag door deze benodigde geografische afbakening geen alomvattend beeld gegeven over het mogelijke probleem dat fipronil wereldwijd vormt. Wereldwijd is fipronil immers een van de meest gebruikte pesticiden en wordt bovendien op

veel verschillende manieren toegepast in tegenstelling tot Europa, waar de regelgeving het gebruik van fipronil aan banden legt (Simon-Delso et al. 2014 geciteerd in Pisa et al., 2014). Dat maakt de uitkomsten van dit onderzoek slechts voor een beperkte geografische zone (Nederland), relevant, hoewel de genoemde causaliteitsproblematiek zich wereldwijd voordoet. Daarom is het relevant om ook andere landen te betrekken in het onderzoek naar de mogelijk schade veroorzaakt door fipronil. Hierbij dient dan een juridische bestudering van het buitenlandse aansprakelijkheidsrecht plaats te vinden.

In 2017 heeft het bedrijf BASF, het bedrijf dat sinds 2003 als enige uit Europa de rechten op de verkoop van fipronil voor zaadcoating heeft, besloten zijn vergunning niet te verlengen (Kurstjens, 2017). De toelating van het middel vervalt daarmee in heel Europa, en zou voor het laatst in het teeltseizoen van 2019 gebruikt mogen worden (Vos, 2017). Naar aanleiding hiervan rijst mogelijk de vraag naar de relevantie van dit onderzoek. De uitkomst van dit onderzoek blijft echter zeer relevant wegens drie redenen. Ten eerste zal fipronil nog niet volledig zijn verdwenen uit Nederland zodra het niet meer in de landbouw mag worden gebruikt: fipronil blijft immers een bestanddeel van het diergeneesmiddel Frontline® vormen, waardoor mensen nog steeds in aanraking komen met fipronil. Ten tweede is het mogelijk dat opnieuw een bedrijf een vergunning aanvraagt bij de Europese Commissie voor de productie van een middel voor zaadcoating dat fipronil bevat. Ten derde kan dit verslag worden beschouwd als onderzoek naar een specifieke casus, maar de bevindingen kunnen ook zinvol zijn voor het gebruik van andere pesticiden of andere toxische stoffen. Zo biedt het bijvoorbeeld interessante inzichten rondom causaliteit die nuttig kunnen zijn in rechtszaken waar schade door toxische stoffen een rol speelt.

Bovendien draagt dit verslag bij aan een manier om de noodzakelijke specifieke causaliteit voor het verhalen van de schade beter te kunnen inschatten met behulp van *machine learning*. Dit pleit voor het meer inzetten van *machine learning* wanneer specifieke causaliteit moet worden aangetoond. In de natuurwetenschappen is namelijk veel data beschikbaar en data wordt op hoog tempo gegenereerd. Dit maakt *machine learning* een krachtig middel om schade te detecteren. Echter, expertise blijft in vakgebieden als biologie en duurzame landbouw nodig om data juist te interpreteren en te labelen, zodat goede datasets gebouwd kunnen worden. Uiteindelijk maakt de mogelijkheid om datasets en algoritmes wereldwijd te delen de detectie van schade sneller en daarmee tevens goedkoper.

Een aantal aspecten van het bepalen van de schade veroorzaakt door fipronil blijft onduidelijk. Ten eerste is de precieze blootstelling van mensen aan fipronil niet bekend. Verder is het effect van fipronil op het milieu in natuurlijke omstandigheden weinig

onderzocht. Uit nieuwe jurisprudentie over schade als gevolg van fipronil volgen mogelijk nieuwe rechtsregels die in andere zaken kunnen worden toegepast. Meer rechtsregels kunnen volgen indien nieuw onderzoek meer uitwijst over de schadelijkheid van fipronil. Dit is een aansporing voor wetenschappen die zich bezighouden met deze schadelijkheid van fipronil, zoals duurzame landbouw en biologie, om meer onderzoek te doen naar de schadelijkheid van fipronil.

Daarnaast is meer onderzoek nodig met betrekking tot de blootstelling aan fipronil door gebruik van het middel Frontline® en het effect hiervan op de mens. Als het product schade voor de mens tot gevolg heeft, kan worden onderzocht of een beroep op productaansprakelijkheid mogelijk zou zijn. Indien dit diergeneesmiddel niet de veiligheid biedt die ervan mag worden verwacht, kan schade als gevolg van dit product wellicht op de producent ervan worden verhaald. Hierbij kan de in dit verslag geanalyseerde causaliteitsproblematiek wederom een rol spelen.

Conclusie

Door middel van integratie van de inzichten van duurzame landbouw, biologie, kunstmatige intelligentie en rechtsgeleerdheid is de hoofdvraag zo volledig mogelijk beantwoord. Deze hoofdvraag luidt: hoe is het gebruik van fipronil, mede via schade aan het milieu, schadelijk voor de menselijke gezondheid en wat het voornaamste probleem met de betrekking tot het verhalen van deze schade?

Er is *common ground* gecreëerd tussen de inzichten van de vier disciplines door het organiseren en herdefiniëren van het concept ‘schade voor de mens’, het splitsen van causaliteit in algemene en specifieke causaliteit. De inzichten zijn onder dit concept georganiseerd. Bovendien is door organisatie een geïntegreerd begrip van legaliteit en illegaliteit gevormd.

Concluderend is schade voor de mens nihil wanneer fipronil op een legale manier in de landbouw in Nederland wordt gebruikt. In grotere hoeveelheden echter leidt fipronil wel tot schade voor de mens, namelijk gezondheidsschade en verlies aan biodiversiteit. Schade voor de mens als gevolg van fipronil is moeilijk te verhalen, omdat er een kloof is tussen algemene en specifieke causaliteit.

Een tekortkoming van dit verslag is dat disciplines die mogelijk relevante inzichten hadden kunnen leveren, zoals filosofie, gemist worden. Verder vervalt de toelating van fipronil in de landbouw in heel Europa, en zou voor het laatst in het teeltseizoen van 2019 gebruikt mogen worden. Toch is dit een relevant onderzoek, omdat fipronil immers een bestanddeel van het diergeneesmiddel Frontline® is, waardoor mensen nog steeds in aanraking komen met fipronil. Bovendien is het mogelijk dat opnieuw een bedrijf een vergunning aanvraagt bij de Europese Commissie voor de productie van een middel voor zaadcoating dat fipronil bevat. Ten slotte kan dit verslag worden beschouwd als onderzoek naar een specifieke casus. De inzichten van dit verslag kunnen zinvol zijn voor een diversiteit aan natuurwetenschappers en juristen die zich bezighouden met problematiek rondom het gebruik van pesticiden of toxische stoffen.

Literatuurlijst

- 2,5 miljoen kippen geruimd door fipronil-schandaal. (z.j.). Geraadpleegd op 15 maart 2018 van <https://www.parool.nl/binnenland/nvwa-dosis-fipronil-in-koek-ongevaarlijk~a4509298/live?timestamp=1502223600000&offset=40>
- Akkermans, A.J. (1997). Proportionele aansprakelijkheid bij onzeker causaal verband: Een rechtsvergelijkend onderzoek naar wenselijkheid, grondslagen en afgrenzing van aansprakelijkheid naar rato van veroorzakerswaarschijnlijkheid. (Centrum voor aansprakelijkheidsrecht). Deventer: W.E.J. Tjeenk Willink. Geraadpleegd van <https://pure.uvt.nl/portal/files/1329301/proportionele.pdf>
- Akkermans, A.J. (2000). Proportionele aansprakelijkheid bij personenschade. In X. X. Van Schendel (Ed.), *De kwaliteit van het schaderegelingsproces* (25-39). Lelystad, Nederland: Koninklijke Vermande. Geraadpleegd van <https://research.vu.nl/files/1695411/Proportionele%20aansprakelijkheid%20bij%20personenschade.pdf>
- Akkermans, A.J. en Dijk, Chr. H. van (2012). Proportionele aansprakelijkheid, omkeringsregel, bewijslastverlichting en eigen schuld: een inventarisatie van de stand van zaken. *AV&S*, 5. 155-177. Geraadpleegd van <https://research.vu.nl/ws/portalfiles/portal/3155233>
- Alles over fipronil in eieren. (z.j.). Geraadpleegd op 15 maart 2018 van <https://www.nvwa.nl/onderwerpen/biociden/fipronil-in-eieren>
- Alves, P. R. L., Cardoso, E., Martines, A., Sousa, J.P., Pasini, A., *Earthworm Ecotoxicological assessments of pesticides used to treat seeds under tropical conditions* (2013, maart). *Elsevier*. 90(11). <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.11.046>
- Antwoorden op Kamervragen over fipronil in eieren. (z.j.). Geraadpleegd op 5 april 2018 van <https://www.sgp.nl/actueel/antwoorden-op-kamervragen-over-fipronil-in-eieren/7091>
- Asser, W.D.H. (2013). *Procesrecht. Bewijs* (Asser 3). Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=00C005E6&cpid=WKNL-LTR-Nav2>
- Auping, J.M. (1990). Causaliteitsproblemen bij toxische schadeveroorzaking. De onbepaalbaarheid van daders en gelaedeerden. *Ars Aequi*, 39(12), 929-934. Geraadpleegd van http://www.arsaequi.nl/zr/maandbladartikel/9134/Causaliteitsproblemen_bij_toxische_schadeveroorzaking.html

- Baltissen, T., (2012, mei). *Rapportage Teelt de grond uit. Project in het Innovatieprogramma Kaderrichtlijn Water*. Praktijkonderzoek Plant & Omgeving, onderdeel van Wageningen UR Business Unit Bloembollen, Boomkwekerij & Fruit
- BASF Nederland B.V., Divisie Agro. (z.j.). Geraadpleegd op 13 maart 2018 van <https://www.fytostat.nl/File.aspx?type=BestandsnaamVeiligheidsblad&id=109851>
- Besselink, N. (2017, 17 augustus). Lab van NVWA was te klein voor eieronderzoek. Geraadpleegd op 10 maart 2018 van <https://www.trouw.nl/home/lab-van-nvwa-was-te-klein-voor-eieronderzoek~a41aeb9b>
- Boissard, P., Martin, V., & Moisan, S. (2008). A cognitive vision approach to early pest detection in greenhouse crops. *computers and electronics in agriculture*, 62(2), 81-93
- Bonmatin, J. M., Giorio, C., Girolami, V., Goulsen, D., Kreutzweiser, D.P., Krupke., C., Liess., M., Long, E., Marzaro, M., Mitchell, A.E.D., Noome, D.A., Simon-Delso, N., Tapparo, A. *Environmental fate and exposure; neonicotinoids and fipronil*. (2014, 7 augustus). *SpringerLink*. 22(1), 35-67. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3332-7>
- CBS. (2017, 28 augustus). Omzet eieren herstelt na forse daling. Geraadpleegd op 5 april 2018 van <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2017/35/omzet-eieren-herstelt-na-forse-daling>
- Chen, Q., Zhang, C., Zhao, J., & Ouyang, Q. (2013). Recent advances in emerging imaging techniques for non-destructive detection of food quality and safety. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 52, 261-274
- CLM, website van CLM (2018). Geraadpleegd op 13 maart 2018 van <https://www.milieumeetlat.nl/>
- Cochran, R. C., Yu, L., Krieger, R. I., & Ross, J. H. (2015). Postapplication Fipronil Exposure Following Use on Pets. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 78(19), 1217–1226. <https://doi.org/10.1080/15287394.2015.1076363>
- Conelly, P. (2001, december). *Environmental fate of fipronil*. Environmental Monitoring Branch Department of Pesticide Regulation California Environmental Protection Agency P.O. Box 4015 Sacramento, CA 95812-4015
- Cravedi, J. P., Delous, G., Zalko, D., Viguié, C., & Debrauwer, L. (2013). Disposition of fipronil in rats. *Chemosphere*, 93(10), 2276–2283. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.07.083>
- Ctgb. (2017, 4 augustus). *Fipronil*. Geraadpleegd op 20 maart 2018 van <https://www.ctgb.nl/actueel/nieuws/2017/08/04/fipronil>
- Das, P. C., Cao, Y., Cherrington, N., Hodgson, E., & Rose, R. L. (2006). Fipronil

- induces CYP isoforms and cytotoxicity in human hepatocytes. *Chemico-Biological Interactions*, 164(3), 200–214. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.09.013>
- Dyk, M. B., Liu, Y., Chen, Z., Vega, H., & Krieger, R. I. (2012). Fate and distribution of fipronil on companion animals and in their indoor residences following spot-on flea treatments. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 47(10), 913–924 <https://doi.org/10.1080/03601234.2012.706548>
- Elferink, M.H. (2005). Aanbeveling voor de procedure voor een medisch deskundigenbericht. *Tijdschrift voor Vergoeding Personenschade*, 2, 40-48. Geraadpleegd van https://rechten.vu.nl/nl/Images/Aanbeveling_voor_de_procedure_voor_een_medisch_deskundigenbericht__Elferink_tcm247-188398.pdf
- Frontline Combo®. (z.j.). Geraadpleegd op 15 maart 2018 van <http://www.frontline-combo.nl/Pages/default.aspx>
- Giard, R.W.M. (2013). Juridisch oordelen over medische missers. Hoe medische aansprakelijkheid de kwetsbare plekken van civiele rechtspraak blootlegt. *Ars Aequi*, 65-71. Geraadpleegd van http://www.arsaequi.nl/maandbladartikel/14015/Juridisch_oordelen_over_medische_missers.html
- Giard, R.W.M. (2016). Aansprakelijkheid voor personenschade door schadelijke stoffen ('toxic torts'). *Expertise en Recht*, 6, 243-253. Geraadpleegd van <https://www.lrgd.nl/Portals/1/publicatieswebsite/Giard-2016-6-ExpertiseRecht-Toxic.pdf>
- Gini, G., Cardamone, L., Gocieva, M., Mancusi, M., Padovani, R., Tamellini, L. (2012). An introduction to toxicology. In E. Benfenati (ed.) *Theory, guidance and applications on QSAR and REACH*, e.book, ISBN 9788890240546, p 107-112
- Gowen, A. A., O'Donnell, C., Cullen, P. J., Downey, G., & Frias, J. M. (2007). Hyperspectral imaging—an emerging process analytical tool for food quality and safety control. *Trends in Food Science & Technology*, 18(12), 590-598
- Hartkamp, A.S. & Sieburgh, C. (2013). *Verbintenissenrecht. De verbintenis in het algemeen, tweede gedeelte* (Asser 6-II). Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=00CF3A72&cpid=WKNL-LTR-Nav2>
- Hartkamp, A.S. & Sieburgh, C. (2015). *Verbintenissenrecht. De verbintenis uit de wet* (Asser 6-IV). Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=00C9F8B3&cpid=WKNL-LTR-Nav2>
- Hartlief, T. (2003). Causaliteitonzekerheid. Opkomst en ondergang van de

- 'omkeringsregel'? *Ars Aequi* 52(4). 298-306. Geraadpleegd van http://www.arsaequi.nl/zr/maandbladartikel/7026/Causaliteitsonzekerheid._Opkomst_en_ondergang_van_de_%E2%80%98omkeringsregel%E2%80%99?.html
- Heerma van Voss, G. (2015). *Bijzondere overeenkomsten. Arbeidsovereenkomst* (Asser 7-V). Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=00CB06B9&cpid=WKNL-LTR-Nav2>
- Heck, W. (2012 18 september). 'Als bij uitsterft, volgt mensheid binnen twee jaar'. *NRC*. Geraadpleegd van <https://www.nrc.nl/nieuws/2012/09/18/als-bij-uitsterft-volgt-mensheid-binnen-twee-jaar-12386360-a1069618>
- Herin, F., Boutet-Robinet, E., Levant, A., Dulaurent, S., Manika, M., Galatry-Bouju, F., ... Soulat, J.-M. (2011). Thyroid Function Tests in Persons with Occupational Exposure to Fipronil. *Thyroid*, 21(7), 701–706. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0449>
- Hoge Raad. (1990, 6 april). Jansen/Nefabas. *NJ 1990*, 537. Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=0019DCEF&cpid=WKNL-LTR-Nav2>
- Hoge Raad (1993, 25 juni). Cijssouw/De Schelde 1. *NJ 1993*, 686. Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=0019E723&cpid=WKNL-LTR-Nav2>
- Hoge Raad. (1996, 20 september). Pollemans/Hoonert. *NJ 1997*, 198. Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=0019F115&cpid=WKNL-LTR-Nav2>
- Hoge Raad. (1998, 11 september). Van der Wiel/Philips. *NJ 1998*, 870. Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=0019F685&cpid=WKNL-LTR-Nav2>
- Hoge Raad. (2001, 26 januari). Westrate/De Schelde. *NJ 2001*, 597. Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=00A33194&cpid=WKNL-LTR-Nav2>
- Hoge Raad. (2001, 9 november). Van Doesburg/Tan. *NJ 2002*, 79. Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=0019FFE3&cpid=WKNL-LTR-Nav2>
- Hoge Raad. (2005, 11 maart). ABN AMRO/Nieuwenhuys. *NJ 2010*, 309. M. nt. T. Hartlief. Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=009C947A&cpid=WKNL-LTR-Nav2>
- Hoge Raad. (2005, 2 december). Dieteren/Engelen. *RAR 2006*, 16. Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=001D5E75&cpid=WKNL-LTR-Nav2>
- Hoge Raad. (2006, 31 maart). Nefalit/Karamus. Geraadpleegd van <http://deeplink.rechtspraak.nl/uitspraak?id=ECLI:NL:HR:2006:AU6092>
- Hoge Raad. (2010, 24 december). Fortis/Bourgonje. *NJ 2011*, 251. M. nt. T.F.E. Tjong Tjin Tai. Geraadpleegd van <http://deeplink.rechtspraak.nl/uitspraak?id=ECLI:NL:HR:2010:BO1799>

- Ivanciuc, O. (2007). Applications of support vector machines in chemistry. *Reviews in computational chemistry*, 23, 291
- ISF & CropLife, *Seed Treatment, a tool for sustainable agriculture*. (Oktober 2007).
Geraadpleegd op 23 maart 2018 van
https://croplife.org/wp-content/uploads/pdf_files/Seed-Treatment-A-Tool-for-Sustainable-Agriculture.pdf
- Kaaij, van der-Veneklaas Slots, W.A. (2010). De rol van de arts in het letselschadeproces. *Ars Aequi*, 7(8), 522-524. Geraadpleegd van
<https://www.recht.nl/vakliteratuur/ie/aflevering/14479/ars-aequi/2010/7-8/#a241152>
- Kairo, G., Provost, B., Tchamitchian, S. Adbedlkader, F. B., Bonnet, M., Cousin, M., Sénéchal, J., Benet, P., Belzunces, L., & Brunet, J, (augustus 2016). *Drone exposure to the systemic insecticide Fipronil indirectly impairs queen reproductive potential*. Scientific Reports. Article number: 31904 (2016) doi:10.1038/srep31904
- Kelder, M.J. (2002). Beroepsziekten: de juridische gevolgen. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde*, 10(7), 224-229. Geraadpleegd van
<https://link.springer.com/article/10.1007%2F978-94-007-3756-6>
- Klaassen, C.J.M. (2015). De koers van de Hoge Raad: (on)voorspelbaar? *Tijdschrift voor Civiele Rechtspleging*, 5, 140-147. Geraadpleegd van
<https://www.recht.nl/vakliteratuur/rechtsvordering/aflevering/24298/tijdschrift-voor-civiele-rechtspleging/2015/5/#a393984>
- Klaassen, D. (2013). *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons* (8e editie). New York, Verenigde staten: McGraw-Hill Education
- Kortmann, J.S. (2006). Karamus/Nefalit: proportionele aansprakelijkheid? *Nederlands Juristenblad*, (26), 1404-1412. Geraadpleegd van
<https://www.recht.nl/vakliteratuur/algemeen/aflevering/5699/nederlands-juristenblad/2006/26/#a86789>
- Kurstjens, B. (2017, 9 augustus). BASF stopt met productie fipronil. *De Tijd*. Geraadpleegd van <https://www.tijd.be/content/tijd/nl/mme-articles/99/21/59/9921593>
- Laothawornkitkul, J., Moore, J. P., Taylor, J. E., Possell, M., Gibson, T. D., Hewitt, C. N., & Paul, N. D. (2008). Discrimination of plant volatile signatures by an electronic nose: a potential technology for plant pest and disease monitoring. *Environmental Science & Technology*, 42(22), 8433-8439
- Lee, J. E., Kang, J. S., Ki, Y.-W., Lee, S.-H., Lee, S.-J., Lee, K. S., & Koh, H. C.

- (2011). Akt/GSK3 β signaling is involved in fipronil-induced apoptotic cell death human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Toxicology Letters*, 202(2), 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.01.030>
- Lee, S.-J., Mulay, P., Diebolt-Brown, B., Lackovic, M. J., Mehler, L. N., Beckman, J., ... Calvert, G. M. (2010). Acute illnesses associated with exposure to fipronil—surveillance data from 11 states in the United States, 2001–2007. *Clinical Toxicology*, 48(7), 737–744. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.507548>
- Lindenbergh, S.D. (2006). Longkanker door asbest en/of roken: proportionele aansprakelijkheid bij onzeker causaal verband (Annotatie bij HR 31 maart 2006, LJN: AU6092, RvdW 2006, 328 (Nefalit/Karamus)), *Ars Aequi*, 55(10), 736-741. Geraadpleegd van http://www.arsaequi.nl/zr/maandbladartikel/7743/Longkanker_door_asbest_en_of_roken:_proportionele_aansprakelijkheid_bij_onzeker_causaal_verband.html
- McMahon, R. L., Strynar, M. J., Dagnino, S., Herr, D. W., Moser, V. C., Garantziotis, S., ... Lindstrom, A. B. (2015). Identification of fipronil metabolites by time-of-flight mass spectrometry for application in a human exposure study. *Environment International*, 78, 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.01.016>
- Merkelbach & Wiskerke (1998), *Regionale milieubelasting door gewasbeschermingsmiddelen uit de landbouw in Noord-Brabant. Een analyse aan de hand van de Milieumeetlat voor Bestrijdingsmiddelen*. DLO-Staring Centrum
- Mohamed, F., Senarathna, L., Percy, A., Abeyewardene, M., Eaglesham, G., Cheng, R., ... Eddleston, M. (2004). Acute Human Self-Poisoning with the N-Phenylpyrazole Insecticide Fipronil—a GABAA-Gated Chloride Channel Blocker. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 42(7), 955–963. <https://doi.org/10.1081/CLT-200041784>
- Mohanty, S. P., Hughes, D. P., & Salathé, M. (2016). Using deep learning for image-based plant disease detection. *Frontiers in plant science*, 7, 1419
- Mooijaart, A. (2007). *Zaadcoating of Traybehandeling. Effectieve bestrijding tegen koolgalmug en luis*. Praktijkbericht gewasbescherming vollegrondsgroenteteelt. Wageningen Universiteit.
- Mundada, R. G., & Gohokar, V. V. (2013). Detection and classification of pests in greenhouse using image processing. *IOSR Journal of Electronics and Communication Engineering*, 5(6), 57-63
- Patil, S. B. & Sao, S. K. (2015). An Improved Leaf Disease Detection Using Collection Of

- Features And SVM Classifiers. International Journal for Research in Applied Science and Engineering Technology (IJRASET), 3(6), 539-544
- Pisa, L.W., Amaral-Rogers, V., Belzunces, L.P. et al Environ Eci Pollut Res (2014). *Effects of neonicotinoids and fipronil on non-target invertebrates*. 22:68
<https://doi.org/10.1007/s11356-014-3471-x>
- Pujari, J. D., Yakkundimath, R., & Byadgi, A. S. (2013). Classification of fungal disease symptoms affected on cereals using color texture features. International Journal of Signal Processing, Image Processing and Pattern Recognition, 6(6), 321-330
- Rolvink, R. (2017, 1 augustus). Waarschuwing voor eieren met teveel fipronil. Geraadpleegd op 9 april 2018 van <https://www.consumentenbond.nl/voedingsmiddelen/waarschuwing-eieren-fipronil>
- Raad voor de rechtspraak (2008). Inschakeling van deskundigen in de rechtspraak. Verslag van een onderzoek naar knelpunten en verbetervoorstellen. *Research Memoranda*, 3(8). Geraadpleegd van <https://www.rechtspraak.nl/SiteCollectionDocuments/Inschakeling-van-deskundigen-in-de-rechtspraak.pdf>
- Rechtbank Zwolle-Lelystad. (2010, 7 juli). 361444 CV 07-7469. Geraadpleegd van <https://www.recht.nl/rechtspraak/uitspraak/?ecli=ECLI:NL:RBZLY:2010:BN3349>
- Repko, A. (2016). *Interdisciplinary research: process and theory* (2e editie). Thousand Oaks, Californië/Verenigde Staten: Sage publications
- Rumpf, T., Mahlein, A. K., Steiner, U., Oerke, E. C., Dehne, H. W., & Plümer, L. (2010). Early detection and classification of plant diseases with support vector machines based on hyperspectral reflectance. *Computers and Electronics in Agriculture*, 74(1), 91-99
- Sankaran, S., Mishra, A., Ehsani, R., & Davis, C. (2010). A review of advanced techniques for detecting plant diseases. *Computers and Electronics in Agriculture*, 72(1), 1-13
- Schadelijke stoffen in voeding meten met smartphone. (z.j.). Geraadpleegd op 10 maart 2018 van <https://www.wur.nl/nl/nieuws/Schadelijke-stoffen-in-voeding-meten-met-smartphone-.htm>
- Schotman, T. (2017, 5 september). Fipronil eieren in 45 landen aangetroffen. Geraadpleegd op 15 maart 2018 van <https://www.pluimveeweb.nl/artikelen/2017/09/fipronil-eieren-in-45-landen-aangetroffen/>
- Schotman, T. (2018, 22 januari). Afvoer van fipronil besmette mest is en blijft nijpend

- probleem. Geraadpleegd op 15 maart 2018 van <https://www.pluimveeweb.nl/artikelen/2018/01/afvoer-van-fipronil-besmette-mest-blijft-nijpend-probleem/>
- Sieburgh, C. (2017). *Verbintenissenrecht. De verbintenis in het algemeen, tweede gedeelte* (Asser 6-II). Geraadpleegd van <http://deeplinking.kluwer.nl/?param=00CF3A8B&cpid=WKNL-LTR-Nav2>
- Siegerink, B., Hollander, W. den, Zeegers, M., & Middelburg, R. (2016). Causal Inference in law: an epidemiological perspective'. *European journal of Risk Regulation*, 7(1), 175-186. Geraadpleegd van http://heinonline.org.proxy.library.uu.nl/hol-cgi-bin/get_pdf.cgi?handle=hein.journals/ejrr2016§ion=22
- Spier, J., Hartlief, T., Keirse, A., Lindenbergh, S., & Vriesendorp, R. (2015). *Verbintenissen uit de wet en Schadevergoeding* (7e ed.). Den Haag, Nederland: Kluwer
- Verzameling Nederlandse Wetgeving Deel B. (2017). *Burgerlijk (proces)recht*. Den Haag, Nederland: SDU
- Schuil, H. (2017, August 3). 'Gifeieren' zorgen voor topdrukte in labs Wageningen. Geraadpleegd op 5 april 2018 van <https://www.gelderlander.nl/de-vallei/gifeieren-zorgen-voor-topdrukte-in-labs-wageningen~a21f50cc/>
- Smith, R. (2012). Tutorial Hyperspectral Imaging. Geraadpleegd op 10 maart 2018 van <http://www.microimages.com/documentation/Tutorials/hyprspec.pdf>
- Tang, J., Amin Usmani, K., Hodgson, E., & Rose, R. L. (2004). In vitro metabolism of fipronil by human and rat cytochrome P450 and its interactions with testosterone and diazepam. *Chemico-Biological Interactions*, 147(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2004.03.002>
- TCB: Technische commissie bodem (29 februari 2016). *Advies toestand en dynamiek van organische stof in Nederlandse bodem*. Geraadpleegd op 21 maart 2018 van <https://www.tcbodem.nl/publicaties/bodembeheer/880-a110-2016-advies-toestand-en-dynamiek-van-organische-stof-in-nederlandse-landbouwbodems-1/file>
- Tingle, C., Rother, J., A., Dewhurst, C. Lauer, S., & King W. (2003) *Fipronil: Environmental Fate, Ecotoxicology, and Human Health Concerns*. Springer-Verlag
- Tsagkaris, A. S., Mraz, P., Drabova, L., Tomaniova, M., Pulkrabova, J., & Hajslova, J. (2017). Development of a smartphone-based assay using cholinesterase strips for the on-site determination of organophosphates
- Tsuta, M., El Masry, G., Sugiyama, T., Fujita, K., & Sugiyama, J. (2009, April). Comparison between linear discrimination analysis and support vector machine for detection of

pesticide on spinach leaf by hyperspectral imaging with excitation-emission matrix. In ESANN

Uitvoeringsverordening (EU) Nr. 540/2011 van de commissie. (2011, 25 mei).

Geraadpleegd op 15 maart 2018 van

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/HTML/?uri=CELEX:02011R0540-20170608&from=EN>

Vernon, D. (2004). Cognitive vision—the development of a discipline. Proc. IST 2004 Event ‘Participate in your future’

Vidau, C., Brunet, J.-L., Badiou, A., & Belzunces, L. P. (2009). Phenylpyrazole insecticides induce cytotoxicity by altering mechanisms involved in cellular energy supply in the human epithelial cell model Caco-2. *Toxicology in Vitro*, 23(4), 589–597. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.01.017>

Vidau, C., González-Polo, R. A., Niso-Santano, M., Gómez-Sánchez, R., Bravo-San Pedro, J. M., Pizarro-Estrella, E., ... Fuentes, J. M. (2011). Fipronil is a powerful uncoupler of oxidative phosphorylation that triggers apoptosis in human neuronal cell line SHSY5Y. *NeuroToxicology*, 32(6), 935–943. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.04.006>

Vos, P. (2017, 25 augustus). *Einde in zicht voor fipronil in uien*. De Boerderij. Geraadpleegd op 13 maart 2018 van www.boerderij.nl/Akkerbouw/Nieuws/2017/8/Einde-in-zicht-voor-fipronil-in-uien-175531E/%20

VTT creates the world's first hyperspectral iPhone camera. (2016, 24 november).

Geraadpleegd op 1 april 2018 van <https://phys.org/news/2016-11-vtt-world-hyperspectral-iphone-camera.html>

Waarloo, N. (2017, 3 augustus). Hoogleraar toxicologie: regels rond besmette eieren ‘te streng’, ‘pluimveehouders zijn de dupe’. *De Volkskrant*. Geraadpleegd van <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/hogleraar-toxicologie-regels-rond-besmette-eieren-te-streng-pluimveehouders-zijn-de-dupe~a4509475/>

Witjens, E. (2011). Causale relaties en het recht: living apart together? *Ars Aequi*, 11, 840-844. Geraadpleegd van <https://recht.nl/vakliteratuur/milieurecht/artikel/304634/causale-relaties-en-het-recht-living-apart-together/>