

Parkinson-Krankheit durch Umwelttoxine?

Die Zunahme an neurodegenerativen Alterserkrankungen wie M. Parkinson übersteigt die durch den demografischen Wandel erwarteten Zahlen. Nur eine Minderheit der Fälle ist genetisch erklärbar. Die Erforschung der Ätiologie und der Pathomechanismen erhärtet zunehmend den Verdacht, dass „Lifestyle“ und Umweltfaktoren beziehungsweise -toxine eine Rolle spielen, beispielsweise in Kombination mit der genetischen Disposition. Es vergeht kein Monat, in dem nicht neue Publikationen zu dem Thema erscheinen.

Die Parkinson-Krankheit gehört zu den chronischen neurodegenerativen Erkrankungen, die bisher nicht heilbar oder kausal behandelbar sind. Seit Jahren nehmen Inzidenz und Prävalenz (Häufigkeit) der Erkrankung zu – eine Ursache dafür ist der demografische Wandel, der generell zu einer Zunahme altersassoziierter Erkrankungen führt. Jedoch ist die Zunahme von Parkinson überproportional, also deutlich stärker als allein durch die Überalterung der Gesellschaft erklärt werden kann. (Dorsey et al. 2018) So litten im Jahr 2016 weltweit 6,1 Millionen Menschen an der Parkinson-Krankheit, 2,4-mal mehr als im Jahr 1990 (2,5 Millionen). Der Anstieg war in Ländern mit hohem sozio-

demografischem Index (der SDI beinhaltet Pro-Kopf-Einkommen, Bildung, Fertilität) am niedrigsten und in Ländern mit mittlerem SDI am höchsten.

Seit Jahren nehmen Hinweise zu, dass bei der Entstehung der Parkinson-Krankheit auch Umweltfaktoren, insbesondere Schadstoffe oder Umwelttoxine, beteiligt sein können.

Dass Partikelschadstoffe aus der Luft und andere Umwelttoxine sich auf das Nervensystem auswirken, ist unumstritten. Die Folgen beziehungsweise neurologischen Symptome bei akuten Vergiftungen zeigen sich oft direkt, wohingegen langfristige Folgeschäden nur schwer auf eine bestimmte Ursache zurückzuführen sind. Dennoch wurden in der Umwelt- und Arbeitsmedizin bereits viele Kausalzusammenhänge zwischen jahrzehntelangen, zum Beispiel berufsbedingten, Schadstoffexpositionen und entsprechenden Spätfolgen identifiziert und anerkannt. Bei den potenziellen Zusammenhängen von Umweltfaktoren mit Alterserkrankungen ist dieser Weg aber vermutlich noch weit. So beschäftigt sich inzwischen auch das Umweltbundesamt mit der Thematik und unterstützt die entsprechende Forschung. (UBA 2016)

Lösungsmittel

Seit längerer Zeit wird beispielsweise die Rolle des industriellen Lösungsmittels **Trichlorethylen (TCE)** bei der Entstehung des M. Parkinson diskutiert. Kürzlich erschien eine Publikation, (Goldman et al. 2023) die dafür den bisher überzeugendsten Beweis erbracht hat. (Wadman 2023)

Bisher umfasste die Literatur weniger als 20 Menschen, die nach TCE-Exposition an Parkinson erkrankten. Diese neue Kohortenstudie untersuchte über 340.000 US-Veteranen, die 1975–1985 für mindestens drei Monate in Camp Lejeune, North Carolina, stationiert waren. Dort war es damals zu einer Verunreinigung des Trinkwassers mit organischen Lösungsmitteln gekommen: Es wurde mehr als das 70-Fache der zulässigen Menge TCE nachgewiesen. Die heutigen Veteranen waren damals ungefähr 20 Jahre alt und lebten dort etwa zwei Jahre. Die Auswertung der Krankenunterlagen der nun ungefähr 60 Jahre alten

Soldaten zeigte, dass das Parkinson-Risiko um 70 % höher war (Prävalenz 0,33 %; OR 1,70; $p < 0,001$) als in einer Vergleichsgruppe eines anderen Camps ohne Trinkwasserkontamination (Prävalenz 0,21 %). Bei den Camp-Lejeune-Veteranen fanden sich außerdem häufiger Symptome, von denen bekannt ist, dass sie dem Ausbruch der Bewegungsstörung vorausgehen.

Pestizide

Weitere Substanzen, für die ein konkreter Verdacht besteht, wurden in letzter Zeit publiziert. Aktuelle Arbeiten. (Mostafalou und Abdollahi 2023, Paul et al. 2023) geben einen Überblick zur möglichen Rolle von **Organophosphor-Verbindungen (Pestiziden)** bei der Entstehung neurodegenerativer und neurologischer Entwicklungsstörungen. Es werden Zusammenhänge mit der Parkinson-Krankheit beschrieben, aber auch mit der Alzheimer-Krankheit, der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Autismus und anderen entwicklungsbedingten Neurotoxizitäten, wie zum Beispiel geistiger Behinderung. „Die mögliche Bedeutung von Pestiziden für die Zunahme von neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson wird bei der derzeitigen europäischen Diskussion bezüglich der Reduktion der Pestizidbelastung und des Glyphosat-Verbots zu wenig berücksichtigt“, kritisiert Daniela Berg, Kiel, Präsidentin des DGN-Kongresses 2023. Tatsächlich werden sowohl bezüglich Glyphosat wie auch bei der am 24. Oktober 2023 im Umweltausschuss der EU diskutierten „Sustainable Use Regulation“ (SUR) von Pestiziden primär der Artenschutz und die möglichen Auswirkungen auf Krebserkrankungen genannt. Dabei sind die **neurotoxischen Wirkungen von Pestiziden schon lange bekannt**.

Die Tatsache, dass Substanzen wie MPTP und Rotenon, die als Pestizid verwendet wurden beziehungsweise noch werden, auch genutzt werden, um Tiermodelle für die Erforschung der Parkinson-Erkrankung zu generieren, sollte ebenso in die aktuellen Diskussionen einfließen, wie die Tatsache, dass die Parkinson-Erkrankung in Frankreich bei Personen, die in der Landwirtschaft gegenüber Pestiziden exponiert waren (zum Beispiel in Weinanbaugebieten), **als Berufskrankheit anerkannt** wird.

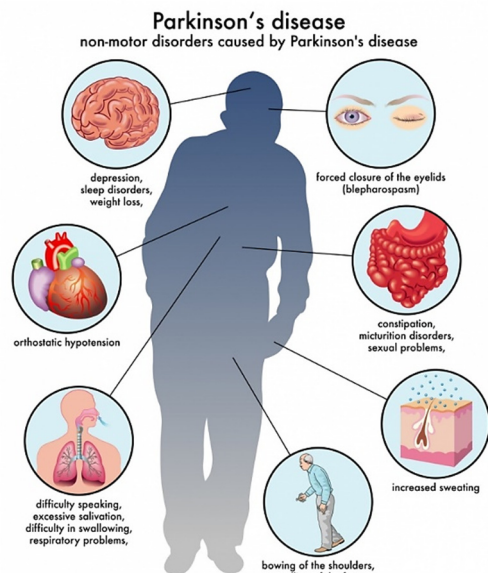


Abbildung 1: Symptome der Parkinson-Erkrankung: Depression, Schlafstörungen, Gewichtsverlust, Blutdruckabfall, Sprechprobleme, Speichelfluss, Schweißausbrüche, Schluck- und Atembeschwerden, Verstopfung, Beugen der Schultern und Anschwellen der Füße (Bild: <https://maken.wikiwijs.nl>)

Für viele Pestizide ist ein direkt toxischer Effekt auf das Nervensystem nachgewiesen. So auch für Glyphosat, welches zu Veränderungen der Neurotransmitter- (Überträgerstoff-) Konzentrationen im Nervensystem und zu einem zellschädlichen Milieu beiträgt. *Parkinson*-Erkrankungen wurden sowohl nach akuter (*Barbosa* et al. 2001) wie auch nach chronischer (*Wang* et al. 2011) Glyphosat-Exposition beobachtet. Neben dem direkt toxischen Effekt müssen auch mögliche indirekte Effekte, beispielsweise über eine Veränderung des Mikrobioms, bedacht werden. Außerdem beeinflussen genetische Variationen (so genannte Polymorphismen) die individuelle Anfälligkeit für eine Neurotoxizität. „Es besteht gerade angesichts der rapiden steigenden Zahl der *Parkinson*-Erkrankungen ein dringender Bedarf, den möglichen Beitrag von Pestiziden weiter zu erforschen und in die aktuellen Diskussionen mit einzubeziehen“, so *Daniela Berg*.

Mangan

Im Gegensatz zum früher häufiger gesehenen **Manganismus**, der akuten Toxizität von Mangan (Mn), ist die chronisch-kumulative Toxizität einer lebenslangen niedrig dosierten Mn-Exposition noch nicht ausreichend erforscht. Eine neue Arbeit fasst das bisherige Wissen zu den langfristigen Auswirkungen von Mn aus epidemiologischen und experimentellen Studien zusammen. (*Lucchini* und *Tieu*) Es zeigt sich, dass sich bei chronischer niederschwelliger Exposition (gegenüber der akuten) die Mn-Ab Lagerung auch auf Hirnregionen ausdehnt wie die *Substantia nigra*. Die typischen motorischen *Parkinson*-Symptome sind durch Degeneration der dopaminergen Neuronen in der *Substantia nigra* bedingt. Es ergibt sich die dringende Vermutung, dass eine Kombination aus Expositionsdauer, -intensität und genetischer Anfälligkeit die Mn-induzierte Neurotoxizität (mitochondriale Dysfunktion, Neuroinflammation, oxidativer Stress und gestörte Proteinhomöostase) beeinflusst. Die Daten deuten nach Ansicht des Autorenteam darauf hin, dass Mn in Zukunft ein großes Gesundheitsrisiko darstellt und kumulativ höchstwahrscheinlich zum *Parkinson*-Ausbruch und -Fortschreiten beiträgt. Mit Blick auf die zunehmende Verbreitung von Mn in der Umwelt (zum Beispiel an Arbeitsplätzen), sei es unbedingt erforderlich, diesen modifizierbaren

Faktor weiter zu erforschen, zu definieren und entsprechende Sicherheitsvorkehrungen zu treffen.

Luftschadstoffe

Studien zeigten bereits, dass sowohl die langfristige als auch die kurzfristige **Exposition gegenüber Luftschadstoffen mit einem erhöhten Parkinson-Risiko verbunden sein kann**, während es keine Aussagen zur Auswirkung einer mittelfristigen Exposition gab. Eine retrospektive Beobachtungsstudie aus China (*Hu* et al. 2023) zeigt nun einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen mittelfristiger **Schwefeldioxid (SO₂)**-Exposition und M. *Parkinson* bei fast 40.000 Fällen (über 2.191 Tage, 2014-2019). So entsprach der Anstieg pro 1 µg/m³ SO₂ einem Anstieg monatlicher ambulanter Arztbesuche wegen *Parkinson* von 2,34 %. Die Ergebnisse unterstreichen nach Ansicht des Autorenteam, wie wichtig es ist, neben der bisherigen Fokussierung auf die lang- oder kurzfristigen Auswirkungen, auch der Rolle mittelfristiger SO₂-Belastung der Luft bei der Entwicklung der Parkinson-Krankheit mehr Aufmerksamkeit zu schenken. Notwendig seien mehr Forschung und politische Maßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit.

Sonstige Substanzen

Die Liste der Substanzen, die darüber hinaus im Fokus stehen, ist lang: Darunter sind neben Feinstaub, Pestiziden, Lösemitteln, neurotoxischen Metallen (wie Mangan, Blei, Quecksilber, Cadmium) **auch Mikroplastik und Nanopartikel, Mineralöle, chemische Weichmacher, Bisphenol A (BPA)**, da sie mit typischen biochemischen *Parkinson*-Merkmalen (wie mitochondrialer Dysfunktion, Störungen der Metallhomöostase und Aggregation von Proteinen) in Verbindung gebracht werden.



Abbildung 2: Typisches Parkinson-Symptom: Zittern der Hände auch im Ruhezustand (Foto: ©www.emergency-live.com)

„All diese Studien geben nicht übersehbare Hinweise, dass Umwelttoxine die *Parkinson*-Inzidenz zusätzlich erhöhen können, was eine Erklärung für den überproportionalen Anstieg sein kann“, so Prof. *Berg*. „Zweifellos ist künftig die Politik, aber auch jeder Einzelne gefordert, damit entsprechende Expositionen minimiert werden. Ferner sollte dringend in Forschung investiert werden, die die Zusammenhänge von Umwelttoxinen und neurodegenerativen Erkrankungen wie *Parkinson* aufdeckt und die krankheitsbedingenden Mechanismen aufklärt.“

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V., 08. November 2023

Literatur:

- Barbosa ER, Leiros da Costa MD, Bacheschi LA, Scalf M, Leite CC:* Parkinsonism after glycine-derivate exposure. *Mov Disord* **16** 3 (2001) 565-8
- Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E et al.* (GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators): Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* **17** 11 (2018) 939-53
- Goldman SM, Weaver FM, Stroupe KT, Cao L, Gonzalez B, Colletta K, Brown EG, Tanner CM:* Risk of Parkinson Disease among service members at marine corps base Camp Lejeune. *JAMA Neurol* **80** 7 (2023) 673-81
- Hu Y, Zhou C, Tan C, Liu J, Huang X, Liu X, Yao C, Li D, Huang Q, Li N, Long J, Li X, Li Y, Zhou L, Cai T:* The association between intermediate-term sulfur dioxide exposure and outpatient visits for Parkinson's disease: a time-series study in southwestern China. *Environ Sci Pollut Res Int* **30** 44 (2023) 99694-703
- Lucchini R, Tieu K:* Manganese-Induced Parkinsonism: Evidence from epidemiological and experimental studies. *Biomolecules* **13** 8 (2023) 1190
- Mostafalou S, Abdollahi M:* The susceptibility of humans to neurodegenerative and neurodevelopmental toxicities caused by organophosphorus pesticides. *Arch Toxicol* **97** 12 (2023) 3037-60
- Paul KC, Krolewski RC, Lucumi Moreno E, Blank J, Holton KM, Ahfeldt T, Furlong M, Yu Y, Cockburn M, Thompson LK, Kreymerman A, Ricci-Blair EM, Li YJ, Patel HB, Lee RT, Bronstein J, Rubin LL, Khurana V, Ritz B:* A pesticide and iPSC dopaminergic neuron screen identifies and classifies Parkinson-relevant pesticides. *Nat Commun* **14** 1 (2023) 2803. Erratum in: *Nat Commun* **14** 1 (2023) 3747
- Umweltbundesamt (UBA): Umweltschadstoffe und Alterskrankheiten. 01. Februar 2016; <https://www.umweltbundesamt.de/umweltschadstoffe-alterskrankheiten>
- Wadman M:* Solvent exposure strongly linked to Parkinson's. *Science* **380** 6646 (2023) 683
- Wang G, Fan XN, Tan YY, Cheng Q, Chen SD:* Parkinsonism after chronic occupational exposure to glyphosate. *Parkinsonism Relat Disord* **17** 6 (2011) 486-7

Empfehlung für neue Berufskrankheit „Parkinson-Syndrom durch Pestizide“ beschlossen

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat Berufskrankheiten (ÄSVB) beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat eine wissenschaftliche Empfehlung für eine neue Berufskrankheit „Parkinson-Syndrom durch Pestizide“ beschlossen. Der Empfehlung ging ein langjähriger, sehr intensiver Beratungsprozess voraus, in dessen Verlauf der ÄSVB eine große Anzahl internationaler wissenschaftlicher Studien auswertete.

Die Voraussetzungen der neuen Berufskrankheit sind:

- Diagnostiziertes primäres Parkinson-Syndrom ohne sekundäre Genese (das heißt, die Erkrankung darf nicht Folge einer anderen Grunderkrankung sein),
- Erfüllung des Dosismaßes von mindestens 100 trendkorrigierten Anwendungstagen mit Stoffen aus einer der drei Funktionsgruppen der Pestizide (Herbizide oder Fungizide oder Insektizide) durch eigene Anwendung.

Die Anerkennung als Berufskrankheit kommt bei Personen in Betracht, die Herbizide, Fungizide oder Insektizide langjährig und häufig im beruflichen Kontext selbst angewendet haben, zum Beispiel durch eigene Vor- und Nacharbeit in der Pestizid-Ausbringung oder eigene Pestizid-Ausbringung oder eigene Störungsbeseitigung im Rahmen von Pestizid-Ausbringungen.

Betroffen sind voraussichtlich vor allem landwirtschaftliche Unternehmerinnen und Unternehmer, deren mitarbeitende Familienangehörige sowie Beschäftigte in der Landwirtschaft.

Auch Angehörige anderer Berufsgruppen könnten betroffen sein, wenn sie in ihrem Arbeitsleben entsprechenden Belastungen ausgesetzt waren, zum Beispiel als Nebenerwerbslandwirte.

Mit der Empfehlung des Sachverständigenbeirats besteht für die Unfallversicherungsträger, Gutachterinnen und Gutachter eine einheitliche und aktuelle wissenschaftliche Grundlage für die Prüfung entsprechender Fälle. Bei Vorliegen aller Voraussetzungen kann die Erkrankung auch bereits vor Aufnahme in die Berufskrankheitenverordnung als sogenannte „Wie-Berufskrankheit“ nach

§ 9 Absatz 2 Siebtes Buch Sozialgesetzbuch anerkannt werden. Der Leistungsumfang bei Anerkennung einer Wie-Berufskrankheit ist derselbe wie bei einer Berufskrankheit, die in die Verordnung aufgenommen wurde.

Die Empfehlung ist am 20. März 2024 im Gemeinsamen Ministerialblatt veröffentlicht worden (Ausgabe 10/11 2024, S.194 ff.). Den vollständigen Text der Empfehlung finden Sie im Anhang unten. Dort finden Sie auch nähere Informationen über die betroffenen Personengruppen sowie über die medizinischen und wissenschaftlichen Grundlagen der Empfehlung.

Quelle: BMAS, 20. März 2024



Es wird großflächig „gespritzt“ (Foto: cc Keith Weller, USDA Agricultural Research Service)

Pestizid-Aktions-Netzwerk (PAN) begrüßt Anerkennung als Berufskrankheit

PAN Germany möchte Betroffene ermutigen, nun entsprechende Anträge zu stellen.

Das Pestizid Aktions-Netzwerk e.V., das sich seit Jahren für eine entsprechende Anerkennung pestizidbedingter Parkinson-Erkrankungen als Berufskrankheit eingesetzt und Betroffene mit Informationen unterstützt, ist erleichtert über die – wenn auch späte – Anerkennung. Auch wenn eine Anerkennung als Berufskrankheit die Erkrankung und das Leid der Betroffenen nicht ungeschehen machen kann, so ist sie doch mit erheblichen Vorteilen verbunden. Hierzu zählen eine **umfassendere medizinische Versorgung und Möglichkeiten lebenslanger Rentenzahlung**.

Das Besondere an der Berufskrankheit ist, dass die gesetzliche Unfallversicherung für die hierfür notwendigen Leistungen aufkommt. Zu den Leistungen gehören auch Maßnahmen der medizinischen Rehabilitation, der Teilhabe am Arbeitsleben und am Leben in der Gemeinschaft.

Bereits vor Jahren hat PAN darauf hingewiesen, dass das Verfahren der Anerkennung von Berufskrankheiten erhebliche Defizite aufweist. Der Sachverständigenbeirat hatte es langjährig versäumt, eine Bewertung des Wissensstands um die Verursachung von Krankheiten durch Pestizide bei Landwirtinnen und Landwirten vorzunehmen. Dabei war der Zusammenhang so evident, dass Gerichte bereits vor 15 Jahren im Einzelfall Parkinson-Erkrankungen als „Wie eine Berufskrankheit“ anerkannt hatten, obwohl keine Empfehlung des Beirats vorlag.

Es ist völlig unverständlich, warum die Anerkennung des Parkinson-Syndroms durch Pestizide als Berufskrankheit um Jahre verschleppt wurde. Die überwiegende Anzahl der Publikationen, auf die sich der Ärztliche Sachverständigenbeirat Berufskrankheiten jetzt in seiner wissenschaftlichen Empfehlung bezieht, wurde vor 10-20 Jahren publiziert, einschließlich der so genannten Meta-Analysen, die den jeweils aktuellen Wissensstand zusammenfassen.

Es muss befürchtet werden, dass durch den langsamen Prozess und die späte Entscheidung des Beirates manche Rente und Behandlung nicht mehr in Anspruch genommen werden kann. Das zeigt wie dringlich es ist, die Prozesse zur Entscheidung über die Aufnahme von Berufskrankheiten zu überprüfen und deutlich zu verbessern.

Quelle: PAN Germany, 26. März 2024

Weitere Informationen:

- **Wissenschaftliche Empfehlung für die Berufskrankheit „Parkinson-Syndrom durch Pestizide“** https://www.bmas.de/Shared-Docs/Downloads/DE/Soziales/Unfallversicherung/empfehlung-parkinson-durch-pestizide.pdf?__blob=publicationFile&v=3
- **BMAS: Was sind Berufserkrankungen:** <https://www.bmas.de/DE/Soziales/Gesetzliche-Unfallversicherung/Berufskrankheiten/berufskrankheiten.html>
- **Liste der anerkennungsfähigen Berufskrankheiten:** <https://www.gesetze-im-internet.de/bkv/index.html>
- PAN Germany (2019): Informationsblatt zum Thema Pestizide & Berufskrankheiten: <https://pan-germany.org/download/pan-info-blatt-pestizide-berufskrankheiten>
- Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen (DPG): Informationen zur Erkrankung <https://parkinson-gesellschaft.de>
- Selbsthilfe Vereinigung Deutsche Parkinson Vereinigung Bundesverband e.V. <https://www.dpv-bundesverband.de>