

Wissenschaftliche Empfehlung für die Berufskrankheit

„Parkinson-Syndrom durch Pestizide“

- Bek. d. BMAS v. 20. März 2024 - GMBI. 2024, Ausgabe 10/11, S. 194 ff. -

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat Berufskrankheiten beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat am 5. September 2023 empfohlen, eine neue Berufskrankheit mit der vorgenannten Legaldefinition „Parkinson-Syndrom durch Pestizide“ in die Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung aufzunehmen.

Diese Empfehlung wird wie folgt begründet:

1	Vorkommen und Gefahrenquelle.....	3
2	Pathophysiologie.....	4
2.1	Fungizide.....	4
2.1.1	(Tier-)experimentelle Studien zu Maneb.....	4
2.1.2	(Tier-)experimentelle Studien zu Benomyl und anderen Benzimidazolen.....	6
2.2	Insektizide.....	7
2.2.1	(Tier-)experimentelle Studien zu Rotenon.....	8
2.2.2	(Tier-)experimentelle Studien zu organischen Chlorpestiziden.....	10
2.2.3	(Tier-)experimentelle Studien zu Organophosphor-Pestiziden.....	12
2.2.4	(Tier-)experimentelle Studien zu Pyrethroiden.....	15
2.3	Herbizide.....	17
2.3.1	(Tier-)experimentelle Studien zu Paraquat.....	17
2.3.2	(Tier-)experimentelle Studien zu Atrazin.....	18
3	Epidemiologie.....	21
3.1	Fungizide.....	22
3.2	Insektizide.....	24

3.3	Herbizide.....	28
3.4	Pestizide (ohne Differenzierung nach Funktions- oder Substanzgruppe).....	30
3.5	Effekte einer beruflichen Pestizidexposition in spezifischen Bereichen der Landwirtschaft.....	32
3.6	Evidenz zur Epidemiologie aus systematischen Reviews: Zusammenhang zwischen Pestizidexposition und der Entstehung einer Parkinson-Krankheit.....	34
3.7	Möglichkeit zur Ableitung eines kumulativen Dosismaßes aus epidemiologischen Studien	39
3.7.1	Darstellung der epidemiologischen Studien mit kumulativem Dosismaß	39
3.7.2	Einfluss einzelner Tätigkeiten auf das pestizidbezogene Parkinson-Risiko	52
3.7.3	Einfluss von Art der Ausbringung und Schutzmaßnahmen.....	54
3.7.4	Analyse des zeitlichen Trends der pestizidbezogenen Parkinson-Risiken im Bereich von Landwirtschaft und Gartenbau	55
4	Krankheitsbild und Diagnose	59
5	Abgrenzung der „besonderen Personengruppe“ gemäß § 9 Absatz 1 SGB VII	61
6	Anzeigekriterien	66
7	Literatur.....	67

1 Vorkommen und Gefahrenquelle

Mit dem Sammelbegriff Pestizide werden Produkte bezeichnet, die als Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln oder in Bioziden enthalten sind. Pflanzenschutzmittel dienen der Gesunderhaltung von Pflanzen, während Biozide zum Schutz des Menschen eingesetzt werden, bspw. im Rahmen der Schädlingsbekämpfung oder als Desinfektionsmittel (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, 2023; Umweltbundesamt, 2023b). Pestizide werden u.a. als Herbizide, Fungizide oder Insektizide (sogenannte Funktionsgruppen) verwendet (Umweltbundesamt, 2023a). Pestizide kommen in erster Linie im Bereich der Landwirtschaft, des Gartenbaus und der Forstwirtschaft sowie der Landschaftspflege zum Einsatz. Hier wird der Begriff Pestizide häufig synonym zum Begriff Pflanzenschutzmittel gebraucht. Darüber hinaus spielt auch die Anwendung von Pestiziden zur Schädlingsbekämpfung in Städten und Gebäuden eine Rolle für die berufliche Anwendung.

Im Rahmen der beruflichen Pestizidanwendung kann es insbesondere zu einer dermalen oder inhalativen Aufnahme kommen, in Einzelfällen (z.B. bei schlechter Arbeitshygiene) auch zur oralen Aufnahme.

2 Pathophysiologie

Hinsichtlich des Parkinson-Syndroms durch Pestizide wird u.a. angenommen, dass Pestizide chronisch über freie Radikale zu oxidativem Stress und damit zur Neurodegeneration führen. Zudem ist die Störung der mitochondrialen Funktion als bedeutender pathobiologischer Mechanismus neben weiteren vermuteten zellulären Störmechanismen (vgl. Abschnitte 2.1 bis 2.3) identifiziert worden (Huang et al., 2022). Es gibt auch Hinweise aus in-vitro-Untersuchungen, dass einige Substanzen direkt zelltoxisch wirken (direkter Zelltod), teilweise sogar spezifisch für dopaminerge Neuronen verglichen mit Kardiomyozyten (Paul et al., 2023).

Dieser primär neurodegenerative Pathomechanismus unterscheidet sich von den Prozessen, die zu den sekundären Parkinson-Syndromen führen, die durch akute Intoxikation (z.B. Mangan, Blei), entzündliche, vaskuläre oder tumoröse Läsionen verursacht werden und nicht primär neurodegenerativ sind.

Die als Pestizide angewendeten Substanzen bzw. Substanzgruppen werden in Studien unterschiedlich gruppiert. Vor diesem Hintergrund werden nachfolgend tierexperimentelle und in-vitro-Befunde jeweils den drei häufigsten Funktionsgruppen zugeordnet dargestellt, d.h. den Fungiziden, Insektiziden und Herbiziden (Abschnitte 2.1 bis 2.3). Aufgrund der Fülle von experimentellen Untersuchungen kann die nachfolgende Darstellung nicht allumfassend sein, sondern fokussiert hauptsächlich auf Evidenz, die aus tierexperimentellen Untersuchungen (Mäuse, Ratten) gewonnen wurde.

2.1 Fungizide

Zur Funktionsgruppe der Fungizide gehören u.a. die Substanzen bzw. Substanzgruppen:

- Maneb und andere Dithiocarbamate sowie
- Benomyl und andere Benzimidazole („MBC-Fungizide“).

2.1.1 (Tier-)experimentelle Studien zu Maneb

Die Gruppe um Cory-Slechta, Thiruchelvam, Barlow und Richfield et al. führte eine Reihe von Tierversuchen zu Maneb durch. In ihrer ersten Untersuchung (Thiruchelvam et al., 2000) erhielten männliche, 6 Wochen alte C57BL/6-Mäuse zweimal wöchentlich für 6 Wochen intraperitoneal Kochsalzlösung, 10 mg/kg Paraquat (PQ), 30 mg/kg Maneb (Mb) oder die Kombination aus PQ und Mb. Während 1 bis 3 Tage nach Abschluss aller 12 Injektionen mit PQ, Mb oder PQ+Mb Dopamin (DA) und 3,4-Dihydroxy-Phenylethylsäure (DOPAC) im Striatum erhöht waren, waren sie 7 Tage nach Abschluss reduziert. Fünf Tage nach letzter Injektion waren für

PQ+Mb im Striatum bzw. der Substantia nigra (sogenannte Schwarze Substanz) die Immunreaktion für Tyrosin-Hydroxylase (TH) sowie den DA-Transporter, die TH-Protein-Konzentration und die Häufigkeit dopaminerger Neuronen verringert. Nach Abschluss der 12 Injektionen erfolgte die Gabe einer Einzeldosis N-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP) oder von Kochsalzlösung. Die 6-wöchige Exposition mit PQ, Mb oder PQ+Mb zusammen mit einmaliger Kochsalzinjektion verursachte nur geringe Effekte im Hinblick auf die Bewegungsaktivität (alle nicht signifikant verschieden zur doppelten Kochsalzkontrolle). Die alleinige MPTP-Exposition hatte ebenfalls keine Auswirkung. Jedoch löste die MPTP-Exposition eine signifikante Abnahme der Aktivität bei vorexponierten Tieren verglichen mit ausschließlicher Kochsalzexposition aus. Zudem wurde 5 Monate alten Tieren zweimal wöchentlich für 3 Wochen PQ, Mb oder PQ+Mb verabreicht. Drei Monate später war die TH-Konzentration im Striatum für PQ+Mb verglichen mit Kontrolltieren, denen Kochsalzlösung verabreicht wurde, verringert. Diese Versuchsanordnung zeigt laut den Autoren, dass die Veränderungen persistent und nicht lediglich vorübergehend sind. Insgesamt zeigt diese Studie ein größeres Schädigungspotential für PQ und Mb in Kombination als für PQ oder Mb allein; sie zeigte auch, dass eine Exposition mit PQ oder Mb den Nährboden für eine Schädigung durch andere neurotoxische Einwirkungen (hier MPTP) bereiten kann.

Darüber hinaus veröffentlichten Thiruchelvam et al. (2002) eine Untersuchung mit Mäusen zur Exposition in der postnatalen Phase und/oder einer Exposition im Erwachsenenalter mit PQ, Mb oder PQ+Mb. Bei postnatal mit PQ+Mb exponierten Tieren war langfristig bis ins Erwachsenenalter die Bewegungsaktivität reduziert; dies verstärkte sich noch bei erneuter Exposition im Erwachsenenalter. Ähnliches war für die Dopaminkonzentration im Striatum und den Verlust nigraler dopaminerger Neuronen zu beobachten, wobei bspw. aber auch eine ausschließliche Mb-Exposition postnatal+Erwachsenenalter Dopamin im Striatum um 30% verringerte und zu einem signifikanten Rückgang nigraler dopaminerger Neuronen führte.

Letztlich publizierten Thiruchelvam et al. (2003) zu den Effekten von PQ, Mb oder PQ+Mb zweimal wöchentlich für 3 Wochen bei jungen (6 Wochen), erwachsenen (5 Monate) und alten (18 Monate) Mäusen. Eine langfristige Verringerung der horizontalen Aktivität (drei Monate nach letzter Injektion) war bei alten Tieren und erwachsenen mit PQ+Mb exponierten Tieren zu beobachten. Langfristig war Dopamin im Striatum nach PQ+Mb bei alten Tieren signifikant verringert. Die Anzahl nigraler dopaminerger Neuronen war langfristig in allen Gruppen reduziert, die mit PQ oder PQ+Mb exponiert waren, mit dem stärksten Rückgang bei alten Tieren mit PQ+Mb.

Barlow et al. (2004) fanden bei männlichen Mäusen, die pränatal mit Mb und im Erwachsenenalter mit PQ exponiert wurden, eine signifikante Verringerung der Bewegungsaktivität

(-95%) sowie einen Rückgang von Dopamin und des Metaboliten DOPAC (3,4-Dihydroxyphenylacetic acid = 3,4-Dihydroxy-Phenyllessigsäure) im Striatum (-50% und -35%). Eine stereologische Untersuchung zeigte einen selektiven Rückgang dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra um 30%.

Zhang et al. (2003) veröffentlichten die Ergebnisse einer Studie, in der Ratten 20nmol Mn-EBDC (Mangan-Ethylen-bis-Dithiocarbamat, Hauptinhaltsstoff von Maneb) über 14 Tage direkt in die lateralen Ventrikel verabreicht wurde. Nach 14 Tagen kam es zur Reduktion von Dopamin und von Tyrosin-Hydroxylase im Striatum. Glutamat-Decarboxylase und Glutamat-Rezeptor als Marker für GABAerge Neuronen waren nicht verändert. Die Autoren schlussfolgern, dass Maneb selektiv zum Untergang präsynaptischer dopaminerger Neuronen führt.

2.1.2 (Tier-)experimentelle Studien zu Benomyl und anderen Benzimidazolen

Experimentelle Befunde zur Inhibierung der Aldehyd-Dehydrogenase

Die Inhibierung der Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH) und die damit einhergehende Ansammlung des toxischen Dopamin-Metaboliten 3,4-Dihydroxy-Phenylacetaldehyd (DOPAL) wird als pathologischer Mechanismus für Morbus Parkinson vermutet. Zum Beispiel zeigten Casida et al. (2014) sowohl in vitro als auch in vivo, dass Benomyl zur Anhäufung von DOPAL führt.

Bei ALDH1a1- und ALDH2-defizienten Mäusen beobachteten Wey et al. (2012) im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen den Verlust dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra und den Rückgang von Dopamin und dessen Metaboliten, jedoch die Zunahme von 4-Hydroxy-Nonenal (ebenfalls ein toxischer Metabolit) und DOPAL im Striatum sowie Bewegungsstörungen, die durch Gabe von L-DOPA und Benserazin abgeschwächt wurden.

Goldstein et al. (2011) zeigten, dass verstorbene Patienten mit Parkinson verglichen mit Kontrollen deutlich geringere Konzentrationen an Dopamin und seinen Metaboliten im Putamen (bildet zusammen mit dem Nucleus caudatus das Striatum) aufwiesen. Jedoch fiel die Abnahme von DOPAL viel weniger deutlich aus als die von Dopamin und 3,4-Dihydroxy-Phenyllessigsäure (DOPAC, Metabolit von Dopamin), was auf eine gestörte Entgiftung durch die ALDH hinweist.

Galter et al. (2003) untersuchten die mRNA-Expression der zytosolischen ALDH1 in dopaminergen Neuronen verstorbener Patienten mit Parkinson und beobachteten eine Reduktion in überlebenden Neuronen der Substantia nigra bei Parkinson-Patienten verglichen mit Kontrollpersonen.

Dass 3,4-Dihydroxy-Phenylacetaldehyd (DOPAL, Metabolit von Dopamin) neurodegenerativ wirkt, zeigte eine Studie, in der Ratten unilateral DOPAL in die Substantia nigra injiziert wurde. Die Kontrolltiere erhielten phosphat-gepufferte Kochsalzlösung. Bei den exponierten Tieren nahmen die dopaminergen Neuronen verglichen mit den Kontrolltieren deutlich ab (Panneton et al., 2010).

Fitzmaurice et al. (2013) zeigten an primären mesenzephalen Neuronen, dass Benomyl die ALDH inhibiert, den Dopamin-Metabolismus stört und selektiv dopaminerge Neuronen schädigt. Ebenso schädigend wirkte der Benomyl-Metabolit MBT (S-methyl N-butylthiocarbamate), aber nicht der Metabolit Carbendazim, welcher selbst auch eigenständiges Pestizid ist. Benomyl schädigte auch selektiv dopaminerge Neuronen beim Zebrafisch (Fitzmaurice et al., 2013) und bei primären Neuronen der Substantia nigra von neugeborenen Ratten (Fitzmaurice et al., 2014). Thiophanat-Methyl, ein anderes Benzimidazol, hatte in der verwendeten Dosis (10 μ M für 30 Minuten Inkubationszeit) keine ALDH-inhibierende Aktivität in diesen Zellen von neugeborenen Ratten. Unter den getesteten Substanzen hatte Benomyl den stärksten inhibierenden Effekt (Fitzmaurice et al., 2014).

Experimentelle Befunde zur Inhibition der Mikrotubuli

Benomyl beeinträchtigt den Aufbau der Mikrotubuli. Mikrotubuli-Inhibitoren beeinträchtigen das Ubiquitin-Proteasom-System, was wiederum zur Schädigung dopaminergener Neuronen und zur Ansammlung von alpha-Synuclein führt (Fitzmaurice et al., 2013). In einem Versuch mit SK-N-MC-Neuroblastom-Zellen inhibierte Benomyl die Proteasomfunktion. Von insgesamt 25 getesteten Substanzen wirkten noch weitere fünf inhibitorisch: Rotenon, Ziram, Diethyldithiocarbamat, Endosulfan und Dieldrin. Es stellte sich heraus, dass diese Substanzen, anders als klassische Proteasominhibitoren, die 20 S Proteasomaktivität in Zell-Lysaten nicht beeinträchtigen; bis auf Rotenon lösten alle weiteren fünf Substanzen keinen zellulären oxidativen Stress aus (Wang et al., 2006). Wie Benomyl inhibiert auch dessen Metabolit Carbendazim die Proteasomaktivität, während MBT, ein weiterer Metabolit, dies nicht tut (Fitzmaurice et al., 2013).

Fitzmaurice et al. (2013) diskutieren, dass die in Zebrafischen und primären mesenzephalen Neuronen beobachtete dopaminerge Toxizität von Benomyl primär auf dessen ALDH-inhibierende Aktivität zurückzuführen ist und weniger auf dessen Störung der Proteasomfunktion.

2.2 Insektizide

Zur Funktionsgruppe der Insektizide gehören u.a. die Substanzen bzw. Substanzgruppen:

- Rotenon,
- Pyrethroide,

- organische Chlorpestizide,
- Phosphorsäureester (Parathion, Disulfoton, Diazinon, Demeton, Malathion, Prothoat, Dichlorvos, Naled, Fenchlorphos, Methacrifos, Methamidophos, Chlorpyrifos, Tetrachlorvinphos, Oxydemeton-methyl, Phosphamidon),
- Carbamate (Carbaryl, Carbofuran, Carbosulfan, Xylylcarb, Aldicarb, Methomyl, Cartap),
- Neonicotinoide (z. B. Thiacloprid, Thiamethoxam, Acetamiprid, Imidacloprid, Clothianidin).

2.2.1 (Tier-)experimentelle Studien zu Rotenon

In verschiedenen tierexperimentellen Studien zeigte sich ein neurodegenerativer Effekt. Betarbet et al. (2000) injizierten männlichen Lewis-Ratten täglich 2 bis 3 mg Rotenon je Kilogramm Körpergewicht über eine mit der Jugularvene verbundene Kanüle. Die Dauer der Exposition reichte von 7 Tagen bis zu 5 Wochen. Von 25 exponierten Ratten wiesen 12 deutliche Zeichen für nigrostriatale Neurodegeneration auf, während dies bei den Kontrolltieren bei keiner Ratte der Fall war. Als Marker untersucht wurden Tyrosin-Hydroxylase, Dopamin-Transporter und vesikulärer Monoamin-Transporter 2 im Striatum. Bei Tieren mit beinahe vollständiger striataler Denervierung war eine deutliche Abnahme von Tyrosin-Hydroxylase (TH)+Neuronen in der Substantia nigra zu beobachten. Wie typisch für die Parkinson-Erkrankung beim Menschen waren Neuronen des ventralen tegmental Bereichs der Substantia nigra von diesem Verlauf nicht betroffen. Außerdem zu beobachten waren zytoplasmatische Einschlüsse ähnlich den Lewy-Körpern bei Parkinson. In Zusammenhang mit diesen neurodegenerativen Hinweisen traten bei den Tieren typische motorische Symptome von Parkinson auf. Sherer et al. (2003c) zeigten, dass dieselben Effekte auch durch eine chronische subkutane Exposition herbeigeführt werden können. Sherer et al. (2003a) wiesen das Auftreten aktivierter Mikroglia nach. Untersuchungen an menschlichen Neuroblastom-Zellen, die gegenüber Rotenon exponiert wurden, zeigten zudem das Auftreten von oxidativem Stress (reduziertes Glutathion, oxidierte DNA und Proteinschädigung) (Sherer et al., 2002) und dieser stellte sich als bedeutend für den Untergang dopaminerger Neuronen in Folge von Rotenon heraus (Sherer et al., 2003b). Betarbet et al. (2006) zeigten in vitro und in vivo zudem die Störung des Ubiquitin-Proteasom-Systems.

Pan-Montojo et al. (2010) zeigten, dass auch eine orale/intragastrale Gabe von Rotenon bei Mäusen (5 mg/kg Körpergewicht/Tag für bis zu 3 Monate) zur Parkinson-Pathologie führen kann. Es kam zu alpha-Synuclein-Ablagerungen im darmassoziierten Nervensystem, dem dorsalen Nucleus des Vagusnervs, dem intermediolateralen Nucleus des Rückenmarks und der

Substantia nigra pars compacta – Regionen, die beim Menschen bei Parkinson betroffen sind. Aber diese Dosis bewirkte keine nachweisbaren Konzentrationen von Rotenon im Gehirn oder dortige Komplex I-Hemmung. Das heißt, lokale Effekte auf das darmassoziierte Nervensystem könnten ausreichen, um Parkinson auszulösen, da die betroffenen Nervenstrukturen alle miteinander verbunden sind. Nach 3 Monaten Exposition war ein Rückgang an Tyrosin-Hydroxylase (TH)-positiven Neuronen in der Substantia nigra zu beobachten. Jedoch schließen die Autoren nicht aus, dass die Intervention die Expression von Tyrosin-Hydroxylase in dopaminergen Neuronen herabsetzt und somit die stereologische Detektion dieser Neuronen verhindert. Die Autoren beobachteten keine Veränderungen der Tyrosin-Hydroxylase im Striatum. Letztlich waren bei den 3 Monate lang exponierten Mäusen Bewegungsstörungen zu beobachten. Pan-Montojo et al. (2012) zeigten zudem bei Experimenten an Mäusen, dass die Resektion autonomer Nerven den vom darmassoziierten Nervensystem ausgehenden, über Alpha-Synuclein vermittelten progressiven pathologischen Prozess aufhält; spätere Untersuchungen deuten davon ausgehend auf das Potenzial frühzeitiger Marker zur Erkennung einer entstehenden Parkinsonerkrankung vor dem ersten Auftreten von motorischen Auffälligkeiten hin (Arnhold et al., 2016; Khairnar et al., 2021; Schaffernicht et al., 2021).

Cannon et al. (2009) exponierten männliche Lewis-Ratten im Alter von 3, 7 oder 12 bis 14 Monaten intraperitoneal täglich mit 2,75 oder 3 mg Rotenon je Kilogramm Körpergewicht. Alle exponierten Ratten entwickelten Bewegungsverlangsamung, posturale Instabilität und/oder Muskelsteifheit, welche mit Apomorphin zurückgingen. Dies deutet auf eine Schädigung des nigrostriatalen Systems hin. Die Tiere wurden getötet, sobald diese Auffälligkeiten auftraten, um das Gehirn histologisch untersuchen zu können. Zu diesem Zeitpunkt waren 45% der TH+-Neuronen in der Substantia nigra zu Grunde gegangen und Dopamin im Striatum war verringert. In der Substantia nigra traten alpha-Synuclein- und Poly-Ubiquitin-positive Einlagerungen auf.

Nicht in allen Untersuchungen konnten die soeben beschriebenen Effekte beobachtet werden. Richter et al. (2007) exponierten 2,5, 5 oder 12 Monate alte Mäuse subkutan mit Rotenon (täglich 2,5 oder 4 bis 5 mg je Kilogramm Körpergewicht) für 30 bis 45 Tage. Unter diesen Testbedingungen kam es zu keiner nennenswerten Verringerung der Dichte von nigralen dopaminergen Neuronen, außer einer Tendenz bei alten Tieren, die mit der höchsten Dosis behandelt wurden. Fleming et al. (2004) führten eine Untersuchung mit intravenöser oder subkutaner Exposition mit täglich 2, 2,5 oder 3,5 mg Rotenon je Kilogramm Körpergewicht bei erwachsenen Ratten für 21 Tage durch. Bei einigen überlebenden Tieren führte eine hohe Exposition zu einer verringerten striatalen Tyrosin-Hydroxylase (TH)-Immunreaktivität. Auffälligkeiten im Bewegungsverhalten traten jedoch unabhängig von der TH-Immunreaktivität auf, weshalb die Autoren schlussfolgern, dass Bewegungsstörungen bei Rotenon-Exposition auch

unabhängig von Effekten auf das dopaminerge System aufgrund einer systemischen Komplex 1-Inhibierung auftreten.

Weitere, hier nicht dargestellte experimentelle Evidenz ist insbesondere in neueren Reviews beschrieben (Huang et al., 2022; Ibarra-Gutierrez et al., 2023; Vellingiri et al., 2022).

2.2.2 (Tier-)experimentelle Studien zu organischen Chlorpestiziden

Etlche Studien untersuchten in vitro die Effekte einer Exposition mit organischen Chlorpestiziden. Für Dieldrin liegen Berichte der Arbeitsgruppe um Kanthasamy (Kitazawa et al., 2004; Kitazawa et al., 2001, 2003), der Arbeitsgruppe um Chun (Cho et al., 2008; Chun et al., 2001; Park & Chun, 2016; Park et al., 2008), von Sanchez-Ramos et al. (1998) und Schmidt et al. (2017) vor. Jia und Misra (2007a, 2007b) publizierten zu Endosulfan und Zineb, Sharma et al. (2010) publizierten zu Dieldrin und Lindan. Tai und Truong (2010) publizierten zu DDT (Dichlordiphenyltrichlorethan) und Hong et al. (2014) publizierten zu Heptachlor. Kurz zusammengefasst zeigten diese Studien vermehrten oxidativen Stress sowie den Ablauf der Apoptosekaskade in den untersuchten Zellen sowie deren Niedergang. Zu beobachten war eine stärkere Toxizität bei dopaminergen als bei nicht dopaminergen Zellen.

In Mittelhirnzellen von Ratten (N27-Zellen) führte Dieldrin zu einer Störung der Proteasomfunktion und zur Ablagerung von Protein-Aggregaten; dies war vor allem der Fall, wenn in diesen Zellen alpha-Synuclein überexprimiert wurde (Sun et al., 2005). Kanthasamy et al. (2005) resümieren, dass Dieldrin die Funktion der Ubiquitin-Proteasom-Abbau-Maschinerie ändern und somit die Proteinaggregation fördern kann. Eine weitere Untersuchung beobachtete in vitro eine zeitige Acetylierung der Histone H3 und H4 mit Dieldrinexposition (Acetylierung resultiert in vermehrter Gen-Transkription). Dies war bedingt durch proteasomale Dysfunktion und die Ansammlung einer Schlüssel-Histonacetyltransferase (HAT): cAMP response element-binding protein (CBP). Durch Inhibierung der HAT konnten Acetylierung sowie auch PKCdelta-Aktivierung und DNA-Fragmentierung als Schlüsselschritte der Apoptosekaskade signifikant abgeschwächt werden (Song et al., 2010). Eine 30-tägige orale Dieldrinexposition bei C57BL/6J-Mäusen führte zur Histonacetylierung im Striatum und der Substantia nigra (Song et al., 2010). Zusätzlich zu Dieldrin identifizierten Rhodes et al. (2013) und Wang et al. (2006) Endosulfan als Proteasom-Ubiquitin-System-inhibierende Substanz.

Wie die erwähnten Studien zeigen, können Unterbrechungen der Mechanismen auf verschiedenen Stufen den weiteren Ablauf der Apoptose-Kaskade verhindern (z.B. Antioxidantien, Überexprimierung von Bcl-2, Caspase-Inhibitoren, PKCdelta-Inhibitoren). Kitazawa et al. (2001) berichten beispielsweise, dass eine Vorbehandlung von PC12-Zellen vor Dieldrinexpo-

sition mit dem Monoaminoxidase-Inhibitor Deprenyl und dem Tyrosinhydroxylase-Inhibitor alpha-methyl-Tyrosin die ROS-Generierung signifikant reduzierte, was darauf hindeutet, dass Dopamin und seine Metaboliten eine kritische Rolle bei der Entstehung von ROS spielen.

Die Forschergruppe um Bloomquist et al. (2002) führte Versuche mit 7 bis 9 Monate alten männlichen C57BL/6-Mäusen mit kurzfristiger intraperitonealer Heptachlor-Exposition im Hinblick auf nigrostriatale Marker (Dopamin-Transporter (DAT) und Dopamin (DA)-Aufnahme) durch (3 Injektionen in 2 Wochen). Auch Permethrin und Deltamethrin (Pyrethroide) sowie Chlorpyrifos (Organophosphat) wurden untersucht. Es zeigte sich eine Zunahme des DA-Transporters in striatalen Synaptosomen und eine gesteigerte Aufnahme von DA (dosisabhängige, glockenförmige Verlaufskurve). Bei höheren Dosen wird ein zelltoxischer Effekt angenommen, der den Zellen keine Erhöhung der maximalen DA-Aufnahme ermöglicht (hierzu auch Kirby et al. (2001)). In Assays zur Neurotransmitter-Freisetzung zeigte sich, dass Heptachlor die Freisetzung von Dopamin aus Zellen anregt. Die Autoren diskutieren, dass eine vermehrte Ausprägung des DAT und eine erhöhte Aufnahme von DA der Kompensation der erhöhten Freisetzung dienen (Bloomquist et al., 2002). Die Anregung der Dopamin-Freisetzung im Neurotransmitter-Assay war auch für andere organische Chlorpestizide (Cyclodiene) zu beobachten (Kirby et al., 2002). Miller et al. (1999) zufolge könnten die vermehrte Expression des DAT und/oder die reduzierte Sequestrierung toxischer Stoffe (mittels vesikulärem Monoamin-Transporter (VMAT2)) bei Exposition mit Heptachlor zur Degeneration des nigrostriatalen dopaminergen Systems und damit zu Parkinson führen.

Studien zur längeren Exposition mit Chlorpestiziden (Dieldrin, Methoxychlor, Heptachlor) zeigen, dass eine solche Exposition unter anderem mit der Verringerung des DAT und der DA-Aufnahme oder dem Niedergang dopaminergener Neuronen einhergeht. Eine 30-tägige intraperitoneale Exposition von männlichen C57BL/6J-Mäusen mit Dieldrin alle 3 Tage führte zu erhöhtem zytosolischem Cysteinyl-Dopamin sowie Cysteinyl-DOPAC im Striatum, wahrscheinlich durch einen Übergang von Dopamin aus den Vesikeln ins Cytosol mit dortiger Oxidation. Zudem war das Gesamtglutathion reduziert und das Redox-Potential von Glutathion sowie die Protein-Carbonyl-Konzentration waren erhöht (alles Anzeichen von erhöhtem oxidativem Stress). Die Exposition ging mit einem Rückgang des DA-Transporters und der Dopamin-Aufnahme einher. Außerdem war die alpha-Synuclein-Konzentration erhöht. 3,4-Dihydroxy-Phenyllessigsäure (DOPAC, Metabolit von Dopamin) und Homovanillinsäure (HVA, Abbauprodukt von Dopamin) im Striatum nahmen mit der Exposition signifikant ab (nicht DA). Obwohl in dieser Studie kein Zugrundegehen von Neuronen in der Substantia nigra pars compacta und keine Abnahme der Tyrosin-Hydroxylase zu beobachten war, führte die Exposition zu oxidativem Stress und einer Reduktion von terminalen dopaminergen Markern im Striatum. Laut Aussage der Autoren kann dies bei längerer Exposition/Beobachtung oder höheren Dosen zum

Untergang von dopaminergen Neuronen führen (Hatcher et al., 2007). Eine ähnliche Untersuchung zu DDT fand keine deutlichen Veränderungen im Striatum, so dass die Autoren schlussfolgern, dass DDT eine niedrigere dopaminerge Toxizität aufweist als Dieldrin (Hatcher et al., 2008). Eine Studie zur täglichen 20-tägigen intraperitonealen Exposition von weiblichen CD-1-Mäusen mit Methoxychlor (ähnlich dem DDT) fand erhöhte Protein-Carbonyl-Konzentrationen in nicht-synaptischen Mitochondrien des Vorderhirns, was darauf hinweist, dass oxidative Modifikationen mitochondrialer Proteine zu mitochondrialer Dysfunktion führen (in einer früheren Studie zeigten sich mitochondriale Dysfunktion (Komplex-1) und oxidativer Stress durch Methoxychlor in isolierten Mitochondrien). Die Exposition führte zudem zu reduzierten striatalen Dopamin- und DOPAC-Konzentrationen bei gleichzeitig verringerten DAT- und VMAT2-Konzentrationen. Die Tyrosin-Hydroxylase (TH)-Konzentration war nicht verändert. Die Autoren schlussfolgern, dass Methoxychlor über mitochondriale Dysfunktion und oxidativen Stress zu dopaminergem Dysfunktion und somit zur Parkinsonpathogenese führt (Schuh et al., 2009). Wie Hong et al. (2014) berichten, führte eine intraperitoneale Injektion bei Mäusen (zweimal pro Woche für 8 Wochen) zum selektiven Untergang dopaminergem Neuronen in der Substantia nigra pars compacta.

Weitere Evidenz ist unter anderem bei Huang et al. (2022) erwähnt. Beispielsweise scheint die Anfälligkeit dopaminergem Neuronen für Schädigungen durch N-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP) in Folge einer frühen Dieldrin-Exposition zuzunehmen (Richardson et al. (2006) und Gezer et al. (2020), zitiert bei Huang et al. (2022)) – dies wurde auch für eine frühe Exposition mit Heptachlor gezeigt (Richardson et al., 2008).

2.2.3 (Tier-)experimentelle Studien zu Organophosphor-Pestiziden

Dichlorvos

Kaur et al. (2007) exponierten männliche Wistar-Ratten subkutan für insgesamt 12 Wochen. Daraufhin wurden Mitochondrien des Gehirns isoliert und untersucht. Die Autoren beobachteten mit der Intervention eine Zunahme der mitochondrialen Ca^{2+} -Aufnahme, eine Verminderung der Komplex I-, II- und IV-Aktivität, gesteigerte Lipidperoxidation sowie Oxidation von Protein und mitochondrialer DNA, vermindertes Glutathion und verminderte Mangan-Superoxid-Dismutase, Freigabe von Cytochrom c ins Cytosol, Caspase-3-Aktivierung und letztlich oligonucleosomale DNA-Fragmentierung als Hinweis für aktive Apoptose.

Binukumar et al. (2010) exponierten männliche Wistar-Ratten ebenfalls subkutan für 12 Wochen. Sie beobachteten u.a. einen Verlust dopaminergem Tyrosin-Hydroxylase (TH)-Neuro-

nen und Fasern in Substantia nigra und Striatum (bis zu 70%), verminderte Aktivität der Tyrosin-Hydroxylase (um ca. 50%) und Konzentration von Dopamin (DA) (um ca. 75%) und DA-Metaboliten in Substantia nigra und Striatum, α -Synuclein- und Ubiquitin-positive Einlagerungen in der Substantia nigra, reduzierte mitochondriale Komplex I- und IV-Aktivität in Substantia nigra und Striatum, erhöhte mitochondriale ROS-Level, verminderte Mangan-Superoxid-Dismutase-Aktivität, gesteigerte Lipidperoxidation und verringerte ATP-Produktion. Es traten merkbare Verschlechterungen des Bewegungsverhaltens (Rotarod-Test, Open-field-Test) sowie Katalepsie (Unvermögen, eine unübliche Körperstellung zu korrigieren) auf. Eine Verringerung von Neuronen im Cortex war nicht zu beobachten. Seltsamerweise ist diese Studie und sind weitere Studien der Gruppe um Binukumar/Gills in nur wenigen Reviews erwähnt (z.B. in Voorhees et al. (2016); Baltazar et al. (2014)) und mehrere Reviews erwecken insgesamt den Anschein oder treffen die Aussage, dass keine tierexperimentelle Evidenz zu Organophosphaten vorliegt (z.B. Caudle (2015); Sanchez-Santed et al. (2016); Moretto und Colosio (2013)).

Monocrotophos

Kashyap et al. (2010) führten Versuche mit Monocrotophos (MCP) an PC12-Zellen durch. Sie beobachteten die Induktion der mitochondrialen Caspase-Apoptosekaskade. Zu beobachten waren eine Zunahme an reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS, reactive oxygen species), Lipidperoxid, des GSSG:GSH-Verhältnisses, der Protein-Konzentration und der mRNA-Expression von Caspase-3, Caspase-9, Bax, p53, P(21), des Puma-Proteins und von Cytochrom c, während die Konzentration an Bcl(2), Bcl(w) und Mcl1 erniedrigt war.

Ali und Rajini (2016) exponierten männliche Schweizer Albino-Mäuse für 7 Tage oral mit 0,3 mg oder 0,6 mg Monocrotophos je Kilogramm Körpergewicht. Bei den exponierten Tieren war Dopamin (DA) im Striatum deutlich verringert. Exponierte Mäuse hatten eine auffällige Histopathologie (Schrumpfung von Neuronen, leerer Raum um Neuronen herum und vereinzelt apoptotische Zellreste). Die immunohistochemische Färbung von Tyrosin-Hydroxylase (TH) war bei exponierten Tieren verglichen mit Kontrolltieren reduziert (29% bei Dosis 0,3 und 50% bei Dosis 0,6) – ein Hinweis auf den Niedergang dopaminergener Neuronen. Die exponierten Tiere zeigten 7 Tage nach Exposition eine um 39 bis 44% verminderte Acetylcholinesterase-Aktivität (dies hat eventuell mit der oralen Gabe zu tun). Exponierte Tiere zeigten eine nicht signifikante Zunahme oxidativer Sauerstoffverbindungen (ROS) um 29% bei Dosis 0,3 und 50% bei Dosis 0,6. Es war jeweils eine signifikante Zunahme peroxidierter Lipide zu beobachten. Das GSH:GSSG-Verhältnis war um 40 bis 45% verringert.

Chlorpyrifos

Kou et al. (2006) exponierten männliche C57BL/6-Mäuse mit 75 mg Chlorpyrifos je Kilogramm Körpergewicht dreimal in 2 Wochen. 1 Tag oder 28 Tage nach Ende der Exposition war keine Veränderung im Dopamin-Transporter und der Tyrosin-Hydroxylase festzustellen. Im Gegensatz dazu führte eine einmalige N-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP)-Exposition zur Verringerung beider Marker. Die zusätzliche Exposition mit Chlorpyrifos allein verstärkte dies nicht, wohingegen die zusätzliche Exposition mit Chlorpyrifos und Permethrin (200 mg je Kilogramm Körpergewicht, dreimal in 2 Wochen) einen verstärkenden Effekt hatte. Möglicherweise ist die Expositionsdauer von 2 Wochen für einen deutlichen Effekt von Chlorpyrifos zu kurz. Dodd und Klein (2009) führten einen ähnlichen Versuch durch. Auch sie fanden keine Effekte von Chlorpyrifos (oder Permethrin) allein auf die Tyrosin-Hydroxylase sowie GFAP (glial fibrillary acidic protein). Es fand wiederum keine Potenzierung des Effekts einer MPTP-Exposition durch Chlorpyrifos statt. Auch die Kombination von Chlorpyrifos und Permethrin hatte in dieser Studie keinen potenzierenden Effekt.

Zhang et al. (2015) untersuchten die Effekte einer neonatalen Exposition von Ratten. Dabei wurde neugeborenen Ratten vom 11. bis zum 14. Tag nach der Geburt subkutan Chlorpyrifos verabreicht und die Effekte in der Substantia nigra wurden zu den Zeitpunkten 12, 24 und 72 Stunden sowie 16 und 46 Tage nach Exposition erfasst. Bei exponierten Ratten waren zum Zeitpunkt 16 und 46 Tage die Zahl dopaminerger Neuronen verringert und die Expression von Mikroglia und Astrozyten in der Substantia nigra deutlich erhöht. Zu beobachten war eine deutlich erhöhte Aktivität der NF- κ B p. 65- und p. 38 MAPK-Entzündungssignalwege.

Su und Niu (2015) analysierten Chlorpyrifos (CPF, 3 mg je Kilogramm Körpergewicht), Paraquat (PQ, 10 mg je Kilogramm Körpergewicht) und Maneb (Mb, 30 mg je Kilogramm Körpergewicht) isoliert oder in Kombination (8 intraperitoneale Injektionen in 4 Wochen) bezüglich ihres Effekts auf die Ablagerung von alpha-Synuclein im Striatum von Mäusen. Sowohl PQ, PQ+Mb und PQ+CPF führten zur Abnahme der TH-Immunreaktivität im Striatum, wobei Mb den Effekt von PQ nicht verstärkte und PQ+CPF einen stärkeren Effekt hatte als PQ und einen signifikant stärkeren Effekt als PQ+Mb. PQ+CPF führte zu deutlich mehr Ablagerungen von alpha-Synuclein als PQ allein (PQ+Mb hatte insgesamt keinen signifikanten Effekt verglichen mit der Kontrollgruppe). Der Autophagie-Inhibitor mTOR war bei PQ- und PQ+Mb-Behandlung signifikant erhöht und bei PQ+CPF-Behandlung noch deutlich stärker. Bei allen Behandlungen war der autophagische Ablauf gestört, der wichtig ist, um abgelagertes alpha-Synuclein zu beseitigen.

2.2.4 (Tier-)experimentelle Studien zu Pyrethroiden

Neben Permethrin wurden in experimentellen Studien insbesondere auch Deltamethrin, Cypermethrin und Fenprothrin untersucht (Jiao et al., 2020; Mohammadi et al., 2019; Yu et al., 2020), wobei die unterschiedlichen Einzelsubstanzen gleichermaßen für Parkinson typische pathologische Auffälligkeiten hervorrufen können. Scheinbar spielt dabei der Pyrethroid-Metabolit 3-Phenoxybenzoesäure eine bedeutende Rolle (Wan et al., 2022). Es wird im Folgenden beispielhaft auf die Ergebnisse der Studien zu Permethrin eingegangen.

Die italienische Forschergruppe um Gabbianelli exponierte männliche Ratten postnatal von Tag 6 bis Tag 21 mittels oraler Gabe von 34 mg Permethrin je Kilogramm Körpergewicht. Zum Testzeitpunkt 60 Tage (im Jugendalter) wiesen die Tiere eine verringerte Konzentration an Dopamin im Striatum auf, eine reduzierte Immunreaktivität für Tyrosin-Hydroxylase (TH) bzw. eine reduzierte Anzahl TH-positiver Neuronen in der Substantia nigra. Zum Zeitpunkt 50 Tage wiesen exponierte Tiere kognitive Einschränkungen auf. Zum Zeitpunkt 150 Tage (im Erwachsenenalter) waren Bewegungsstörungen zu beobachten. Mit L-Dopa-Gabe ab 10 mg je Kilogramm Körpergewicht konnte die durch Beam Walking Task getestete posturale Instabilität vollständig behoben werden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass diesem Tiermodell ein sich progressiv entwickelnder neurodegenerativer Prozess wie bei der Parkinsonerkrankung zugrunde liegt (Nasuti et al., 2017).

Die soeben beschriebene Permethrin-Exposition von Ratten ging im Alter von 300 Tagen und damit langfristig mit einer Verminderung des Nuclear Receptor Related Protein-1 (Nurr1) einher (Carloni et al., 2012). Dieser Transkriptionsfaktor spielt eine bedeutende Rolle bei der Ausprägung des dopaminergen Phänotyps und der Aufrechterhaltung der zellulären Integrität und ist einer der prägnanten Faktoren, wenn nicht Mitursache, der Entwicklung von Morbus Parkinson (Decressac et al., 2013). Beispielsweise reguliert Nurr1 die Tyrosin-Hydroxylase, den vesikulären Monoamintransporter 2 und den Dopamin-Transporter (Fedeli et al., 2017; Nasuti et al., 2007). Allerdings war Nurr1 bei 500 Tage alten Ratten zwar auf mRNA-Ebene verringert, aber auf Protein-Ebene erhöht. Die Autoren diskutieren dies mit möglichen Anpassungsmechanismen. Im Alter von 500 Tagen wiesen die exponierten Ratten deutlich niedrigere Dopamin-Konzentrationen im Striatum auf als Kontrolltiere und das Verhältnis 3,4-Dihydroxy-Phenyllessigsäure (DOPAC)/Dopamin (DA) sowie Homovanillinsäure (HVA)/DA bei exponierten Tieren war deutlich höher als bei den Kontrollen (Carloni et al., 2013).

Kurzfristig scheint Permethrin Nurr1 jedoch hoch zu regulieren¹. Eine vorübergehende Hochregulierung steht im Einklang mit der vermehrten Expression des DA-Transporters, des vermehrten DA-Umsatzes, der Abnahme von DA und der Zunahme von Homovanillinsäure (HVA) im Striatum 35 Tage postnatal nach Permethrin- oder Cypermethrin-Exposition (Nasuti et al., 2007). Da ein gesteigerter DA-Umsatz zu oxidativem Stress führt, schlussfolgern die Autoren, dass die beobachteten Vorgänge langfristig zur Degeneration dopaminergener Neuronen beitragen können. Tatsächlich beobachteten sie striatale Proteinoxidation durch Permethrin und Cypermethrin (Nasuti et al., 2007) und oxidative DNA-Schädigung durch Permethrin (hier 60-tägige Exposition von 5 Wochen alten Wistar Ratten) (Falcioni et al., 2010). Bei erwachsenen Tieren nach postnataler Permethrin-Exposition waren im Striatum erhöhte Konzentrationen an Lipid-Hydro-Peroxiden (LOOHs) – Metaboliten der Lipidperoxidation (Girotti, 1998) – zu beobachten (Carloni et al., 2012). Eine erhöhte Expression des Dopamin-Transporters (DAT) sowie eine erhöhte Aufnahme von Dopamin in striatale Synaptosomen wurde auch bei kurzfristiger Exposition (dreimal in 2 Wochen) mit Permethrin oder Deltamethrin beobachtet (Bloomquist et al., 2002; Elwan et al., 2006; Gillette & Bloomquist, 2003; Karen et al., 2001).

Tayebati et al. (2009) exponierten Ratten täglich dermal mit 30 mg Permethrin je Kilogramm Körpergewicht für 4 Wochen. Neben verschiedenen Untersuchungen im Cortex und Hippocampus erfolgte auch die Analyse von Dopamin (DA) und DA-Transporter (DAT) im Striatum. Im Hippocampus und Striatum nahmen DA und DAT signifikant ab. Die Autoren schlussfolgern, dass die Sensitivität des dopaminergen Systems einen Hinweis auf Permethrin als möglichen kausalen Faktor für Parkinson liefert.

Kou und Bloomquist (2007) exponierten 2 Monate alte Mäuse einmal pro Woche für 6 Monate mit 0,8 und 1,5 mg Permethrin je Kilogramm Körpergewicht und 5 Monate alte C57BL/6 Mäusen einmal die Woche für 3 Monate mit 1,5 mg Permethrin je Kilogramm Körpergewicht. Untersucht wurden die Ausprägung des Dopamin-Transporters (DAT) und der Tyrosin-Hydroxylase (TH) im Striatum und die Ausprägung von alpha-Synuclein. Die 3-monatige Exposition hatte keinen verringenden Einfluss auf DAT, TH oder alpha-Synuclein. Nach 6-monatiger Exposition zeigte sich eine sogar gesteigerte TH-Expression um 17%. Die Expression des vesikulären Monoamin-Transporters (VMAT) nahm bei 6-monatiger Exposition (0,8 mg je Kilogramm Körpergewicht) ab, allerdings statistisch nicht signifikant. Fazit der Studie: Eine langfristige niedrigdosierte Permethrin-Exposition führt nicht zu ausgeprägter Neurotoxizität im

¹ Persönliche Mitteilung der Letztautorin der Veröffentlichung, Prof. Rosita Gabbianelli, Associate Professor of Biochemistry, Universität von Camerino, 1. Juli 2018.

Striatum. Möglicherweise war die verwendete Exposition zu niedrig, um neurodegenerative Effekte auszulösen.

Kou et al. (2006) untersuchten eine Permethrin-Exposition von 200 mg je Kilogramm Körpergewicht dreimal innerhalb von 2 Wochen. Die Exposition hatte weder einen Tag noch 28 Tage nach Exposition Einfluss auf die Expression von TH und DAT. Wahrscheinlich spielt hier der kurze Zeitraum der Exposition eine Rolle für ausbleibende Effekte.

2.3 Herbizide

Zur Funktionsgruppe der Herbizide gehören u.a. die Substanzen bzw. Substanzgruppen:

- Paraquat (u.a. Bipyridine oder quartäre Ammoniumverbindungen),
- Imidazoline
- Glyphosat (organische Verbindungen der Phosphonsäure)
- Glufosinat (organische Verbindungen der Phosphinsäure)
- Sulfonylharnstoffe
- Carbamate
- Dithiocarbamate (allerdings meistens als Fungizide eingesetzt)
- Triazine (z.B. Atrazin).

2.3.1 (Tier-)experimentelle Studien zu Paraquat

Sechs Wochen, 5 Monate und 18 Monate alte C57BL/6 -Mäuse bekamen dreimal wöchentlich (subchronisch) Paraquat (PQ) (10 mg je Kilogramm Körpergewicht) intraperitoneal injiziert. Der Verlust dopaminergener Neuronen in der Substantia nigra pars compacta betrug bei den jüngeren Mäusen jeweils 25%, bei den alten Mäusen 33% (p-Wert für Unterschied <0.05) (McCormack et al., 2002). Diese Studie war die erste, in der die Stereologie-Technik angewandt wurde, um Schäden in der Substantia nigra zu untersuchen. Auch andere Studien ermittelten einen signifikanten neuronalen Verlust bei Mäusen oder Ratten (Choi et al., 2006; Fernagut et al., 2007; Ossowska et al., 2005; Peng et al., 2004; Peng et al., 2007; Ren et al., 2009; Somayajulu-Nitu et al., 2009). Daher ist es unstrittig, dass PQ in der Lage ist, nigrale Neuronen zu zerstören.

Auf die Zerstörung der Neuronen in der Substantia nigra pars compacta folgte in der soeben beschriebenen Studie von McCormack et al. (2002) allerdings keine signifikante Abnahme von Dopamin im Striatum, möglicherweise durch gesteigerte Aktivität der Tyrosin-Hydroxylase. In einer anderen Studie von Kuter et al. (2007) erfolgte bei Ratten eine PQ-Exposition 5 Tage lang mit anfänglicher Abnahme und darauffolgender Zunahme von Dopamin, was ebenso auf eine Kompensation durch überlebende Neuronen zu erklären ist. Bei Ossowska et al. (2005)

erfolgte bei Ratten die PQ-Gabe über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen: diese Dauer ging mit einer deutlichen Dopaminabnahme einher. Die Ausprägung der Schäden durch PQ ist damit offensichtlich von der Dauer/Intensität der Exposition abhängig.

In der Studie von McCormack et al. (2002) waren ältere Tiere etwas mehr betroffen als jüngere Tiere, was darauf hindeutet, dass mit steigendem Alter die Anfälligkeit bei PQ-Exposition ansteigt. In dieser Studie waren neben den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra pars compacta andere GABAerge Zellen in der Substantia nigra pars reticulata und Neuronen im Hippocampus (Nachweis mittels Nissl-Färbung) nicht betroffen, d.h. die Schäden durch PQ scheinen spezifisch für dopaminerge Neuronen der Substantia nigra pars compacta zu sein. McCormack et al. (2005) stellten fest, dass der durch PQ hervorgerufene Verlust dopaminergener Neuronen mit vermehrtem oxidativen Stress einhergeht. Beispielsweise trat der neuronale Verlust bei Mäusen, denen PQ injiziert wurde, in Zusammenhang mit der Zunahme des Lipidperoxidationsmarkers 4-Hydroxy-Nonenal auf. Manning-Bog et al. (2002) ermittelten zudem eine Hochregulierung und verstärkte Aggregation von alpha-Synuclein nach PQ-Exposition, wobei diese Ablagerungen charakteristisch für die Parkinsonerkrankung sind.

Es existieren verschiedene Reviews, aus denen weitere Informationen zur PQ-Toxizität in Bezug auf das nigrostriatale System entnommen werden können (bspw. See et al. (2022) oder Huang et al. (2022)).

2.3.2 (Tier-)experimentelle Studien zu Atrazin

Befunde zur kurzfristigen Exposition:

Coban und Filipov (2007) exponierten männliche jugendliche C57BL/6-Mäuse oral kurzfristig mit täglichen Dosen von 5 bis 250 mg Atrazin je Kilogramm Körpergewicht über einen Zeitraum von 14 Tagen. Dabei nahmen Dopamin und Dopamin-Metaboliten dosisabhängig bis 1 Woche nach der Exposition ab. Zudem führte die Exposition zeit- und dosisabhängig zur Reduktion von Tyrosin-Hydroxylase (TH)-positiven Neuronen in der Substantia nigra sowie im ventral-tegmentalen Bereich. Die Effekte waren 7 Wochen nach der Exposition am deutlichsten. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Atrazinexposition bei jugendlichen Mäusen vorübergehende, reversible neurochemische Veränderungen hervorruft, wohingegen der Verlust von TH-positiven Neuronen persistent zu sein scheint. Dieser scheint auf dopaminerge Neuronen der Basalganglien beschränkt, jedoch nicht ausschließlich auf die Substantia nigra.

Rodriguez et al. (2013) exponierten erwachsene Sprague-Dawley-Ratten sechsmal innerhalb von 2 Wochen mit 100 mg Atrazin je Kilogramm Körpergewicht. Durch die Exposition gingen Monoamin-Level im Striatum und die körperliche Aktivität der Tiere kurzfristig zurück – dies

normalisierte sich jedoch wieder. Die TH-Protein-Konzentration im Striatum, die Genexpression antioxidativer Enzyme oder die Genexpression des Dopaminrezeptors D1 oder D2 im Striatum waren durch diese kurzfristige Exposition nicht betroffen.

D'Amico et al. (2022) untersuchten den Effekt von endokrinen Disruptoren (darunter Atrazin) auf Entzündung und oxidativen Stress bei Mäusen nach einer vorhergehenden N-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP)-Exposition (intraperitoneale Injektionen bis hin zu einer Gesamtexposition von 80 mg je Kilogramm Körpergewicht). Die Mäuse wurden 7 Tage lang oral mit endokrinen Disruptoren exponiert, beginnend 24 Stunden nach erster MPTP-Verabreichung. Die endokrinen Disruptoren verstärkten die durch MPTP induzierte Abnahme der Tyrosin-Hydroxylase und des Dopamintransporters und die Aggregation von Alpha-Synuclein (Schlüsselmerkmal bei Parkinson). Die Effekte waren am stärksten für Atrazin. Die Autoren schlussfolgern, dass endokrine Disruptoren eine Rolle bei der Entstehung von Parkinson spielen können.

Befunde zur längerfristigen Exposition:

Bardullas et al. (2011) exponierten Ratten mit 10 mg Atrazin je Kilogramm Körpergewicht täglich für 1 Jahr. Während Dopamin im Striatum abnahm, waren Nucleus accumbens, Hypothalamus und Hirnrinde nicht betroffen. Auch kam es zu Bewegungseinschränkungen der Tiere. In der Studie fand keine Untersuchung der Tyrosin-Hydroxylase (TH) oder von TH-positiven Neuronen statt, so dass unklar ist, ob dopaminerge Neuronen zugrunde gingen.

Bardullas et al. (2013) exponierten Ratten täglich für ein Jahr entweder mit Atrazin (10 mg je Kilogramm Körpergewicht), anorganischem Arsen (0,5 oder 50 mg je Liter Trinkwasser) oder einer kombinierten Gabe von Atrazin und Arsen. Der striatale Dopamingehalt war nach Atrazin-Gabe und kombinierter Gabe von Atrazin und Arsen signifikant reduziert. Die Anzahl mesencephaler TH-positiver Neuronen war für Atrazin und die kombinierte Gabe von Atrazin und Arsen reduziert. Laut den Autoren weisen die Ergebnisse darauf hin, dass Atrazin einen Effekt auf dopaminerge Neuronen hat und dass eine kombinierte Exposition mit Arsen den Effekt nicht verstärkt.

Li et al. (2020) exponierten 6 Wochen alte männliche Sprague-Dawley-Ratten oral mit 50 mg Atrazin je Kilogramm Körpergewicht an 45 aufeinanderfolgenden Tagen. Die histopathologische Untersuchung zeigte eine neuronale Schädigung im Striatum. Zudem induzierte Atrazin oxidativen Stress und Entzündungsvorgänge in der Substantia nigra. Atrazin verstärkte die Expression des pro-apoptischen Faktors Bax und reduzierte die Expression der Tyrosin-Hydroxylase, welche wichtig für die Bildung von Dopamin ist, sowie den anti-apoptischen Faktor Bcl-2 in der Substantia nigra und im Striatum. Darüber hinaus inhibierte Atrazin die

Autophagie in der Substantia nigra. Die Autoren schlussfolgern, dass Atrazin zur Degeneration dopaminergener Neuronen führt.

3 Epidemiologie

Ebenso wie bei der Darstellung der (tier-)experimentellen Befunde in den Abschnitten 2.1 bis 2.3 werden auch die epidemiologischen Befunde jeweils den drei häufigsten Funktionsgruppen zugeordnet dargestellt, d.h. Fungiziden, Insektiziden und Herbiziden (Abschnitte 3.1 bis 3.3). Anschließend erfolgt die Darstellung epidemiologischer Befunde aus Studien, in denen – teilweise zusätzlich zu detaillierten Auswertungen – auch Pestizide ohne weitere Differenzierung (Abschnitt 3.4) oder mögliche Effekte einer beruflichen Exposition in spezifischen Bereichen der Landwirtschaft (Abschnitt 3.5) betrachtet wurden; zusammenfassend werden die epidemiologischen Erkenntnisse aus wesentlichen systematischen Literatur-Reviews dargestellt (Abschnitt 3.6).

Zur Fragestellung der Assoziation von Parkinson-Syndrom und Pestizidexposition liegt eine Vielzahl epidemiologischer Studien vor. In diesen wurde sowohl die Erkrankung selbst unterschiedlich definiert als auch insbesondere die Exposition unterschiedlich erfasst bzw. für die Analysen verschieden operationalisiert. Im Rahmen dieses Abschnitts der wissenschaftlichen Empfehlung erfolgt eine Fokussierung auf Studien, die den Zusammenhang zwischen einer *Pestizidexposition durch eigene Anwendung* und Parkinson mittels *kumulativer Expositionsvariablen* in Bezug auf die Funktionsgruppen der Fungizide (Abschnitt 3.1), Insektizide (Abschnitt 3.2) und Herbizide (Abschnitt 3.3) sowie in Bezug auf Pestizide ohne Differenzierung (Abschnitt 3.4) untersuchten (an dieser Stelle ohne Berücksichtigung der methodischen Qualität der Studien). Die kumulative Expositionsvariable geht dabei über die Aufsummierung exponierter Jahre (sog. Anwendungsjahre) hinaus, d.h. es wurde auch die Intensität/Häufigkeit der Anwendung berücksichtigt. Die vorliegende Studienauswahl lässt dabei unberücksichtigt, ob eine Anwendung beruflich (in der Mehrzahl der angegebenen Studien), privat oder kombiniert erfolgte. Weitere Studien sind hier nicht darstellt.

Zu beachten ist generell, dass Funktionsgruppen (d.h. der Gebrauch von Fungiziden, Insektiziden, Herbiziden), Substanzgruppen und Substanzen mehr oder weniger stark untereinander korreliert sein können, was eine Identifizierung der ursächlich jeweils bedeutsamen Funktionsgruppen, Substanzgruppen und Substanzen erschweren kann.

Es liegen auch Studien zu Einzelsubstanzen vor. In diesen wurden teilweise viele Analysen gleichzeitig durchgeführt, die explorativ angelegten Analysen aber häufig nicht für das Durchführen multipler statistischer Tests kontrolliert. Außerdem waren in diesen Studien oftmals nur wenige Personen mit speziellen Einzelsubstanzen exponiert, was eine Risikoabschätzung in Bezug auf Einzelsubstanzen ebenfalls erschwert, da die Risikoschätzer sehr instabil sind. Während die Darstellung der Studienergebnisse auf der Ebene von Funktionsgruppen und

Pestiziden ohne Differenzierung vollumfänglich erfolgt, werden auf Ebene von Substanzgruppen und Einzelsubstanzen nur Ergebnisse erwähnt, für die sich in den Studien ein statistisch signifikant erhöhtes oder erniedrigtes Risiko für Parkinson ergab (d.h. $p < 0.05$ oder 95% Konfidenzintervall > 1 bzw. < 1 ohne Berücksichtigung eines Korrekturfaktors für multiples Testen) oder wenn Risikoschätzer besonders eindrücklich erhöht oder reduziert waren (\geq Faktor 2 bzw. \leq Faktor 0,5), wenn auch nicht statistisch signifikant. Darüber hinaus wurden in den Studien die Analysen in Bezug auf die Einzelsubstanzen nicht immer auf der Grundlage eines auch die Intensität berücksichtigenden kumulativen Dosismaßes durchgeführt, sondern teilweise lediglich dichotomisiert oder ausgehend von den exponierten Jahren. Substanzgruppen und Einzelsubstanzen werden nur berichtet, wenn aus der in Abschnitt 2 dargestellten Literatur zu (tier-)experimentellen Studien Hinweise für eine Schädigung dopaminerger Neuronen vorliegt, d.h. Dithiocarbamate, Benzimidazole (Fungizide), Rotenon, organische Chlorpestizide, Organophosphate, Pyrethroide (Insektizide) sowie Paraquat und ggfls. andere quartäre Ammoniumverbindungen und Triazine wie Atrazin (Herbizide) (Abschnitte 2.1 bis 2.3).

3.1 Fungizide

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der epidemiologischen Studien zu Fungiziden dargestellt. Aus dieser Zusammenstellung wird der Zusammenhang zwischen einer beruflichen Exposition gegenüber der Funktionsgruppe Fungizide bzw. einzelnen Substanzen oder Substanzgruppen aus dieser Funktionsgruppe und der Entstehung einer Parkinson-Erkrankung deutlich.

Ausgehend von den epidemiologischen Studien und gestützt auf (tier-)experimentellen Untersuchungen (Abschnitt 2.1) besteht eine generelle Eignung für Fungizide, insbesondere Dithiocarbamate und Benzimidazole, z.B. Benomyl, eine Parkinson-Erkrankung zu verursachen.

Tabelle 1: Befunde zur Dosis-Wirkungs-Beziehung einer beruflichen Exposition gegenüber der Funktionsgruppe Fungizide oder gegenüber spezifischen Substanzen

Studie	Veröffentlichung	Funktionsgruppe Fungizide	Substanz oder Substanzgruppe ¹
Krankenhausbezogene Fall-Kontroll-Studie, Niederlande (Datenerhebung im Jahr 2010-2012, Diagnosen von 2006-2011)	kumulative berufliche Exposition [ALOHA+-JEM; Expositions-Algorithmus; angebaute Pflanzen je Arbeitsplatz (max. 3) in Kombination mit Crop Exposure Matrix (CEM)], van der Mark et al. (2014a)	Fungizide, 26-168 vs. 0 JEM-Jahre: OR = 1,12 (95% KI 0,65-1,93) [OR = 1,24 (95% KI 0,69-2,23) nach Adjustierung für Endotoxin]; ähnliche Ergebnisse für Exposition, die mit Expositions-Algorithmus abgeleitet wurde	Benomyl (aus der Substanzgruppe Benzimidazol-Fungizide), hoch exponiert ($>$ Median kumulative Exposition) vs. nicht exponiert: OR = 2,23 (95% KI 1,01-4,82) (basierend auf CEM)

<p>Fall-Kontroll-Studie in der französischen landwirtschaftlichen Krankenversicherung</p> <p>(Datenerhebung im Jahr 2006/2007, Diagnose max. 15 Jahre alt)</p>	<p>berufliche Pestizidexposition, Analyse beschränkt auf männliche Landwirte mit Pestizidexposition, Moisan et al. (2015)</p>	<p>Fungizide, Expositionsdauer >39 vs. <21 Jahre (4. vs. 1. Quartil): OR = 2,28 (95% KI 1,16-4,50), p-trend=0,025</p>	
		<p>Fungizide, kumulative Anwendungen >412 vs. <35 (4. vs. 1. Quartil): OR = 2,90 (95% KI 1,22-6,89), p-trend=0,06</p>	
		<p>Fungizide, Anwendungen/Jahr >11,06 vs. <1,5 (4. vs. 1. Quartil): OR = 2,27 (95% KI 0,95-5,44), p-trend=0,17</p>	
<p>Fall-Kontroll-Studie in der französischen landwirtschaftlichen Krankenversicherung</p> <p>(Datenerhebung im Jahr 1998-2000)</p>	<p>berufliche Exposition mit Pestizid-funktionsgruppen, Elbaz et al. (2009)</p>	<p>Fungizide (Männer), beruflich exponiert vs. nicht exponiert: OR = 1,5 (95% KI 0,8-3,0); bei Diagnose >65: OR = 2,7 (95% KI 0,8-8,6); bei Diagnose >65 + Expositionsdauer ≥Median: OR = 4,8 (95% KI 1,2-19,3); bei Diagnose <65 keine Assoziationen</p> <p>Fungizide (Frauen), beruflich exponiert vs. nicht exponiert: OR = 3,5 (95% KI 1,2-10,3); keine Dosis-Risiko-Analysen durchgeführt</p>	<p>Dithiocarbamat-Fungizide (Männer), beruflich exponiert vs. nicht exponiert: OR = 2,1 (95% KI 1,0-4,3) basierend auf vollständig vorliegenden Daten [OR = 1,6 (95% KI 0,9-2,9) nach multipler Imputation fehlender Daten]; bei Diagnose >65: OR = 2,5 (95% KI 0,8-7,8) basierend auf vollständigen Daten [OR = 2,2 (95% KI 0,8-5,7) nach multipler Imputation]; bei Diagnose >65 und Expositionsdauer ≥Median: OR = 3,2 (95% KI 0,7-14,8) [OR = 1,9 (95% KI 0,5-7,3) nach multipler Imputation]</p>
<p>Populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie in Zentralkalifornien</p> <p>(Datenerhebung im Jahr 2001-2007; Parkinsondiagnosen max. 3 Jahre alt)</p>	<p>Berufliche Verwendung von Pestiziden basierend auf ausführlicher Selbstan-gabe (speziell Organophosphate, Organochloride und Carbamate), Narayan et al. (2017)</p>	<p>Fungizide, jemals beruflich exponiert vs. beruflich nicht pestizidexponiert: OR = 1,89 (95% KI 1,12-3,19); >10 Jahre vs. 0 Jahre exponiert: OR = 1,82 (95% KI 0,83-3,97) [1,46 (95% KI 0,66-3,23) bei Adjustierung für andere Expositionswege]; bei Vergleich mit generell niedriger Pestizidexposition (z.B. auch über Umwelt) geht jemals berufliche Exposition mit OR = 3,11 (95% KI 1,65-5,88) einher</p>	
<p>Fall-Kontroll-Studie (Farming and Movement Evaluation, FAME) basierend auf der Studienpopulation der prospektiven Agricultural Health Study</p>	<p>berufliche Exposition mit spezifischen Pestiziden, v.a. mit oxidativen Stressoren und Inhibitoren des mitochondrialen Komplex I, Tanner et al. (2011)²</p>		<p>Carbendazim (aus der Substanz-gruppe Benzimidazol-Fungizide), jemals vs. niemals exponiert: OR = 2,2 (95% KI 0,19-25) (1 exponierter Fall / 2 exponierte Kontrollen)</p>

(AHS) (Datenerhebung im Jahr 2002-2008 unter Einschluss inzidenter Parkinsonfälle zum 5-Jahres-Follow-up der AHS, Rekrutierung im Jahr 1993-1997)			
			Ferbam (aus der Substanzgruppe Dithiocarbamat-Fungizide) (Männer) , kumulative Exposition >0 bis ≤14 vs. 0 Tage (Median): OR = 0,6 (95% KI 0,13-2,7) (2 exponierte Fälle / 14 exponierte Kontrollen), >14 vs. 0 Tage: OR = 2,3 (95% KI 0,87-6,3) (7 exponierte Fälle / 13 exponierte Kontrollen)

OR = Odds Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; JEM = Job Exposure Matrix

¹ Bei den Einzelsubstanzen werden nur statistisch signifikante Ergebnisse oder Ergebnisse mit eindrücklichen Risikoschätzern dargestellt, auch wenn diese statistisch nicht signifikant waren.

² In der Veröffentlichung von Tanner et al. (2011) erfolgte eine Analyse hinsichtlich der beruflichen Exposition mit Pestiziden, die als oxidative Stressoren und Inhibitoren des mitochondrialen Komplex I wirken. Hierbei ergaben sich folgende Risikoschätzer: jemals vs. niemals exponiert mit einem als oxidativer Stressor wirkenden Pestizid: OR = 2,0 (95% KI 1,2-3,6) sowie jemals vs. niemals exponiert mit einem Pestizid, das inhibierend auf den mitochondrialen Komplex I wirkt: OR = 1,7 (95% KI 1,0-2,8).

3.2 Insektizide

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der epidemiologischen Studien zu Insektiziden dargestellt. Aus dieser Zusammenstellung wird der Zusammenhang zwischen einer beruflichen Exposition gegenüber der Funktionsgruppe Insektizide bzw. einzelnen Substanzen oder Substanzgruppen aus dieser Funktionsgruppe und der Entstehung einer Parkinson-Erkrankung deutlich.

Ausgehend von den epidemiologischen Studien und gestützt auf (tier-)experimentellen Untersuchungen (Abschnitt 2.2) besteht eine generelle Eignung für Insektizide, eine Parkinson-Krankheit zu verursachen. Dies gilt insbesondere für die Substanz Rotenon, für Organochlor-, Organophosphor- und Pyrethroid-Pestizide.

Tabelle 2: Befunde zur Dosis-Wirkungs-Beziehung einer beruflichen Exposition gegenüber der Funktionsgruppe Insektizide oder gegenüber spezifischen Substanzen

Studie	Veröffentlichung	Funktionsgruppe Insektizide	Substanz oder Substanzgruppe ¹
Krankenhausbezogene Fall-Kontroll-Studie, Niederlande (Datenerhebung im	kumulative berufliche Exposition [ALPHA+JEM; Expositions-Algorithmus; angebaute Pflanzen je Arbeits-	Insektizide , 37-216 JEM-Jahre vs. nie: OR = 1,46 (95% KI 0,84-2,53) [OR = 1,79 (95% KI 0,95-3,37) bei Adjustierung für Endotoxin]; ähnliches Ergebnis für Exposition, die	

Jahr 2010-2012, Diagnosen von 2006-2011)	platz (max. 3) in Kombination mit Crop Exposure Matrix (CEM)], van der Mark et al. (2014a)	mit Expositions-Algorithmus abgeleitet wurde	
Fall-Kontroll-Studie in der französischen landwirtschaftlichen Krankenversicherung (Datenerhebung im Jahr 1998-2000, Diagnose max. 15 Jahre alt)	berufliche Pestizidexposition, Analyse beschränkt auf männliche Landwirte mit Pestizidexposition, Moisan et al. (2015)	Insektizide , kumulative Anwendungen >92 vs. <36 (4. vs. 1. Quartil): OR = 1,88 (95% KI 0,98-3,61), p-trend = 0,075	
		Insektizide , Anwendungen/Jahr >3,02 vs. <1,04 (4. vs. 1. Quartil): OR = 2,04 (95% KI 1,03-4,05), p-trend = 0,043	
		Insektizide , Dauer in Jahren >38 vs. <25: OR = 1,02 (95% KI 0,56-1,85), p-trend = 0,94	
Fall-Kontroll-Studie in der französischen landwirtschaftlichen Krankenversicherung (Datenerhebung im Jahr 2006/2007)	berufliche Exposition mit Pestizidfunktionsgruppen, Elbaz et al. (2009)	Insektizide (Männer) , beruflich exponiert vs. nicht exponiert.: OR = 2,2 (95% KI 1,1-4,3); bei Diagnose >65: OR = 4,9 (95% KI 1,4-17,3); bei Diagnose >65 + Expositionsdauer ≥Median: OR = 5,4 (95% KI 1,5-20,0); bei Diagnose <65 keine Assoziationen Insektizide (Frauen) , beruflich exponiert vs. nicht exponiert: OR = 1,4 (95% KI 0,5-3,8); keine Analyse der Dosis-Risiko-Beziehung	Organophosphor-Insektizide (Männer) , beruflich exponiert vs. nicht exponiert: OR = 1,8 (95% KI 0,9-3,7) basierend auf vollständig vorliegenden Daten [OR = 1,3 (95% KI 0,7-2,3) nach multipler Imputation fehlender Daten]; bei Diagnose >65: OR = 2,9 (95% KI 0,9-9,1) basierend auf vollständigen Daten [OR = 1,6 (95% KI 0,7-3,7) nach multipler Imputation]; bei Diagnose >65 und Expositionsdauer ≥Median: OR = 2,4 (95% KI 0,6-9,1) bei vollständigen Daten [OR = 1,7 (95% KI 0,7-4,1) nach multipler Imputation]
			Organochlorid-Insektizide (Männer) , beruflich exponiert vs. nicht exponiert: OR = 2,4 (95% KI 1,2-5,0) basierend auf vollständig vorliegenden Daten [OR = 1,9 (95% KI 1,1-3,5) nach multipler Imputation fehlender Daten]; bei Diagnose >65: OR = 4,2 (95% KI 1,5-11,9) basierend auf vollständigen Daten [OR = 3,0 (95% KI 1,2-7,9) nach multipler Imputation]; bei Diagnose >65 und Expositionsdauer ≥Median: OR = 5,0 (95% KI 1,6-16,2) basierend auf vollständigen Daten [OR = 3,5 (95% KI 1,3-9,6) nach multipler Imputation]
Deutsche Fall-Kontroll-Studie mit Nachbarschaftskontrollen oder regionalen Kontrollen (Datenerhebung in den	private Exposition mit Pestizidfunktionsgruppen, Seidler et al. (1996)	Insektizide , >80 vs. 0 Dosisjahre privater Exposition (Jahre gewichtet nach Häufigkeit/Jahr): OR = 1,6 (95% KI 0,07-3,4) bei Nachbarschaftskontrollen, p-trend = 0,12;	Alkylierte Phosphate und Carbamate als kombinierte Gruppe (ohne Spezifikation der Substanzgruppen) , jemals exponiert vs. nicht exponiert: OR = 1,8 (95% KI 0,9-3,3) bei Nachbarschaftskontrollen, p-Trend für Dosisjahre 0,56; OR = 2,5

Jahren 1992 bis 1993, Parkinsondiagnosen in den Jahren 1987-1992)		OR = 2,1 (95% KI 0,9-4,8) bei regionalen Kontrollen, p-trend = 0,001	(95% KI 1,3-4,6) bei regionalen Kontrollen, p-Trend für Dosisjahre 0,03
			Organochloride , jemals exponiert vs. nicht exponiert: OR = 1,6 (95% KI 0,4-6,2) (7 exponierte Fälle / 5 exponierte Kontrollen) bei Nachbarschaftskontrollen, p-Trend für Dosisjahre 0,54; OR = 5,8 (95% KI 1,1-30,4) (7 exponierte Fälle / 2 exponierte Kontrollen) bei regionalen Kontrollen, p-Trend für Dosisjahre 0,26
Populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie in Zentralkalifornien (Datenerhebung im Jahr 2001-2007; Parkinsondiagnosen max. 3 Jahre alt)	Berufliche Verwendung von Pestiziden basierend auf ausführlicher Selbstanzeige (speziell Organophosphate, Organochloride und Carbamate) , Narayan et al. (2017)	Insektizide , jemals beruflich exponiert vs. beruflich nicht pestizidexponiert: OR = 1,29 (95% KI 0,87-1,94); >10 Jahre vs. 0 Jahre exponiert: OR = 1,71 (95% KI 0,94-3,10) [1,45 (95% KI 0,79-2,65) bei Adjustierung für andere Expositionswege]; bei Vergleich mit generell niedriger Pestizidexposition (auch über Umwelt) geht jemals berufliche Exposition mit OR = 2,10 (95% KI 1,22-3,60) einher	Organophosphate (ohne Spezifikation der Substanzgruppen) , jemals beruflich exponiert vs. nicht exponiert: OR = 1,18 (95% KI 0,62-2,25); jemals beruflich exponiert vs. generell niedrig pestizidexponiert (auch über Umwelt): OR = 1,92 (95% KI 0,92-4,04)
			Organochloride , jemals beruflich exponiert vs. nicht exponiert: OR = 1,18 (95% KI 0,52- 2,68); jemals beruflich exponiert vs. generell niedrig pestizidexponiert (auch über Umwelt): OR = 1,97 (95% KI 0,81-4,82)
	Haushaltsverwendung von Pestiziden und Organophosphor-Pestiziden und Paraoxonase-Gen-Variante , Narayan et al. (2013)		Organophosphate (als Insektizide, Herbizide und/oder Fungizide) , häufige Nutzung im Haushalt (>Median durchschnittliche Häufigkeit) vs. keine/seltene Nutzung jeglicher Haushaltspestizide (<Median): OR = 1,71 (95% KI 1,21-2,41); dabei häufige Nutzung von Organophosphaten (z.B. Dichlorvos, Tetrachlorvinphos): OR = 1,72 (95% KI 1,18- 2,51); dabei häufige Nutzung von Organothiophosphaten (z.B. Diazinon, Chlorpyrifos, etc.): OR = 1,95 (95% KI 1,17-3,23)
			Chlorpyrifos (aus der Substanzgruppe der Organophosphor-Insektizide) , häufige Nutzung im Haushalt vs. keine/seltene Verwendung von Pestiziden im Haushalt: OR = 2,73 (95% KI 1,03-7,24)
Fall-Kontroll-Studie (Farming and Movement Evaluation, FAME) basierend auf der Studienpopulation der prospektiven	berufliche Exposition mit Paraquat, Rotenon, Permethrin und Trifluralin und Arbeitsschutzpraktiken , Furlong et al.		Rotenon (natürliches Insektizid) , jemals vs. niemals exponiert: OR = 3,7 (95% KI 1,7-8,1)

Agricultural Health Study (AHS) (Datenerhebung im Jahr 2002-2008 unter Einschluss inzidenter Parkinsonfälle zum 5-Jahres-Follow-up der AHS, Rekrutierung im Jahr 1993-1997)	(2015)		
			Permethrin (aus der Substanzgruppe der Pyrethroid-Insektizide), bei seltener Nutzung von Handschuhen , jemals vs. niemals exponiert: OR = 4,7 (95% KI 1,5-14,6)
	berufliche Exposition mit spezifischen Pestiziden, v.a. mit oxidativen Stressoren und Inhibitoren des mitochondrialen Komplex I , Tanner et al. (2011) ²		Rotenon (natürliches Insektizid) , jemals vs. niemals exponiert: OR = 2,5 (95% KI 1,3-4,7)
			Permethrin (aus der Substanzgruppe der Pyrethroid-Insektizide) (Männer) , kumulative Exposition >0 bis ≤4 Tage (Median) vs. nicht exponiert: OR = 0,9 (95% KI 0,32-2,6) (5 exponierte Fälle / 21 exponierte Kontrollen); kumulative Exposition >4 Tage vs. nicht exponiert: OR = 2,0 (95% KI 0,83-4,7) (9 exponierte Fälle / 18 exponierte Kontrollen)
			Cyhalothrin (aus der Substanzgruppe der Pyrethroid-Insektizide) , jemals vs. niemals exponiert: OR = 3,8 (95% KI 0,22-64) (1 exponierter Fall / 1 exponierte Kontrolle)
			Methyl-Parathion (aus der Substanzgruppe der Organophosphat-Insektizide) , jemals vs. niemals exponiert: OR = 2,4 (95% KI 0,82-6,8) (6 exponierte Fälle / 10 exponierte Kontrollen)
			Dieldrin (aus der Substanzgruppe der Organochlor-Insektizide) (Männer) , kumulative Exposition >0 bis ≤18 Tage (Median) vs. nicht exponiert.: OR = 1,0 (95% KI 0,25-3,6) (3 exponierte Fälle / 14 exponierte Kontrollen); kumulative Exposition >18 Tage vs. nicht exponiert: OR = 2,5 (95% KI 0,94-6,8) (8 exponierte Fälle / 14 exponierte Kontrollen)
Familienbasierte Fall-Kontroll-Studie in	Berufliche und private Pestizidnutzung , Hancock et al. (2008)		Organochlor-Insektizide , jemals vs. niemals exponiert: OR = 1,99 (95% KI 1,09-3,64)

Durham, North Carolina, USA (Datenerhebung 2000-2006)			
			Organophosphor-Insektizide , jemals vs. niemals exponiert: OR = 1,89 (95% KI 1,11-3,25)

OR = Odds Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; JEM = Job Exposure Matrix

¹ Bei den Einzelsubstanzen werden nur statistisch signifikante Ergebnisse oder Ergebnisse mit eindrücklichen Risikoschätzern dargestellt, auch wenn diese statistisch nicht signifikant waren.

² In der Veröffentlichung von Tanner et al. (2011) erfolgte eine Analyse hinsichtlich der beruflichen Exposition mit Pestiziden, die als oxidative Stressoren und Inhibitoren des mitochondrialen Komplex I wirken. Hierbei ergaben sich folgende Risikoschätzer: jemals vs. niemals exponiert mit einem als oxidativer Stressor wirkenden Pestizid: OR = 2,0 (95% KI 1,2-3,6) sowie jemals vs. niemals exponiert mit einem Pestizid, das inhibierend auf den mitochondrialen Komplex I wirkt: OR = 1,7 (95% KI 1,0-2,8).

3.3 Herbizide

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der epidemiologischen Studien zu Herbiziden dargestellt. Aus dieser Zusammenstellung wird der Zusammenhang zwischen einer beruflichen Exposition gegenüber der Funktionsgruppe Herbizide bzw. einzelnen Substanzen oder Substanzgruppen aus dieser Funktionsgruppe und der Entstehung einer Parkinson-Erkrankung deutlich.

Ausgehend von den Befunden aus epidemiologischen Studien und gestützt auf (tier-)experimentellen Untersuchungen (Abschnitt 2.3) besteht eine generelle Eignung für Herbizide wie Paraquat und Atrazin, eine Parkinson-Erkrankung zu verursachen.

Tabelle 3: Befunde zur Dosis-Wirkungs-Beziehung einer beruflichen Exposition gegenüber der Funktionsgruppe Herbizide oder gegenüber spezifischen Substanzen

Studie	Veröffentlichung	Stoffgruppe	Substanz oder Substanzgruppe ¹
Krankenhausbezogene Fall-Kontroll-Studie, Niederlande (Datenerhebung im Jahr 2010-2012, Diagnosen von 2006-2011)	kumulative berufliche Exposition [ALOHA+JEM; Expositions-Algorithmus; angebaute Pflanzen je Arbeitsplatz (max. 3) in Kombination mit Crop Exposure Matrix (CEM)], van der Mark et al. (2014a)	Herbizide , 24-168 CEM-Jahre vs. nie exponiert: OR = 1,13 (95% KI 0,59-2,15) [1,25 (95% KI 0,62-2,53) nach Adjustierung für Endotoxin]; ähnliche Ergebnisse für Exposition, die mit Expositions-Algorithmus abgeleitet wurde	
Fall-Kontroll-Studie in der französischen landwirtschaftlichen Krankenversicherung (Datenerhebung im Jahr 2006/2007, Diagnose max. 15 Jahre alt)	berufliche Pestizidexposition, Analyse beschränkt auf männliche Landwirte mit Pestizidexposition, Moisan et al. (2015)	Herbizide , Dauer in Jahren >33 vs. <21: OR = 1,68 (95% KI 0,88-3,22), p-trend = 0,819	

		Herbizide , Anwendungen/Jahr >4,00 vs. <1,95: OR = 1,14 (95% KI 0,57-2,26), p-trend = 0,882	
		Herbizide , kumulative Anwendungen >117 vs. <35: OR = 1,12 (95% KI 0,57-2,20), p-trend = 0,931	
Fall-Kontroll-Studie in der französischen landwirtschaftlichen Krankenversicherung (Datenerhebung im Jahr 1998-2000)	berufliche Exposition mit Pestizidfunktionsgruppen , Elbaz et al. (2009)	Herbizide (Männer) , beruflich exponiert vs. nicht exponiert: OR = 1,4 (95% KI 0,7-2,6); bei Diagnose >65: OR = 2,1 (95% KI 0,8-5,7); bei Diagnose >65 + Expositionsdauer \geq Median: OR = 2,2 (95% KI 0,8-6,4); bei Diagnose <65 keine Assoziationen Herbizide (Frauen) , beruflich exponiert vs. nicht exponiert: OR = 1,2 (95% KI 0,4-3,8); keine Analyse von Dosis-Risiko-Assoziationen	Organophosphat-Herbizide, Männer , beruflich exponiert vs. nicht exponiert: OR = 1,5 (95% KI 0,8-2,7) basierend auf vollständig vorliegenden Daten [OR = 1,5 (95% KI 0,8-2,5) basierend auf multipler Imputation fehlender Daten]; bei Diagnose >65: OR = 2,4 (95% KI 0,9-6,0) basierend auf vollständigen Daten [OR = 2,0 (95% KI 0,8-4,6) basierend auf multipler Imputation]; bei Diagnose >65 + Expositionsdauer \geq Median: OR = 2,8 (95% KI 0,8-9,8) basierend auf vollständigen Daten [OR = 2,0 (95% KI 0,6-6,5) basierend auf multipler Imputation]
			Triazine, Männer , beruflich exponiert vs. nicht exponiert, bei Diagnose >65: OR = 1,9 (95% KI 0,8-4,3) basierend auf vollständig vorliegenden Daten [OR = 2,1 (95% KI 0,9-4,7) nach multipler Imputation fehlender Daten]; bei Diagnose >65 + Expositionsdauer \geq Median: OR = 2,8 (95% KI 1,0-7,8) basierend auf vollständigen Daten [OR = 2,7 (95% KI 1,0-7,4) basierend auf multipler Imputation]
Deutsche Fall-Kontroll-Studie mit Nachbarkontrollen oder regionalen Kontrollen (Datenerhebung in den Jahren 1992-1993, Parkinsondiagnosen in den Jahren 1987-1992)	private Exposition mit Pestizidfunktionsgruppen , Seidler et al. (1996)	Herbizide , >80 vs. 0 Dosisjahre privater Anwendung (Jahre gewichtet nach Häufigkeit/Jahr): OR = 2,2 (95% KI 0,9-5,2) bei Nachbarkontrollen, p-trend = 0,06; OR = 2,4 (95% KI 1,0-6,0) bei regionalen Kontrollen, p-trend = 0,001	
Krankenhausbezogene Fall-Kontroll-Studie, Taiwan (Datenerhebung im Jahr 1993-1995)	Umweltfaktoren, bspw. Verwendung von Herbiziden/Pestiziden , Liou et al. (1997)		Paraquat , Exposition von 20 Jahren vs. keine Exposition: OR = 6,44 (95% KI 2,41-17,2)

<p>Populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie in Zentralkalifornien</p> <p>(Datenerhebung im Jahr 2001-2007; Parkinsondiagnosen max. 3 Jahre alt)</p>	<p>Berufliche Verwendung von Pestiziden basierend auf ausführlicher Selbstangabe (speziell Organophosphate, Organochloride und Carbamate), Narayan et al. (2017)</p>	<p>Herbizide, jemals beruflich exponiert vs. nicht beruflich pestizidexponiert: OR = 1,51 (95% KI 0,96-2,36); >10 vs. 0 Jahre exponiert: OR = 2,41 (95% KI 1,31-4,44) [2,07 (95% KI 1,12-3,85) bei Adjustierung für andere Expositionswege]; bei Vergleich mit generell niedriger Pestizidexposition (z.B. auch über Umwelt) geht jemals berufliche Exposition mit OR = 2,45 (95% KI 1,37-4,36) einher</p>	
<p>Fall-Kontroll-Studie (Farming and Movement Evaluation, FAME)² basierend auf der Studienpopulation der prospektiven Agricultural Health Study (AHS)</p> <p>(Datenerhebung im Jahr 2002-2008 unter Einschluss inzidenter Parkinsonfälle zum 5-Jahres-Follow-up der AHS, Rekrutierung im Jahr 1993-1997)</p>	<p>berufliche Exposition mit Paraquat, Rotenon, Permethrin und Trifluralin und Arbeitsschutzpraktiken, Furlong et al. (2015)</p>		<p>Paraquat, jemals vs. niemals: OR = 2,5 (95% KI 1,3-4,8)</p>
	<p>beruflich Exposition mit Paraquat und GSTM1/GSTT1, Goldman et al. (2012)</p>		<p>Paraquat (Männer), jemals vs. niemals: OR = 2,6 (95% KI 1,3-5,0)</p>
			<p>Paraquat, >0 bis ≤4 Jahre (Median) vs. 0 Jahre exponiert: OR = 2,5 (95% KI 1,1-5,8), >4 Jahre vs. 0 Jahre exponiert: OR = 3,1 (95% KI 1,3-7,2), p-trend = 0,004 (basierend auf ordinaler Skala 1, 2 und 3 für nie, ≤4 und >4)</p>

OR = Odds Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; JEM = Job Exposure Matrix

¹ Bei den Einzelsubstanzen werden nur statistisch signifikante Ergebnisse oder Ergebnisse mit eindrücklichen Risikoschätzern dargestellt, auch wenn diese statistisch nicht signifikant waren.

² In der FAME-Studie (Veröffentlichung von Tanner et al. (2011)) erfolgte darüber hinaus auch eine Analyse hinsichtlich der beruflichen Exposition mit Pestiziden, die als oxidative Stressoren und Inhibitoren des mitochondrialen Komplex I wirken. Hierbei ergaben sich folgende Risikoschätzer: jemals vs. niemals exponiert mit einem als oxidativer Stressor wirkenden Pestizid: OR = 2,0 (95% KI 1,2-3,6) sowie jemals vs. niemals exponiert mit einem Pestizid, das inhibierend auf den mitochondrialen Komplex I wirkt: OR = 1,7 (95% KI 1,0-2,8).

3.4 Pestizide (ohne Differenzierung nach Funktions- oder Substanzgruppe)

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der epidemiologischen Studien zu Pestiziden ohne Differenzierung dargestellt.

Tabelle 4: Befunde zur Dosis-Wirkungs-Beziehung einer beruflichen Exposition gegenüber Pestiziden

Studie	Veröffentlichung	Berufliche Exposition
Fall-Kontroll-Studie in der französischen landwirtschaftlichen Krankenversicherung (Datenerhebung im Jahr 2006/2007, Diagnose max. 15 Jahre alt)	berufliche Pestizidexposition, Analyse beschränkt auf männliche Landwirte mit Pestizidexposition , Moisan et al. (2015)	Pestizide , kumulative Anwendungen >460 vs. ≤108 (4. vs. 1. Quartil): OR = 2,31 (95% KI 1,09-4,90), p-trend = 0,013
		Pestizide , Anwendungen/Jahr >12,51 vs. ≤3,20 (4. vs. 1. Quartil): OR = 2,68 (95% KI 1,21-5,93), p-trend = 0,043
		Pestizide , kumulative Jahre >43 vs. ≤29 (4. vs. 1. Quartil): OR = 1,16 (95% KI 0,59-2,27), p-trend = 0,385
Fall-Kontroll-Studie in der französischen landwirtschaftlichen Krankenversicherung (Datenerhebung im Jahr 1998-2000)	berufliche Exposition mit Pestiziden und Pestizidfunktionsgruppen , Elbaz et al. (2009)	Pestizide , kumulative Jahre >38 vs. nie: OR = 2,0 (95% KI 1,0-3,5)
	berufliche Exposition mit Pestiziden , Galanaud et al. (2005)	Für Nieraucher positive Beziehung zwischen Expositionsdauer und Erkrankung (OR = 2,2; 95% KI 0,8-5,9 für 40-45 Jahre Exposition vs. nie; OR = 1,6; 95% KI 0,6-4,7 für >45 Jahre Exposition vs. nie), nicht aber für Raucher
Fall-Kontroll-Studie im Südwesten Frankreichs mit Personen ab 70 Jahren unter Zuhilfenahme von Kontrollpersonen aus der PAQUID-Studie (Datenerhebung im Jahr 1997-1999)	Publikation zur Pestizidexposition basierend auf einer JEM , Baldi et al. (2003a)	Pestizide , jemals beruflich exponiert vs. nicht exponiert: OR = 2,20 (95% KI 1,11-4,34); wenige exponierte Personen für sinnvolle Dosis-Wirkungs-Analyse, jedoch betragen die OR für die Quartile 1 bis 4 der kumulativen Exposition verglichen mit keiner Exposition 2,4, 1,8, 6,6 und 0,8
Prospektive Studie mit Personen ab 65 Jahren im Südwesten Frankreichs (PAQUID) (Rekrutierung und Basisdatenerhebung im Jahr 1987; Datenerhebung zur Pestizidexposition im Jahr 1992; Datenerhebung bzgl. inzidentem Parkinson von 1992-1998)	Publikation zur Pestizidexposition basierend auf einer JEM , Baldi et al. (2003b)	Pestizide (Männer) , jemals beruflich exponiert vs. nicht exponiert: HR = 5,63 (95% KI 1,47-21,58); wenige exponierte Personen für sinnvolle Dosis-Wirkungs-Analyse, jedoch betragen die HR für die Quartile 1 bis 3 verglichen mit keiner Exposition 5,3, 5,7, 10,9 (im Quartil 4 waren keine exponierten Fälle enthalten) Pestizide (Frauen) , jemals beruflich exponiert vs. nicht exponiert: HR = 1,02 (95% KI 0,22-4,82)
Populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie in Zentralkalifornien (Datenerhebung im Jahr 2001-2007; Parkinsondiagnosen max. 3 Jahre alt)	Berufliche Verwendung von Pestiziden basierend auf ausführlicher Selbstangabe (speziell Organophosphate, Organochloride und Carbamate) , Narayan et al. (2017)	Pestizide , berufliche Nutzung jemals vs. nie: OR = 1,50 (95% KI 1,05-2,14); >10 Jahre vs. nicht exponiert: OR = 1,98 (95% KI 1,20-3,28) [1,69 (95% KI 1,01-2,83) bei Adjustierung für andere Expositionswege, z.B. Umweltexposition]; bei Vergleich mit generell niedriger Pestizidexposition (z.B. auch durch Umweltexposition) ergibt sich für jemals vs. niemals berufliche Pestizidnutzung eine OR = 2,50 (95% KI 1,50-4,15)
	JEM-abgeleitete berufliche	Pestizide , 4. Quartil der kumulativen Exposition vs. nicht exponiert, abgeleitet von JEM: OR = 1,55 (95% KI 0,96-2,51) für Männer und

	Exposition , Liew et al. (2014)	Frauen; OR = 2,19 (95% KI 1,26-3,82) für Männer
Agricultural Health Study (Rekrutierung und Basisdatenerhebung inkl. Pestizidexposition im Jahr 1993-1997, Datenerhebung bzgl. inzidentem Parkinson bis zu 5 Jahre nach Rekrutierung (1999-2003) (Kamel et al., 2007) bzw. bis zu 20 Jahre nach Rekrutierung (2013-2016) (Shrestha et al., 2020)	Parkinsoninzidenz zum 5-Jahres-Follow-up , Kamel et al. (2007)	Pestizide , kumulative Exposition bis Studienstart ≥ 397 Tage vs. ≤ 64 Tage: OR = 2,3 (95% KI 1,2-4,5)
	Parkinsoninzidenz zum 20-Jahres-Follow-up , Shrestha et al. (2020)	Pestizide (Männer und Frauen) , kumulative Exposition bis Studienstart >370 Tage vs. nie: HR = 1,07 (95% KI 0,69-1,67) Pestizide (Männer) , kumulative Exposition bis Studienstart >460 Tage vs. ≤ 64 Tage: HR = 0,79 (95% KI 0,59-1,06); Pestizide (Frauen) , kumulative Exposition bis Studienstart >51 Tage vs. nie: HR = 1,58 (95% KI 1,00-2,50)
Krankenhausbezogene Fall-Kontrollstudie, Niederlande (Datenerhebung im Jahr 2010-2012, Diagnosen von 2006-2011)	JEM-abgeleitete berufliche Exposition , van der Mark et al. (2014b)	Pestizide , kumulative berufliche Exposition 33-216 JEM-Jahre vs. nie: OR = 1,28 (95% KI 0,79-2,10); bei zusätzlicher Adjustierung für Endotoxin-Exposition OR = 1,56 (95% KI 0,86-2,83)
Familienbasierte Fall-Kontroll-Studie in Durham, North Carolina, USA (Datenerhebung 2000-2006)	Berufliche und private Pestizidnutzung , Hancock et al. (2008)	Pestizide , berufliche und private Nutzung >10 Tage/Jahr vs. nie: OR = 2,07 (95% KI 1,26-3,42)
		Pestizide , berufliche und private Nutzung >26 Jahre vs. nie: OR = 1,87 (95% KI 1,16-3,00)
		Pestizide , berufliche und private Nutzung >215 Tage vs. nie: OR = 2,37 (95% KI 1,42-3,94)

OR = Odds Ratio; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; JEM = Job Exposure Matrix

3.5 Effekte einer beruflichen Pestizidexposition in spezifischen Bereichen der Landwirtschaft

Aus einzelnen epidemiologischen Studien mit kumulativen Expositionsmaßen liegen Ergebnisse dazu vor, welche Risiken für eine pestizidbedingte Parkinsonerkrankung mit deren Verwendung in spezifischen Bereichen der Landwirtschaft einhergehen. Hierbei wurden erhöhte Risiken z.B. für die Arbeit im Weinbau (Moisan et al., 2015) bzw. im Anbau von Erdbeeren oder verschiedener Feldfrüchte (van der Mark et al., 2014b) deutlich (Tabelle 5). Bei Betrachtung der im französischen Weinbau tätigen Studienteilnehmenden ergab sich in der Studie von

Moisan et al. (2015) darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für eine Parkinson-Erkrankung bei häufiger Anwendung (< 12 Anwendungen / Jahr, OR = 1,79; 95% KI: 0,78-4,09 versus ≥ 12 Anwendungen/Jahr, OR = 3,33; 95% KI: 1,57-7,07; p-trend < 0,01). Eine ähnliche ansteigende monotone Assoziation wurde in dieser Studie für die Dauer der eigenen Pestizid-Anwendung (in Jahren im Weinbau) (p-trend = 0,02) und die kumulative eigene Pestizid-Exposition im Weinbau (p-trend < 0,01) gefunden.

Tabelle 5: Befunde zur Dosis-Wirkungs-Beziehung einer beruflichen Tätigkeit mit Pestizidexposition bei einzelnen landwirtschaftlichen Tätigkeiten

Studie	Veröffentlichung	Berufliche Exposition
Fall-Kontroll-Studie in der französischen landwirtschaftlichen Krankenversicherung (Datenerhebung im Jahr 2006/2007, Diagnose max. 15 Jahre alt)	berufliche Pestizidexposition, Analyse beschränkt auf männliche Landwirte mit Pestizidexposition, Moisan et al. (2015)	Arbeit im Weinbau: jemals vs. niemals, OR= 2,56 (95% KI 1,31-4,98); ≥ 12 Anwendungen/Jahr vs. nie, OR = 3,33; 95% KI 1,57-7,07; vergleichbare Ergebnisse auch für Dauer in Jahren und kumulative Anwendungen; keine signifikanten Assoziationen für andere Farmtypen (z.B. Ackerbau allgemein, Anbau spezialisierter Getreide-, Ölsaaten- und Eiweißpflanzen)
Fall-Kontroll-Studie in den Niederlanden (Datenerhebung im Jahr 2010-2012, Diagnosen von 2006-2011)	kumulative berufliche Exposition [ALOHA+-JEM; Expositions-Algorithmus; angebaute Pflanzen je Arbeitsplatz (max. 3) in Kombination mit Crop Exposure Matrix (CEM)], van der Mark et al. (2014b)	Analyse des Zusammenhangs zwischen angebauten Kulturen und Parkinson basierend auf der Beobachtung einer positiven Assoziation zwischen Benomyl und Parkinson: Jemals vs. niemals auf einer Erdbeerfarm gearbeitet: OR = 2,87 (95% KI 0,87-9,44) ≥10 Jahre vs. nie im Anbau von Kartoffeln gearbeitet: OR = 1,09 (95% KI 0,47-2,56) ≥10 Jahre vs. nie im Anbau von Rüben gearbeitet: OR = 1,84 (95% KI 0,82-4,12) ≥10 Jahre vs. nie im Anbau von Getreide gearbeitet: OR = 1,71 (95% KI 0,80-3,66)

OR = Odds Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; JEM = Job Exposure Matrix

Diese wenigen Studien lassen aber nicht den Schluss zu, dass die betroffene Personengruppe auf diese wenigen Tätigkeitsbereiche eingegrenzt werden können. Die Effekte einzelner Tätigkeiten wie z.B. die eigene Anwendung versus die indirekte Exposition („Bystander-Exposition“) werden in Abschnitt 3.7.2 dargestellt.

Zusammenfassend konnte – wie in den Abschnitten 2.1 bis 2.3 und 3.1 bis 3.5 dargestellt – in einer Vielzahl von tierexperimentellen und epidemiologischen Studien der Zusammenhang zwischen Pestiziden aller Substanzgruppen und der Entstehung einer Parkinson-Erkrankung gezeigt werden. Dieser Zusammenhang wird auch, wie nachfolgend dargestellt, in mehreren

systematischen Reviews deutlich, in denen – unter Beschränkung auf epidemiologische Studien hoher Qualität – ein deutlich erhöhtes Risiko bis hin zur Risikoverdopplung für ein pestizidbedingtes Parkinson-Syndrom erreicht oder überschritten wird.

3.6 Evidenz zur Epidemiologie aus systematischen Reviews: Zusammenhang zwischen Pestizidexposition und der Entstehung einer Parkinson-Krankheit

Mehrere systematische Reviews untersuchen den Zusammenhang zwischen beruflicher Pestizidexposition und der Entstehung einer Parkinson-Erkrankung. Im Folgenden werden die Ergebnisse wichtiger systematischer Reviews zusammengefasst, die in den letzten Jahren (ab 2012) veröffentlicht wurden.

Freire und Koifman (2012) bezogen in ihr systematisches Review die Literatur von 2000 bis 2011 ein. Die Literatursuche erfolgte in den Datenbanken Medline und Scielo. Wichtige Kriterien eines systematischen Reviews wie die Durchführung einer Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien werden nicht erfüllt. Eine Metanalyse wird nicht durchgeführt. Es ergeben sich statistisch signifikante Risikoerhöhungen für die Gesamtexposition gegenüber Pestiziden in 13 von 23 Fallkontrollstudien (Risikoschätzer von 1,1 bis 2,4) und in 10 von 12 Studien mit Verwendung anderer Studiendesigns (Risikoschätzer von 2 oder höher). Mehrere Studien fanden besonders ausgeprägte Zusammenhänge bei genetisch suszeptiblen Personen.

Noyce et al. (2012) führten eine systematische Literatursuche in der Medline-Datenbank (via PubMed) durch (Suchzeitraum 1966-März 2011). Wichtige Kriterien eines lege-artis-systematischen Reviews werden nicht erfüllt, insbesondere fehlt eine Qualitätsbewertung der einbezogenen Studien. In der gepoolten Analyse von 38 epidemiologischen Studien (darunter 36 Fall-Kontroll-Studien) findet sich ein gepoolter Risikoschätzer von 1,78 (95%-KI 1,50-2,10) für die Entstehung einer Parkinson-Erkrankung in Zusammenhang mit einer (auch außerberuflichen) Pestizidexposition.

Van Maele-Fabry et al. (2012) veröffentlichten im Jahr 2012 einen weiteren systematischen Review, der in die systematische Literatursuche ausschließlich die Medline-Datenbank einbezieht (bis November 2011). In diesem Review werden einige wichtige Kriterien eines hochwertigen systematischen Reviews nicht erfüllt, insbesondere fehlt eine formalisierte Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien. Es ergibt sich aus 12 epidemiologischen Studien ein gepoolter Risikoschätzer von 1,28 (95%-KI 1,03-1,59) für den Zusammenhang mit einer arbeitsbedingten Pestizidexposition. Die deutlichsten Risikoerhöhungen finden sich für Studien mit einer neurologisch bestätigten Parkinson-Diagnose (Effektschätzer des relativen Erkrankungsrisikos = 2,56, 95%-KI 1,46-4,48; n=4) und für inzidenzbasierte Kohortenstudien (Risikoschätzer = 1,95, 95%-KI 1,29-2,97; n=3).

Ebenfalls im Jahr 2012 veröffentlichten **van der Mark et al. (2012)** einen systematischen Review zum Zusammenhang zwischen einer beruflichen Pestizidexposition und der Parkinson-Erkrankung. Die systematische Literatursuche erfolgte in den Datenbanken PubMed und Embase (bis November 2010). Auch in diesem Review werden einige wichtige Kriterien eines hochwertigen systematischen Reviews nicht erfüllt, insbesondere fehlt eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien. In die Metanalyse werden 39 Studien (darunter auch Studien mit „beruflicher oder außerberuflicher“ Pestizidexposition) einbezogen. Der gepoolte Risikoschätzer beträgt 1,62 (95%-KI 1,40-1,88), beim Einbezug ausschließlich der Studien mit beruflicher Pestizidexposition liegt der gepoolte Risikoschätzer geringfügig niedriger bei 1,52 (95%-KI 1,23-1,89). Die Risikoschätzer für Herbizide und Insektizide sind vergleichbar hoch, für Fungizide ergibt sich keine Risikoerhöhung. Ein besonders hohes Risiko findet sich für Studien, bei denen die Expositionsabschätzung auf der Grundlage von Expertinnen und Experten (basierend auf den berichteten Berufstätigkeiten) oder auf der Grundlage von Job-Expositions-Matrices erfolgte (gepoolter Effektschätzer = 2,50; 95%-KI 1,54-4,05).

Allen und Levy (2013) berücksichtigten in ihrem systematischen Review die Datenbanken Medline, Embase und CAB Abstract (Suchzeitraum bis August 2010). Wichtige Kriterien eines systematischen Reviews wie die Durchführung einer Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien werden nicht erfüllt. Der gepoolte Risikoschätzer² aus 23 Studien für den Zusammenhang zwischen beruflicher Pestizidexposition und der Parkinson-Erkrankung beträgt 1,66 (95%-KI 1,40-1,96). Risikoerhöhungen finden sich für den Einsatz von Herbiziden ebenso wie für den Einsatz von Insektiziden.

Breckenridge et al. (2016) präsentierten die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche in der PubMed-Datenbank (Suchzeitraum bis Juni 2013). Die Kriterien eines hochwertigen systematischen Reviews werden nur teilweise erfüllt. Es erfolgte eine Qualitätsbewertung mit unterschiedlichen Verfahren (Einteilung der Studien gemäß Güte der Outcome-Bestimmung; Newcastle-Ottawa-Scale). In die Metaanalyse wurden lediglich Studien mit einer „guten“ Qualität einbezogen. Der gepoolte Risikoschätzer für Pestizid-Verwendung (versus keine Pestizid-Anwendung) beträgt in der Random-Effects-Metaanalyse 1,56 (95%-KI 1,37-1,77). Für die Substanzgruppen Herbizide, Fungizide, Insektizide finden sich jeweils höhere Risikoschätzer, wenn lediglich eine hohe (versus keine) Verwendung betrachtet wird: Herbizide RR = 1,65 (95%-KI 1,02-2,66), Fungizide RR = 1,53 (95%-KI 0,74-3,16), Insektizide RR = 2,59 (95%-KI 1,49-4,49). Die Ergebnisse der methodisch hochwertigeren (Inzidenz-)Studien sind mit den Ergebnissen der methodisch schwächeren (Prävalenz-)Studien vergleichbar.

² Generell werden die Risikoschätzer für Random-Effects-Modelle angegeben (auch wenn – wie in diesem systematischen Review – zusätzlich die Effektschätzer für Fixed-Effects-Modelle aufgeführt sind).

Nach „Trim-&-Fill-Adjustierung“ für Publikationsbias bei den methodisch hochwertigeren Studien finden sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge mehr. Die Autorinnen und Autoren sehen keinen hinreichenden Beleg für einen Zusammenhang zwischen Pestizidexposition und Entstehung einer Parkinson-Erkrankung. Es ist darauf hinzuweisen, dass der Erstautor bei „Syngenta Crop Protection“ beschäftigt ist und dass die Koautorinnen und Koautoren für ihre Projektarbeit Honorarzählungen von dem vorgenannten Agrarunternehmen erhielten.

Martino et al. (2017) bezogen in ihr Meta-Review zu einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf die Entstehung einer Parkinson-Erkrankung systematische Reviews ein, die in den Datenbanken Medline, Medline In-Process, Embase, PsycInfo, Scopus, Web of Science, Cochrane, CINAHL, ProQuest Dissertations & Theses, AARP AgeLine und PDGene gefunden wurden. Eine Qualitätsbewertung wurde mit dem AMSTAR-Tool durchgeführt. Insgesamt wurden 11 systematische Reviews mit hinreichender Qualität einbezogen (zur Parkinson-Exposition die systematischen Reviews von van der Mark et al. (2012), Noyce et al. (2012) und Van Maele-Fabry et al. (2012); weiterhin finden auch epidemiologische Primärstudien Berücksichtigung). Im Ergebnis wird hinreichende Evidenz für den Zusammenhang einer Parkinson-Erkrankung mit u.a. einer Pestizidexposition, einer landwirtschaftlichen Tätigkeit, dem Leben auf dem Land und dem Trinken von Brunnenwasser gefunden.

Gunnarsson und Bodin (2017, 2019) legten zwei systematische Reviews mit Metanalyse zum Zusammenhang zwischen beruflicher Pestizidexposition und (u.a.) der Entstehung einer Parkinson-Erkrankung vor. Die Literatursuche erfolgte in PubMed, Embase und Arblin. Es werden nicht alle Kriterien eines „State-of-the-Art“-systematischen Reviews erfüllt. Die Qualitätsbewertung erfolgt mit einem ungewöhnlichen Verfahren, das u.a. auch die Bewertung der Studien mit einer unzureichenden (lediglich allgemeinärztlichen) Diagnosesicherung als „qualitativ gut“ ermöglicht. Darüber hinaus fehlt eine ausführliche Darstellung dazu, wann eine Studie in den für die Qualitätsbewertung zugrundeliegenden verschiedenen Kategorien gut bewertet wurde. In der gepoolten Analyse von 23 Studien finden die Autoren in der 2017 veröffentlichten Arbeit einen Effektschätzer des relativen Erkrankungsrisikos von 1,67 (95%-KI 1,42-1,97). Es werden Hinweise auf einen Publikationsbias gesehen. Für Herbizide und Fungizide werden vergleichbare Risikoschätzer gefunden (1,66 und 1,62). Studien mit öffentlicher Finanzierung weisen einen gepoolten Effektschätzer von 1,90 (95%-KI 1,58-2,28), Studien mit anderer Finanzierung einen Effektschätzer von 1,38 (95%-KI 1,13-1,67) auf. Für Studien mit hoher Qualität zeigt sich ein etwas höherer Effektschätzer des relativen Parkinson-Erkrankungsrisikos (1,88; 95%-KI 1,52-2,33) als für Studien mit geringer Qualität (1,61; 95%-KI 1,34-1,92). Für Frauen ergibt sich ein höherer Risikoschätzer als für Männer. Es findet sich ein

leichter Abfall des Risikoschätzers im zeitlichen Verlauf, wenn jeweils alle zu einem gegebenen Zeitpunkt vorliegenden Studien in die Metaanalyse einbezogen werden. Das 2019 veröffentlichte systematische Review stellt ein Update der Arbeit aus dem Jahr 2017 dar. Zusätzlich zu den Arbeiten, die in der Metaanalyse aus dem Jahr 2017 berücksichtigt wurden, wird in die Arbeit aus dem Jahr 2019 auch die Studie von Narayan et al. (2017) einbezogen. Der Effektschätzer des relativen Erkrankungsrisikos liegt wenig verändert gegenüber der Arbeit aus dem Jahr 2017 bei 1,66 (95%-KI 1,42-1,94). Für die vor 2005 veröffentlichten Studien ergibt sich ein gepoolter Risikoschätzer von 1,98 (95%-KI 1,41-2,77), für die 2005 oder später veröffentlichten Studien beträgt der gepoolte Risikoschätzer 1,39 (95%-KI 1,20-1,62). Die Studien mit „hoher Präzision“ weisen einen gepoolten Risikoschätzer von 1,39 (95%-KI 1,20-1,62) auf, die mit „niedriger Präzision“ einen gepoolten Risikoschätzer von 2,14 (95%-KI 1,66-2,74). Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die Studien mit niedriger Präzision im Durchschnitt knapp drei Jahre früher publiziert wurden; der vermeintliche Qualitätseffekt könnte somit zumindest teilweise auch den zeitlichen Effekt einer abnehmenden Risikohöhe abbilden.

Ebenfalls im Jahr 2019 erschienen die Veröffentlichungen von zwei systematischen Reviews, die sich spezifisch mit dem Zusammenhang einer Paraquat-Exposition mit der Entstehung einer Parkinson-Erkrankung beschäftigen. **Tangamornsuksan et al. (2019)** bezogen in ihre systematische Literaturrecherche sechs Datenbanken ein (PubMed, Cochrane, Embase, Scopus, ISI Web of Knowledge, Toxline; Suchzeitraum bis Mai 2018). Die Kriterien eines methodisch hochwertigen systematischen Reviews werden überwiegend erfüllt; allerdings wird der Qualitätsbewertung die methodisch problematische Newcastle-Ottawa-Scale mit Bildung eines Summenscores zugrunde gelegt. Die Metaanalyse von 13 Fallkontrollstudien ergibt einen gepoolten Risikoschätzer von 1,64 (95%-KI 1,27-2,13). Der gepoolte Risikoschätzer unterscheidet sich nicht substantiell zwischen Studien mit einem Summen-Qualitätsscore von fünf „Sternen“ und Studien mit einem Qualitätsscore von vier „Sternen“. **Vaccari et al. (2019)** identifizierten Studien zum Zusammenhang zwischen einer Paraquat-Exposition und der Parkinson-Krankheit in fünf Datenbanken (PubMed, Embase, Lilacs, Toxnet, Web of Science; Suchzeitraum bis Mai 2019). Die Kriterien eines methodisch hochwertigen systematischen Reviews werden grundsätzlich weitgehend erfüllt, allerdings setzt auch dieses Review die Newcastle-Ottawa-Scale zur Qualitätsbewertung ein. Das größte methodische Problem dieses Reviews ist darin zu sehen, dass offensichtlich unadjustierte Risikoschätzer der Primärstudien in die Metaanalyse und nicht die (teilweise deutlich höheren adjustierten Risikoschätzer) einbezogen werden. Insgesamt werden 11 Fall-Kontroll-Studien und eine Kohortenstudie in der Metaanalyse berücksichtigt, der gepoolte Risikoschätzer beträgt 1,24 (95%-KI 1,03-1,49). Die Abweichungen von dem vorgenannten Review von Tangamornsuksan et al. (2019) erklären sich wesentlich aus der Verwendung unadjustierter Risikoschätzer bei Vaccari et al. (2019) und

aus der unterschiedlichen Auswahl der in die Metaanalyse einbezogenen Studien bei der Überlappung von Studienpopulationen. Bei Begrenzung der Metaanalyse auf die drei Studien mit einer niedrigen Risk of Bias-Bewertung (Elbaz et al. (2009); Sanders et al. (2017); Tanner et al. (2011)) ergibt sich im systematischen Review von Vaccari et al. (2019) ein gepoolter Risikoschätzer von 1,48 (95%-KI 1,22-1,78).

De Graaf et al. (2022) beschäftigten sich in ihrem systematischen Review spezifisch mit dem Parkinsonrisiko von Grünflächenbeschäftigten (Gärtnerinnen und Gärtner, Landschaftsgärtnerinnen und Landschaftsgärtner, Gemeindebedienstete, Wartungspersonal öffentlicher Einrichtungen, Beschäftigte von Golfplätzen und anderen Sporteinrichtungen, Gartenbauerinnen und Gartenbauer, Beschäftigte von Pflanzen- und Baumschulen). Die Literatursuche erfolgt in PubMed und Scopus, der Suchzeitraum reicht bis April 2021. In der qualitativen Evidenzsynthese aus 15 epidemiologischen Studien findet sich ein erhöhtes Parkinson-Erkrankungsrisiko bei Grünflächenbeschäftigten.

Chambers-Richards et al. (2023) bezogen in ihr (online bereits 2021 veröffentlichtes) systematisches Review explizit Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen beruflicher Pestizidexposition und der Diagnose einer Parkinson-Krankheit ein. Die Literatursuche erfolgte in den Datenbanken Embase, Medline via PubMed, Toxnet, Lilacs und Cochrane (Suchzeitraum 1990 bis Juli 2021). Es werden nicht alle Kriterien eines methodisch hochwertigen systematischen Reviews erfüllt; die Qualitätsbewertung erfolgt mit der methodisch problematischen Newcastle-Ottawa-Scale. Der gepoolte Effektschätzer des relativen Parkinson-Erkrankungsrisikos aus 12 Studien beträgt 1,41 (95%-KI 1,20-1,65). Besonders hohe Risikoschätzer ergeben sich, wenn lediglich Studien mit bestätigten Diagnosen (durch Neurologinnen und Neurologen oder Pflegekräfte) Berücksichtigung finden. Bei Beschränkung auf Studien mit einer hohen Qualität beträgt der gepoolte Risikoschätzer 1,28 (95%-KI 0,99-1,62).

Fazit

Insgesamt belegen neuere systematische Reviews konsistent den Zusammenhang zwischen einer beruflichen Pestizidexposition und der Entstehung einer Parkinson-Erkrankung. Die beschriebenen Risikoerhöhungen basieren auf Pestiziden unterschiedlicher Funktionsgruppen. Es finden sich keine Hinweise auf substanzielle funktionsgruppenspezifische Unterschiede in der Risikohöhe. Die publizierten gepoolten Effektschätzer beziehen sich überwiegend auf eine jemalige versus niemalsige berufliche Pestizidexposition; daher ist von einer erheblichen Unterschätzung des Parkinson-Risikos für eine hohe Pestizid-Exposition auszugehen. Eine Differenzierung zwischen hoher und niedriger Pestizid-Exposition wird nur von wenigen systema-

tischen Reviews geleistet; in der Arbeit von Breckenridge et al. (2016) finden sich für die Funktionsgruppen Herbizide, Fungizide und Insektizide jeweils höhere Risikoschätzer, wenn lediglich eine hohe berufliche Exposition Berücksichtigung findet. In der Gesamtschau wird die Einschätzung eines erheblich erhöhten Parkinsonrisikos bei langjähriger hoher Pestizidexposition durch die dargestellten systematischen Reviews gestützt.

3.7 Möglichkeit zur Ableitung eines kumulativen Dosismaßes aus epidemiologischen Studien

3.7.1 Darstellung der epidemiologischen Studien mit kumulativem Dosismaß

Ein kumulatives Dosismaß wurde in mehreren epidemiologischen Studien gebildet und hinsichtlich der Erhöhung des Erkrankungsrisikos für das Parkinson-Syndrom analysiert. Es handelt sich dabei einerseits um Studien, in denen die Effekte der (beruflichen) Anwendung von Pestiziden als Gruppe untersucht oder herausgearbeitet wurden, andererseits um Studien, in denen (ggf. zusätzlich zur Analyse der Pestizide insgesamt) einzelne Funktionsgruppen (d.h. Insektizide, Fungizide, Herbizide) differenziert dargestellt wurden. Studien mit Angabe eines Dosismaßes eignen sich in besonderer Weise dazu, die besondere Personengruppe mit einem beruflich bedingten deutlich erhöhten Parkinsonrisiko zu definieren. Die nachfolgend aufgeführten Studien zu den Effekten der (beruflichen) Anwendung von Pestiziden ermöglichen grundsätzlich die Ableitung eines kumulativen Dosismaßes. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Ergebnisse der nachfolgenden Studien sich in vergleichbarer Größenordnung bewegen wie die gepoolten Risikoschätzer in den oben genannten systematischen Reviews mit Einschluss aller epidemiologischen Primärstudien. Damit ist es gerechtfertigt, die Definition der besonderen Personengruppe zentral auf diese Studien mit Ableitbarkeit eines kumulativen Dosismaßes – gleichbedeutend mit einer besonders differenzierten Darstellung der beruflichen Exposition – zu stützen. Es handelt sich um folgende Studien:

- Populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie in Zentralkalifornien (Liew et al., 2014; Narayan et al., 2017)
- Fall-Kontroll-Studien unter Mitgliedern der landwirtschaftlichen Sozialversicherung in Frankreich (Elbaz et al., 2009; Galanaud et al., 2005; Moisan et al., 2015)
- Agricultural Health Study in den USA (Iowa und North Carolina) (Kamel et al., 2007; Shrestha et al., 2020)
- Populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie in Deutschland (Seidler et al., 1996)
- Krankenhausbezogene Fall-Kontroll-Studie in den Niederlanden (van der Mark et al., 2014b)
- Familienbezogene Fall-Kontrollstudie in Durham, North Carolina (Hancock et al., 2008)

In diesen Studien wurden u.a. kumulative Dosismaße untersucht, die über die Jahre der Anwendung von Pestiziden hinausgehen, d.h. die Intensität/Häufigkeit der Anwendung wurde mit einbezogen.

Populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie in Zentralkalifornien

Aus dieser Studie werden nachfolgend zwei Veröffentlichungen betrachtet: Narayan et al. (2017) und Liew et al. (2014).

Narayan et al. (2017)

Die Studie wurde in einer überwiegend ländlichen Region von Zentralkalifornien (Counties Kern, Fresno und Tulare) durchgeführt. Die Fälle wurden über Neurologen, medizinische Versorger/Einrichtungen, Selbsthilfegruppen, Veteranenverbände sowie Aufrufe in öffentlichen Medien über die Studie informiert und motiviert, mit dem Studienteam Kontakt aufzunehmen. Die Diagnosen waren bei Studienteilnahme (2001-2007) maximal 3 Jahre alt (d.h. aus den Jahren 1998-2007) und wurden während der Studie durch neurologische Untersuchung bestätigt (n = 360). Kang et al. (2005) gehen für den Diagnosezeitraum Januar 1998 bis Juni 2003 davon aus, dass ca. 60% aller inzidenten Fälle initial Kontakt zum Studienteam aufnahmen. Sie schätzten weiterhin, dass 76% der Personen, die sich gemeldet hatten und Fälle i.S. der Einschluss-/Diagnosekriterien waren, letztlich an der Studie teilnahmen.

Die 827 Kontrollpersonen mit einem Alter ab 35 Jahren stammten aus der Normalbevölkerung und wurden zwischen 2001 und 2011 über die Quelle der steuerpflichtigen Haushalte rekrutiert; hier betrug die Teilnahmerate 46 bis 49%, abhängig von der Art der Kontaktaufnahme (entweder telefonisch/schriftlich oder an der Haustür). Das Studienteam setzte sich differenziert mit der Frage auseinander, inwiefern die teilnehmenden Kontrollpersonen die Basispopulation widerspiegeln, und kam in der Zusammenschau zu einer positiven Einschätzung (Costello et al., 2009; Liew et al., 2014; Narayan et al., 2017). Das mediane Alter bei Fällen und Kontrollen betrug 68 und 66 Jahre.

Zur Expositionsermittlung: Während eines ersten Telefoninterviews wurden die Teilnehmenden in der Sprache ihrer Wahl u.a. nach ihrer Berufshistorie befragt. Personen mit möglicher beruflicher Verwendung von Pestiziden und anderen Stoffen wurden gebeten, an einem weiteren Telefoninterview teilzunehmen, in dem Details u.a. zur Pestizidverwendung abgefragt wurden. Dabei sollten die Teilnehmer angeben, ob sie Fungizide, Herbizide, Insektizide oder andere Substanzen (z.B. Rodentizide) angewendet haben, und die spezifischen Pro-

dukte/Substanzen nennen. Von den potentiellen Anwendern von Düngemitteln und Pflanzenschutzmitteln sowie denen, die jemals auf einer Farm gelebt und/oder gearbeitet haben, nahmen jeweils ca. 80% der Fälle und Kontrollen am Interview teil.

In der Analyse wurde die Exposition der Fälle bis zum Diagnosedatum und die Exposition der Kontrollen bis zum Interview verwendet (= Indexdatum). Die logistischen Regressionsmodelle wurde adjustiert für Geschlecht, Alter zum Indexdatum (Jahr der Diagnose für Fälle, Jahr des Interviews für Kontrollen), Rauchen, Schulbildung, Hautfarbe. Des Weiteren wurden einige Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es ergaben sich folgende Odds Ratios (OR):

- >10 Jahre beruflich Pestizide verwendet vs. Pestizide beruflich nicht verwendet: OR = 1,98 (95% KI 1,20-3,28)
- >10 Jahre beruflich Herbizide verwendet vs. Pestizide beruflich nicht verwendet: OR = 2,41 (95% KI 1,31-4,44)
- >10 Jahre beruflich Insektizide verwendet vs. Pestizide beruflich nicht verwendet: OR = 1,71 (95% KI 0,94-3,10)
- beruflich Fungizide verwendet vs. Pestizide beruflich nicht verwendet: OR = 1,89 (95% KI 1,12-3,19) (gleich für lange u. kurze Nutzung)
- >10 Jahre beruflich andere Pestizide (Rodentizide, Entlaubungsmittel, etc.) verwendet vs. Pestizide beruflich nicht verwendet: OR = 2,60 (95% KI 0,95-7,12)
- Personen, die beruflich neben der Ausbringung von Pestiziden diese auch mischten und verluden, hatten eine OR = 1,62 (95% KI 1,00-2,60), verglichen mit Personen ohne berufliche Verwendung von Pestiziden; die OR für ausschließliches Ausbringen von Pestiziden betrug 1,20 (95% KI 0,73-1,96)
- Exposition mit Carbamaten, Organochloriden, Organophosphaten vs. nicht mit Pestiziden exponiert: ORs = 3,45 (95% KI 1,19-10,02), 1,18 (95% KI 0,52-2,68), 1,18 (95% KI 0,62-2,25)

In der Studienregion werden sämtliche landwirtschaftliche Produkte angebaut, aber vor allem auch wärmeliebende Pflanzen wie Mandeln, Zitrusfrüchte, Wein etc. Die Studienberichte informieren nicht über die Anwendungshäufigkeit der Pestizide oder der einzelnen Funktionsgruppen pro Jahr, so dass eine kumulatives Expositionsmaß, welches auch die Intensität/Häufigkeit berücksichtigt, nicht direkt abgeleitet werden kann. Jedoch ist davon auszugehen, dass die Anwendungshäufigkeit hoch sein muss. Kalifornien gilt als einer der Staaten mit der höchsten Pestizidausbringung in den USA. Auf Nachfrage gab die Leiterin der Studie und Letztautorin z.B. der Veröffentlichung von Narayan et al. (2017), Frau Prof. Ritz, in einer persönlichen

Mitteilung an, dass 10 Anwendungen pro Jahr für die einzelnen Funktionsgruppen eine gute mittlere Schätzung der Exposition darstellen³.

Zusätzlich zu den oben dargestellten Analysen führten Narayan et al. (2017) ihre Berechnungen auch für die alternative Referenzgruppe von Personen aus, die generell niedrig exponiert waren. Dies waren Personen, die keine oder selten Pestizide im Haushalt verwendeten, die nicht oder nur gering über die Umwelt zu Hause und bei der Arbeit exponiert waren und die Pestizide beruflich nicht verwendeten. Diese Vergleichsgruppe beinhaltet wahrscheinlich keine Farmarbeiter, während bei den oben genannten Risikoschätzern auch Farmarbeiter in der Vergleichsgruppe sein konnten, wenn sie Pestizide nicht eigenhändig verwendet haben. Die binären Schätzer (exponiert vs. nicht exponiert) für Pestizide, Funktionsgruppen und chemische Gruppen in den Tabellen 2, 4 und S1 bei Narayan et al. (2017) waren bei der Analyse mit der alternativen Vergleichsgruppe um den Faktor 1,61 bis 1,67 (eigene Berechnung) höher als mit der Vergleichsgruppe der beruflich nicht exponierten Personen.

Liew et al. (2014)

Die Analyse basiert auf kumulativer Exposition mit Pestiziden, abgeleitet von einer umfassenden Job Exposure Matrix (JEM). In die Analyse gingen 357 inzidente Fälle und 750 Kontrollen ein. Die Autoren charakterisierten die Studienregion als eine der agrikulturell intensivsten Regionen in den USA, in der im Jahr 2009 ~65 Millionen Pfund aktive Pestizide-Substanzen gesprüht wurden⁴. Für das höchste Quartil der berechneten JEM-Jahre verglichen mit keiner Exposition wurde eine OR von 1,55 (95% CI 0,96-2,51) für Männer und Frauen und eine OR von 2,19 (95% CI 1,26-3,82) für Männer ermittelt. Die Autoren geben keine Quantilwerte wie Median, Minimum und Maximum an, so dass nicht auf exponierte Jahre zurückgerechnet werden kann. Auch ist in der Publikation nicht weiter beschrieben, wie die JEM aufgebaut war und wer als hoch exponiert eingestuft wurde.

³ Persönliche Mitteilung von Frau Prof. Beate Ritz, University of California, Los Angeles, Fielding School of Public Health und David Geffen School of Medicine, 14. September 2022

⁴ Auch in den zurückliegenden Jahren war der Pestizidgebrauch in dieser Region sehr hoch, wie auch eine Darstellung aus dem Jahr 2018 belegt: „The pesticide agency report found that half of the pesticides used in 2016 were applied to crops in five Central Valley counties: Fresno, Kern, Tulare, Madera and San Joaquin, where much of the nation’s almond, pistachio, grape and citrus crops are grown.” (<https://investigatamidwest.org/2018/05/09/pesticide-use-on-california-farms-at-near-record-levels/>, Abruf am 15.11.2020)

Schlussfolgerung: Vor diesem Hintergrund fließen nachfolgend aus der populationsbezogenen Fall-Kontroll-Studie aus Zentralkalifornien die Ergebnisse der Publikation von Narayan et al. (2017) in die Beschreibung der besonderen Personengruppe ein (Abschnitt 5).

Fall-Kontroll-Studien unter Mitgliedern der landwirtschaftlichen Sozialversicherung in Frankreich

In Frankreich erfüllen zwei Studien, die im zeitlichen Abstand von 10 Jahren unter Mitgliedern der landwirtschaftlichen Sozialversicherung durchgeführt wurden, die eingangs geschilderten Kriterien: Moisan et al. (2015) (spätere Studie) sowie Elbaz et al. (2009) und Galanaud et al. (2005) (beides Publikation der früheren Studie).

Moisan et al. (2015)

Die männlichen Fälle dieser Studie stammen aus den Akten der französischen landwirtschaftlichen Krankenversicherung (2006/2007). Die Datenbanken geben über Medikamente oder kostenlose medizinische Versorgung Hinweise auf eine Parkinsonerkrankung. Von den 298 potentiellen Fällen willigten 248 (83%) in die Studienteilnahme ein, wobei die Parkinsondiagnose bei 193 Fällen gesichert war (nur diese wurden für die Analyse verwendet). Die 193 Fälle wurden mit 384 Kontrollpersonen ebenfalls aus der landwirtschaftlichen Krankenversicherung (Einwilligungsrate 76%) hinsichtlich Alter und Wohnregion gematcht. Die Diagnose durfte maximal 15 Jahre alt sein (reduziert auf 3 Jahre in der Sensitivitätsanalyse). Fälle und Kontrollen durften maximal 80 Jahre alt sein. Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Interviews betrug 75 Jahre.

Für die Expositionsermittlung erfolgte ein persönliches Interview, in dem detaillierte Informationen über die Pestizidanwendung im Verlauf der ebenfalls erhobenen Berufshistorie erfragt wurden. Die Abfrage erfolgte auf der Ebene von Funktionsgruppen (Insektizide, Fungizide, Herbizide). Es fand eine Überprüfung der erhobenen Informationen durch fachkundiges Studienpersonal statt; 18% der Teilnehmer wurden erneut kontaktiert, um Fragen zu klären. Es wurden drei Expositionsvariablen jeweils mit 5-Jahres-Lag zum Indexdatum („Auftreten der Erkrankung“ bei Fällen und gematchten Kontrollen; in Sensitivitätsanalyse auch 2-, 10- und 20-Jahres-Lag) gebildet: Dauer der eigenen Anwendung in Jahren, kumulative Anzahl der eigenen Anwendungen, durchschnittliche Zahl der eigenen Anwendungen pro Jahr.

Sowohl unter Fällen als auch Kontrollen befanden sich Nicht-Landwirte (45 Fälle, 68 Kontrollen) bzw. Landwirte, die keine Exposition angaben bzw. angeben konnten (15 Fälle, 18 Kontrollen). Die Berechnung der Risikoschätzer erfolgte ausschließlich für männliche Farmarbei-

ter/Landarbeiter mit berichteter Pestizidexposition. Diese Eingrenzung wurde u.a. angewendet, um Demenz als Ursache für fehlerhafte Angaben zur Pestizidexposition auszuschließen und Confounding zu verhindern, das dadurch entstehen könnte, dass sich Nicht-Farmer hinsichtlich verschiedener Co-Variablen von Farmern unterscheiden. Der Ausschluss der Landwirte, die keine Pestizidexposition angeben konnten, erfolgte auch vor dem Hintergrund, dass diese einen niedrigeren Median-Wert im Mini-Mental-State-Examination (MMSE)-Test aufwiesen (Median: 22,5, d.h. Hinweis auf eine leichte Demenz) als die Personen, die Angaben zur Pestizidexposition machen konnten (Median: 26 Punkte, d.h. Hinweis auf eine leichte kognitive Beeinträchtigung). Die ausgeschlossenen Nicht-Landwirte, die Mitglied der landwirtschaftlichen Sozialversicherung waren, arbeiteten in Berufen mit Bezug zur Landwirtschaft, z.B. Beschäftigte in Lebensmittel- und Getränkeverarbeitungsbetrieben; Büroangestellte, einschließlich Buchhalter, Kassierer und verwandte Berufe sowie Biowissenschaftler und verwandte technische Berufe. Die aufgrund ihrer Tätigkeit ausgeschlossenen Landwirte, die keine Pestizidexposition angaben, waren Manager, Aufseher oder Leiharbeiter.

Das konditionale logistische Modell wurde adjustiert für Rauchen, Kaffeekonsum, MMSE-Werte, familiäre Belastung mit Parkinson und Pestizidanwendung für Saatgut (in Sensitivitätsanalyse auch Adjustierung für Pestizidanwendung im privaten Garten). Für Pestizide ergaben sich Odds Ratios (OR) >2 für >460 vs. ≤ 108 Anwendungen und $\geq 6,04$ vs. $\leq 3,2$ Anwendungen/Jahr (460 Anwendungen stellen die untere Grenze des vierten Quartils dar; 6,04 Anwendungen/Jahr entsprechen der unteren Grenze des dritten Quartils, vgl. Tabelle 2 der Veröffentlichung von Moisan et al. (2015)). Ausgehend von der unteren Grenze jeweils des 4. Quartils für die Anwendungen (460) und für die Zahl der Anwendungen/Jahr (12,5) ergeben sich rechnerisch 37 Anwendungsjahre. Eine Dauer der Anwendung über dem Median (\geq vs. <38 Jahre) kombiniert mit einer Intensität über dem Median (\geq vs. $<6,04$ Anwendungen pro Jahr) war mit einer OR von 3 assoziiert (vgl. Abbildung 3 in der Veröffentlichung von Moisan et al. (2015)). Aus dieser Kombination ergeben sich rechnerisch ca. 230 Anwendungen als Maß für die Verdopplung des Risikos für eine Parkinson-Erkrankung. Für Insektizide waren die ORs wie folgt: >92 vs. <36 Anwendungen: 1,88 (95% KI 0,98-3,61); $>3,02$ vs. $<1,04$ Anwendungen/Jahr: 2,04 (95% KI 1,03-4,05) (92 Anwendungen und 3,02 Anwendungen/Jahr stellen jeweils die unteren Grenzen des vierten Quartils dar, vgl. Tabelle 3 der Veröffentlichung von Moisan et al. (2015)). Diese Kombination wäre rechnerisch innerhalb von 30 Jahren zu erreichen. Für Fungizide lagen die ORs >2 für ≥ 99 vs. <35 Anwendungen und $\geq 4,02$ vs. $<1,5$ Anwendungen/Jahr (99 Anwendungen und 4,02 Anwendungen/Jahr stellen jeweils die unteren Grenzen des dritten Quartils dar, vgl. Tabelle 3 der Veröffentlichung von Moisan et al. (2015)). Diese Kombination wäre rechnerisch innerhalb von ca. 25 Jahren zu erreichen. Eine Dauer

der Anwendung über dem ersten Quartil (\geq vs. <21 Jahre) kombiniert mit einer Intensität ebenfalls über dem ersten Quartil (\geq vs. $<1,5$ Anwendungen pro Jahr) war mit einer OR von > 2 assoziiert (vgl. Abbildung 3 in der Veröffentlichung von Moisan et al. 2015); dies entspräche rechnerisch 31 kumulativen Anwendungen. Dabei ist zu bedenken, dass der Wertebereich oberhalb des ersten Quartils sehr breit ist (für die Anwendungsdauer 21 bis > 39 Jahre, für die Intensität 1,5 bis $> 11,06$ Anwendungen pro Jahr). Für Herbizide ergaben sich keine signifikant erhöhten Risiken bei Betrachtung der Zahl der Anwendungen, der Dauer der Anwendung in Jahren oder der Intensität (Zahl der Anwendungen pro Jahr). Die Autoren fanden auch eine OR von 2,6 (95% KI 1,3-5,0) für Pestizidanwendung im Weinbau und ermittelten auch hier Dosis-Wirkungsbeziehungen für Anwendungsjahre (nicht berichtet), Zahl der Anwendungen (nicht berichtet) und die Intensität. Der Median der Intensität für Pestizidanwendung im Weinbau lag bei 12 Anwendungen/Jahr; die OR für eine Exposition $>$ Median betrug 3,33 (vgl. Tabelle 5 bei Moisan et al. (2015)). Zum Vergleich: Für Pestizidanwendung allgemein (ohne Bezug zum Weinbau) lag der Median der Intensität bei ca. 6 Anwendungen/Jahr, d.h. im Weinbau ist von einer doppelt so hohen Intensität auszugehen wie allgemein für Pestizide. In ihrer Diskussion gehen die Autoren darauf ein, dass im Weinbau sowohl Insektizide als auch Fungizide vielfach zur Anwendung kommen. Die Autoren erwähnen zudem, dass nur 8 Personen angaben, im Obstbau gearbeitet zu haben, was eine Analyse für diesen Farmtyp nicht ermöglichte.

Elbaz et al. (2009)

Eine frühere Studie innerhalb der französischen landwirtschaftlichen Krankenversicherung basierte auf Verwaltungsdaten aus den Jahren 1998 und 1999. Die Analyse erfolgte mit allen Fällen und allen Kontrollen aus der landwirtschaftlichen Krankenversicherung (d.h. nicht nur den exponierten Farmarbeitern). Die Diagnosen der Fälle wurden durch medizinische Untersuchung verifiziert oder es wurde Kontakt zum diagnosestellenden Neurologen aufgenommen. Es erfolgte ein Matching mit Kontrollpersonen (maximal 1:3) nach Alter, Geschlecht, Wohnregion. Auch die Kontrollen wurden untersucht, um bei ihnen Parkinson auszuschließen. Die Teilnehmer durften 18 bis 75 Jahre alt sein. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Studie lag bei 68 Jahren und die mediane Zeitspanne zwischen Diagnose und Studie bei 1,5 Jahren.

Die Teilnehmer gaben zunächst in einem Fragebogen zur Berufshistorie an, ob sie selbst beruflich Pestizide gesprüht haben. Alle mit eigener beruflicher Exposition laut Selbstangabe wurden von einem Arbeitsmediziner zu Hause interviewt. Bei den als beruflich exponiert bestätigten Personen erfolgte eine detaillierte Abfrage der Exposition: Charakteristika der Farmen wie angebaute Pflanzen, gehaltene Tiere und Größe der Flächen und die jeweils erfolgte

Anwendung von Pestiziden (Substanz, Beginn, Ende, Häufigkeit, Arbeitsstunden, Art der Ausbringung). In dieser Studie wurden auch die Farmen inspiziert, um weitere Informationen vor Ort zu sammeln wie etwa alte Kanister, Rechnungen und Ausbringungskalender. Die Informationen zur Exposition wurden von Spezialisten auf Plausibilität geprüft. Im Fall von Auffälligkeiten erfolgten Rücksprachen mit den Teilnehmern.

Die Analysen wurden mit 224 Fällen und 557 Kontrollen durchgeführt, für die detaillierte Informationen vorlagen, d.h. mit 4 Fällen (1,8%) und 41 Kontrollen (6,9%) weniger als für die Studie rekrutiert wurden. Der Anteil der ausgeschlossenen, mit Pestiziden exponierten Kontrollen an allen exponierten Kontrollen betrug 10,7% ($n = 27$), d.h. bei den Kontrollen fehlten häufiger detaillierte Angaben zur Exposition als bei den Fällen. Die Analysen zu chemischen Gruppen wurden a) entweder beschränkt auf Personen, für die die jeweilige Information vorlag oder b) mit allen Personen nach einer multiplen Imputation fehlender Information durchgeführt. Die Risikoschätzer für b) waren generell niedriger als die für a). In der Studie traten fehlende Informationen häufiger bei den älteren als bei den jüngeren Teilnehmern auf.

Die Analyse erfolgte mittels konditionaler logistischer Regression adjustiert für Rauchen und geistige Verfassung. Ausschließliche Pestizidexposition durch Gartenarbeit wurde als eigene Kategorie in die Analyse aufgenommen. Personen mit fehlenden Informationen zu verwendeten Pestiziden wurden von der Analyse ausgeschlossen; für die Funktionsgruppen betraf dies jeweils $\leq 3\%$. Es wurde eine OR von 2,0 (95% KI 1,0-3,5) für >38 exponierte Jahre mit Pestiziden ermittelt. Diese mit einer Risikoverdopplung einhergehende Anwendungsdauer entspricht der Dauer von 37 Jahren, die sich rechnerisch – wie oben dargestellt – ausgehend von der unteren Grenze jeweils des 4.Quartils für die Anwendungen (460) und für die Zahl der Anwendungen / Jahr (12,5) in der Studie von Moisan et al. (2015) ergibt. Die OR für <38 Jahre lag bei 1,6. Detailliertere Analysen wurden für Männer durchgeführt; hier zeigte sich eine Beziehung zwischen Pestiziden, Fungiziden, Insektiziden und Herbiziden mit Parkinson nur für Männer mit Krankheitsbeginn ab 65 Jahren, nicht aber für Jüngere. Bei den Älteren hatten sowohl lang als auch kurz Exponierte ($>$ bzw. $<$ Median kumulative Stunden) verglichen mit nicht Exponierten bereits ORs von ≥ 2 .

Es wurde zudem eine Analyse der 29 von 50 chemischen Gruppen mit mindestens 5% exponierten Kontrollen durchgeführt. Die 95%-Konfidenzintervalle waren hier allerdings oft sehr breit. Für etliche Personen fehlten Informationen für die chemischen Gruppen; die erste Analyse fand unter Ausschluss dieser Personen statt. Für jede einzelne chemische Gruppe wurde eine multiple Imputation durchgeführt, um die fehlenden Informationen zu schätzen. Für die chemische Gruppe der Organochloride zeigten sich über alle Analysen konsistent signifikant positive Assoziationen bzw. Dosis-Wirkungs-Beziehungen mit Parkinson.

Galanaud et al. (2005)

Diese Auswertung basiert auf demselben Studienmaterial wie die Auswertung von Elbaz et al. (2009). In der Analyse von Galanaud et al. (2005) ergab sich nur für Nieraucher eine Beziehung zwischen Pestizidanwendung und Parkinson, nicht aber für Raucher. Für 40 bis 45 exponierte Jahre lag die OR bei 2,2 (95% KI 0,8-5,9), über 45 Jahre lag sie bei 1,6 (95% KI 0,6-4,7).

Schlussfolgerung: Aus den beiden letztgenannten Studien mit Versicherten bei der französischen landwirtschaftlichen Krankenversicherung gehen zwar erhöhte Risikoschätzer für exponierte Jahre bzw. teilweise für exponierte Stunden hervor. Diese Variablen eignen sich aber für die Ableitung eines Dosismaßes zur Beschreibung der besonderen Personengruppe nicht. Vor diesem Hintergrund wird nachfolgend nur die Studie von Moisan et al. (2015) zur Beschreibung der besonderen Personengruppe herangezogen (Abschnitt 5).

Agricultural Health Study (AHS)

Aus der Agricultural Health Study, die in Iowa und North California durchgeführt wurde, werden nachfolgend die Auswertung der Erhebung fünf Jahre nach Studieneinschluss (Kamel et al., 2007) und die Auswertung der Follow-up-Erhebung nach 20 Jahren (Shrestha et al., 2020) dargestellt.

Kamel et al. (2007)

Die AHS ist eine prospektive Kohortenstudie mit dem Schwerpunkt Krebserkrankungen bei landwirtschaftlich Beschäftigten. Zwischen 1993 und 1997 wurden in Iowa und North Carolina 84.738 lizenzierte „private“ Pestizidanwender bzw. ihre Ehepartner in die Studie eingeschlossen. Als „private“ Anwender galten dabei vor allem Farmer. Auch „kommerzielle“ Anwender mit häufigerer Anwendung von Pestiziden als „private“ Anwender (etwa Schädlingsbekämpfer oder Pestizidanwender in Lagerhäusern oder Getreidemühlen) wurden für die AHS rekrutiert (Alavanja et al., 2005), waren aber nicht Bestandteil der Auswertung von Kamel et al. (2007). Von den „privaten“ Anwendern, die im Rahmen von Zertifizierungsveranstaltungen rekrutiert wurden, willigten 52.393 (84%) in die Studienteilnahme ein sowie 32.345 der Ehepartner (74%). Mit einem Fragebogen wurden u.a. die bisherige Pestizidanwendung und medizinische Diagnosen einschließlich ärztlich diagnostiziertem Parkinson erfasst. Bei den „privaten“ An-

wendern erfolgte nach einem Monat eine weitere detaillierte Erhebung zur Pestizidanwendung, zu selbst berichteten neurologischen Symptomen und wiederum zu einer ärztlich diagnostizierten Parkinsonerkrankung (44% Ausfüllquote). Die Anwender, die den zweiten Fragebogen ausfüllten, ähnelten denen, die dies nicht taten, hinsichtlich der meisten Aspekte, einschließlich der Pestizid-Exposition (Tarone et al., 1997). Die Angaben im zweiten Fragebogen wurden u.a. zur Validierung der Angaben aus dem ersten Fragebogen verwendet. Von 1999 bis 2003 erfolgte eine telefonische Nacherhebung, an der 68% der Kohorte teilnahmen.

Die an der Nacherhebung teilnehmenden Personen waren häufiger als die Nicht-Teilnehmenden die Eheleute der zertifizierten Anwender (42% vs. 31%), häufiger aus Iowa (66% vs. 57%), besser gebildet (48% vs. 41% mit mehr als Sekundarschulabschluss) und häufiger niemals Raucher (62% vs. 56%). Die Autoren geben an, dass der Anteil derer, die initial angaben, jemals Pestizide verwendet haben, bei den Nachuntersuchten und den Nicht-Nachuntersuchten gleich war (82% vs. 83%).

Zur Basiserhebung wurden die Teilnehmer über die lebenslange eigenhändige Anwendung von Pestiziden befragt. Die Expositionsvariable ergab sich aus der Anzahl der Tage pro Jahr multipliziert mit Jahren der Verwendung. Ein logistisches Regressionsmodell beinhaltete außerdem die Co-Variablen Alter zum Zeitpunkt der Rekrutierung, Bundesstaat und Teilnehmer-typ (Zertifizierter Anwender oder Angehöriger). Verglichen mit 0-64 kumulativen Anwendungen betrug die Odds Ratio (OR) für inzidenten Parkinson für ≥ 397 kumulative Anwendungen von Pestiziden 2,3 (95% KI 1,2-4,5). Die Beziehung zwischen exponierten Jahren und Parkinson war laut Darstellung in der Veröffentlichung vergleichbar (entsprechende Ergebnisse wurden dazu nicht dargestellt). Stratifiziert nach Bundesstaat ergaben sich ähnliche Ergebnisse für Iowa und North Carolina. Die Ergebnisse waren auch ähnlich für „private“ Anwender sowie ihre Ehepartner. Bei Einschluss von Parkinsonfällen, die ausschließlich durch einen Abgleich mit dem Nationalen Todesursachenregister identifiziert wurden, änderte sich der Risikoschätzer nicht nennenswert. Bei Alavanja et al. (2005) erfährt man, dass die mediane Häufigkeit von Pestizidanwendungen bei landwirtschaftlichen, d.h. „privaten“ Anwendern bei 13 Tagen pro Jahr lag. Damit ergäbe sich rechnerisch bei 397 Anwendungen nach einem Anwendungszeitraum von 30 Jahren ein verdoppeltes Risiko für eine Parkinson-Erkrankung.

Die Stärke der Studie liegt insbesondere im prospektiven Design, der initial hohen Teilnahmequote der Pestizidanwender und Ehepartner sowie in der ausführlichen Erhebung der eigenen Pestizidanwendung. Zudem wurden Personen mit inkonsistenten bzw. fehlenden Angaben zum Vorliegen einer ärztlich diagnostizierten Parkinsonerkrankung von den Analysen ausgeschlossen. Eine Schwäche dieser Studie besteht darin, dass die Selbstangaben zu Par-

kinson nicht verifiziert wurden. Einen weiteren Nachteil stellt der kurze Nachbeobachtungszeitraum dar. Die Auswertung beruht auf dem ersten Follow-Up, welches im Durchschnitt 5 Jahre nach der Basiserhebung stattfand. Die inzidenten Parkinsonfälle berichteten verglichen mit Kontrollpersonen häufiger zur Basiserhebung bereits über Riech- und Geschmacksstörungen und gaben häufiger ein Zittern der Hände an.

Shrestha et al. (2020)

Diese Auswertung der Agricultural Health Study beruht auf dem 20-Jahres-Follow-up (4. Follow-up) der Kohorte. Basierend auf den Angaben der Teilnehmer zu Studienbeginn und ohne Berücksichtigung etwaiger Tätigkeitswechsel zeigte sich keine Assoziation zwischen der kumulativen Pestizidexposition bei Studieneinschluss und der Parkinsoninzidenz. Lediglich bei weiblichen Ehepartnern zeigte sich eine erhöhte Hazard Ratio (HR) von 1,58 (95% KI 1,00-2,50) für die kumulative Anwendung über 51 Tagen (Median) verglichen mit keiner Exposition. Männliche zertifizierte Anwender hatten eine HR von 0,79 (95% KI 0,59-1,06) für den Vergleich >458 Tage vs. 0-64 Tage. Die Verwendung der Informationen zur Exposition bis zum 1. Follow-up (Daten von 63,9% der Anwender und 73,6% der Ehepartner) veränderte die Ergebnisse nicht. Damit stehen die Ergebnisse im Widerspruch zur Auswertung von Kamel et al. (2007), die auf dem ersten Follow-up basierte. Methodische Schwächen der Analyse des 20-Jahres-Follow-up sind die nicht fortgeführte Aktualisierung der Expositionsvariablen und ein relativ hoher Anteil an Personen, die an den aufeinanderfolgenden Follow-up-Erhebungen nicht mehr teilnahmen, mit einem Unterschied zwischen Anwendern und Ehepartnern: Bei den Ehepartnern – für die sich ein Zusammenhang zwischen kumulativer Anwendung und Parkinson-Erkrankung zeigte – lag die Teilnahme an der Follow-up-Untersuchung deutlich höher als bei den Anwendern (bei denen somit viele inzidente Fälle sicherlich nicht erfasst wurden).

Schlussfolgerung: Da die Studie von Shrestha et al. (2020) aufgrund der genannten methodischen Schwächen keinen soliden Beitrag zur Ableitung eines Dosismaßes leistet, das zur Beschreibung der besonderen Personengruppe herangezogen werden kann, wird hierzu nachfolgend lediglich die Studie von Kamel et al. (2007) betrachtet (Abschnitt 5).

Populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie in Deutschland (Seidler et al., 1996)

Fälle in dieser Studie waren Personen mit Diagnosestellung ab 1987 und einem Alter von maximal 65 Jahren. Sie stammten aus 9 deutschen Krankenhäusern. Insgesamt handelt es sich um 380 Fälle, deren klinische Diagnosestellung eines Parkinson-Syndroms zwischen

1987 und 1992 erfolgte (vgl. auch Hellenbrand et al. (1996)). Die Kontrollen wurden mittels Random-Route-Verfahren einerseits aus der Nachbarschaft der Fälle (n=379) und andererseits aus derselben urbanen oder ländlichen Region (n=376) identifiziert und waren im selben Alter und hatten dasselbe Geschlecht wie die Fälle. Eine Teilnahmequote für die Kontrollen konnte in der Studie nicht berechnet werden, da die Kontrollpersonen über das Random-Route-Verfahren rekrutiert wurden. Das Indexdatum war das Diagnosedatum bei Fällen und 1 Jahr vor dem Interview bei Kontrollpersonen. Die Exposition mit Pestiziden wurde in dieser Studie ausschließlich in Bezug auf die Pestizidnutzung im eigenen Garten ermittelt. Die ermittelten Anwendungsjahre wurden mit dem Faktor 1, 2 oder 3 gewichtet, je nachdem, ob eine Anwendung selten, zu speziellen Indikationen oder (regelmäßig) saisonal erfolgte. Daraus ergab sich die Variable Dosisjahre. Es wurde eine konditionale logistische Regression adjustiert für Rauchen und Bildung durchgeführt. Die Patienten waren im Durchschnitt 56,2 Jahre alt; jeweils ca. 30% von ihnen waren jemals mit Insektiziden bzw. Herbiziden exponiert. Eine Anwendung von Herbiziden >80 Dosisjahre vs. keine Herbizide angewandt ergab Odds Ratios (OR) von 2,2 (95% KI 0,9-5,2) bei Nachbarschaftskontrollen und 2,4 (95% KI 1,0-6,0) bei regionalen Kontrollen. Bei regionalen Kontrollen war die OR auch für 40-80 Dosisjahre deutlich erhöht (OR = 3,0 (95% KI 1,5-6,0)). Die Anwendung von Insektiziden >80 Dosisjahre vs. keine Insektizide angewandt ergab eine OR von 2,1 (95% KI 0,9-4,8) bei regionalen Kontrollen. Für 40-80 Dosisjahre betrug die OR 2,5 (95% KI 1,4-4,5). 80 Dosisjahre entsprechen bei saisonaler Anwendung (unter der Annahme von 3 Anwendungen pro Jahr) ca. 27 Anwendungsjahren.

Schlussfolgerung: Da diese Studie die Pestizidexposition in der Freizeit im eigenen Garten erfasst, eignet sie sich nicht primär zur Ableitung einer Verdopplungsdosis für die berufliche Exposition, sie kann aber zur Überprüfung der Plausibilität der Ableitung aus anderen Studien herangezogen werden (vgl. Abschnitt 5).

Krankenhausbezogene Fall-Kontroll-Studie in den Niederlanden

(van der Mark et al., 2014b)

Fälle und Kontrollpersonen für diese Studie wurden zwischen 2010 und 2012 in 5 Krankenhäusern in 4 Regionen rekrutiert. Geeignete Fälle hatten die Parkinson-Diagnose von 2006 bis 2011 und ihre medizinischen Akten wurden von Neurologen auf tatsächliche Parkinson-Erkrankung hin geprüft. Kontrollen waren Patienten der neurologischen Abteilungen der Kliniken zwischen 2006 und 2011 mit nicht neurodegenerativen Symptomen. Es erfolgte ein Matching nach Klinik, Alter, Geschlecht und Besuchsdatum der Klinik (\pm 3 Jahre). Die Teilnahmequote bei Fällen betrug 45% (n=444), bei Kontrollen 35% (n=876). Die Studienteilnehmer

wurden ausführlich hinsichtlich ihrer Berufs- und Tätigkeitsbiographie befragt. Im Fall von zurückliegenden Tätigkeiten im Bereich der Landwirtschaft oder des Gartenbaus wurde zusätzlich die berufliche Anwendung von Insektiziden, Herbiziden und Fungiziden als jährliche Anzahl von Tagen mit Pestizidanwendung erfragt (<1/Jahr, 1-5/Jahr, 6-20/Jahr, 21-50/Jahr oder >50/Jahr).

Die statistischen Analysen erfolgten für Pestizide insgesamt sowie die Funktionsgruppen Herbizide, Fungizide und Insektizide. Es wurden Variablen mit 2 verschiedenen Verfahren abgeschätzt. Das erste Verfahren beruht auf der Ableitung der Exposition mittels einer JEM, bereinigt für tatsächliche Pestizidanwendung bei Farmarbeitern und Gärtnern. Das zweite Verfahren verwendete spezifisch für Farmer und Gärtner einen Expositionsalgorithmus, in den Dauer/Häufigkeit der eigenhändigen Anwendung, Schutzmaßnahmen, Art der Ausbringung und Bystander-Exposition eingingen. Es wurde eine konditionale logistische Regression adjustiert für Rauchen, Kaffeekonsum, berufliche Skills und beruflicher Status durchgeführt. Es zeigten sich für Pestizide allgemein und die drei Funktionsgruppen keine deutlich erhöhten Risiken für Parkinson. Nur für die Einzelsubstanz Benomyl zeigte diese Studie eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung, wobei die Exposition über eine Crop Exposure Matrix abgebildet wurde.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Studie innerhalb der normalen Bevölkerung. Die Studie wurde weder in einer stark von Landwirtschaft geprägten Region noch in einer beruflichen Kohorte durchgeführt. Die Expositionsprävalenz ist entsprechend niedrig. Nur maximal⁵ 5,5%, 5,9% und 3,9% der Fälle gaben an, Insektizide, Herbizide und Fungizide in der Vergangenheit beruflich eigenhändig angewendet zu haben. Bei den Kontrollen betraf das maximal 4,6%, 4,6% und 3,4%. Möglicherweise ist das Studiendesign ein Faktor dafür, dass eine Risiko-Beziehung zwischen Pestiziden und Parkinson nicht zu beobachten war. Eine weitere Schwäche dieser Studie sind die niedrigen Teilnahme-Quoten sowohl bei Fällen als auch bei Kontrollpersonen.

Schlussfolgerung: Sowohl für Pestizide allgemein als auch für Insektizide, Fungizide und Herbizide zeigten sich keine deutlichen Risikoerhöhungen bei hoher verglichen mit niedriger Exposition. Woran das liegt, ist unklar. Ein möglicher Faktor ist, dass die Studie in keiner speziell durch die Landwirtschaft geprägten Studienbevölkerung durchgeführt wurde. Entsprechend

⁵ Laut Tabelle 2 im Supplement zur Publikation von van der Mark et al. (2014b) wurden aus den Referenzkategorien all diejenigen ausgeschlossen, die laut JEM mit Insektiziden, Herbiziden oder Fungiziden exponiert waren. D.h. die angegebenen Prozentsätze der durch eigenhändige Anwendung exponierten Personen sind sogar etwas zu hoch angegeben.

wird diese Studie nicht zur Beschreibung der besonderen Personengruppe herangezogen (vgl. Abschnitt 5).

Familienbezogene Fall-Kontroll-Studie in Durham, North Carolina

(Hancock et al., 2008)

Die Studienpopulation besteht aus an Parkinson erkrankten und nicht erkrankten Familienmitgliedern. Die Rekrutierung der Fälle erfolgte ähnlich wie in der zentralkalifornischen Fall-Kontroll-Studie (siehe oben) über Aufrufe mithilfe von Neurologen, Ärzten, Krankenhäusern, Selbsthilfegruppen, Medien und Bekannten. Als Kontrollen wurden Familienmitglieder rekrutiert. Die ermittelten Risikoschätzer beziehen sich in dieser Studie auf die private und berufliche Exposition. Es wurden Schätzer für exponierte Jahre, Anwendungen/Jahr und kumulative Anwendungen berichtet. Das Verdopplungsrisiko lag für Pestizide allgemein bei 215 Anwendungen. Eine ausschließliche Dosisableitung für berufliche Exposition ist aber nicht möglich. Darüber hinaus kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Expositionssituation der Familienmitglieder derjenigen der Allgemeinbevölkerung entspricht. Zudem wurde für die Fälle und Kontrollen keine Teilnahme- bzw. Rekrutierungsquote angegeben.

Schlussfolgerung: Aufgrund der geringen Studienqualität und vor dem Hintergrund, dass in dieser Studie eine Dosisableitung für eine ausschließlich berufliche Exposition nicht möglich ist, wird diese nicht zur Beschreibung der besonderen Personengruppe herangezogen (vgl. Abschnitt 5).

Weitere Studien

Es liegen weitere Studien vor (z.B. Liou et al. (1997); Nuti et al. (2004); Petrovitch et al. (2002)), aus denen vor allem Risikoschätzer für exponierte Jahre hervorgehen. Diese können aber zur Ableitung einer Verdopplungsdosis nicht herangezogen werden, da hierfür auch die Häufigkeit der Anwendung wichtig ist.

3.7.2 Einfluss einzelner Tätigkeiten auf das pestizidbezogene Parkinson-Risiko

In einigen epidemiologischen Studien wurden Risikoschätzer für besondere Tätigkeiten ermittelt. Aus diesen geht hervor, dass v.a. Tätigkeiten zu einem erhöhten Risiko für eine Parkinsonerkrankung führen, bei denen es zu einer dermalen oder inhalativen Exposition kommen kann (Tabelle 6). Analog hierzu wurde in den französischen Studien von Moisan et al. (2015) und Elbaz et al. (2009) ausschließlich das Ausbringen von Pestiziden („personally spraying pesticides“) hinsichtlich des Effekts auf das Parkinsonrisiko untersucht. Bei der Betrachtung

der Ergebnisse aus der Studie von Kamel et al. (2007) ist zu berücksichtigen, dass die beiden Tätigkeiten (d.h. eigenes Mischen / Ansetzen oder eigene Ausbringung) anders als bei Narayan et al. (2017) nicht kombiniert analysiert wurden.

Tabelle 6: Einzelne Tätigkeiten und Risikoschätzer für das pestizidbezogene Parkinsonrisiko

Studie	Erfasste Tätigkeiten	Risikoschätzer
Narayan et al. (2017) (Fall-Kontroll-Studie in Zentralkalifornien, USA)	jemals Mischen oder Einfüllen von Pestiziden vs. keine berufliche Verwendung von Pestiziden	OR = 1,62 (95% KI 1,00-2,60)
	jemals Pestizidanwendung ohne eigenes Mischen von Pestiziden vs. keine berufliche Verwendung von Pestiziden	OR = 1,20 (95% KI 0,73-1,96)
Liew et al. (2014) (Fall-Kontroll-Studie in Zentralkalifornien, USA)	jemals direkte Pestizidexposition wie Ausbringen und Mischen versus keine Exposition	OR = 1,60 (95% KI 0,79-3,22) (Männer und Frauen) OR = 2,00 (95% KI 0,92-4,37) (Männer) OR = 0,82 (95% KI 0,48-1,40) (Frauen)
	jemals landwirtschaftliche Tätigkeiten mit möglicher Bystander-Exposition (aber kein direkter Umgang mit Pestiziden) versus keine Exposition	OR = 1,23 (95% KI 0,89-1,68) (Männer und Frauen) OR = 1,62 (95% KI 1,08-2,43) (Männer) OR = 0,98 (95% KI 0,18-5,51) (Frauen)
Kamel et al. (2007) (Kohortenstudie in Iowa und North Carolina, USA)	eigenes Mischen / Ansetzen von Pestiziden ($\geq 50\%$ der Zeit, in der Pestizide verwendet werden) vs. nie selbst angesetzt / gemischt	OR = 1,2 (95% KI 0,5-2,7)
	eigenes Ausbringen von Pestiziden ($\geq 50\%$ der Zeit, in der Pestizide verwendet werden) vs. nie selbst ausgebracht	OR = 1,9 (95% KI 0,7-4,7)

OR = Odds Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall

In der Studie von Krenz et al. (2015) konnte mittels Biomonitoring im Zeitverlauf gezeigt werden, dass es bei landwirtschaftlichen Anwendern von Organophosphat- bzw. Carbamat-Insektiziden zu einer Hemmung der Butyrylcholinesterase während der Anwendungssaison im Vergleich zur Situation davor kommt. Diese Hemmung fiel u.a. für diejenigen Pestizidanwender höher aus, die selbst Pestizide ansetzten oder die Behälter befüllten ($\beta = -3,97$, $p = 0,002$), ihre persönliche Schutzausrüstung nicht an einem geschützten Platz aufbewahrten ($\beta = -3,4$, $p = 0,014$) oder keine chemikalienfesten Stiefel trugen ($\beta = -16,6$, $p < 0,001$). Diese Ergebnisse fielen ähnlich aus wie die einer früheren Studie (Hofmann et al., 2010), in der zusätzlich eine erhöhte innere Exposition auch für die Tätigkeit Reinigen der Sprühgeräte gezeigt werden konnte. Die Bedeutung der dermalen Exposition z.B. beim Mischen von Pestiziden mit der Hand (statt unter Verwendung eines Stockes) konnte darüber hinaus auch in der Studie von Callahan et al. (2017) auf der Basis von Biomonitoring-Ergebnissen gezeigt werden.

3.7.3 Einfluss von Art der Ausbringung und Schutzmaßnahmen

In der Agricultural Health Study steht für die Gewichtung kumulativer Pestizid-Expositionsvariablen der umfassende Intensitäts-Algorithmus zur Verfügung. Die Gewichtungsfaktoren wurden von Dosemeci et al. (2002) und aktualisiert von Coble et al. (2011) dargestellt. Allerdings wurde der Algorithmus bei Auswertungen des Zusammenhangs zwischen Pestiziden und Parkinson in der Veröffentlichung von Kamel et al. (2007) nicht zur Gewichtung der Exposition eingesetzt.

In der niederländischen krankenhausbezogenen Fall-Kontrollstudie wurde ein daran angelehnter Algorithmus verwendet, um die kumulative Exposition zu gewichten (van der Mark et al., 2014b).

Darüber hinaus gibt es drei Feldstudien zu den Bedingungen in Frankreich im Weinanbau und im offenen Feldanbau. Hier erhält man Informationen zu den Prädiktoren der dermalen Exposition während des Mischens und Abfüllens von Pestiziden, während des Ausbringens und während der Reparatur von Equipment. Für den Weinbau wurden von den Autoren basierend auf ihren Beobachtungen Algorithmen gebildet; einen für das Mischen/Abfüllen, einen für das Ausbringen und einen für die Reparatur von Equipment. Diese beziehen allerdings auch Faktoren ein wie Anzahl der Phasen des Mischens oder Ausbringens an einem Arbeitstag (Baldi et al., 2006; Baldi et al., 2012; Lebailly et al., 2009).

Jedoch wurde keiner der genannten Ansätze zur Abbildung der Intensität der Exposition in den Studien angewendet, die zur Ableitung eines Dosismaßes als geeignet angesehen werden (Kamel et al., 2007; Moisan et al., 2015; Narayan et al., 2017). Vielmehr wurden in diesen lediglich die Tage mit eigener Anwendung von Pestiziden multipliziert mit den verwendeten Jahren (Kamel et al., 2007; Moisan et al., 2015) oder die Jahre mit eigener Anwendung von Pestiziden analysiert (Narayan et al., 2017).

Lediglich Kamel et al. (2007) berichten von einer Gewichtung der Expositionsvariable für die Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung. Der verwendete Score allein hatte eine inverse Beziehung mit der Parkinsoninzidenz (OR = 0,7; 95% KI 0,3-1,7) beim Vergleich der Personen mit höchstem Schutz und Personen mit niedrigstem Schutz. Kamel et al. (2007) gewichteten auch die kumulative Exposition mithilfe dieses Scores und berichten, dass sich die Risikoschätzer bei Verwendung des gewichteten Scores nicht von denen für den ungewichteten Score unterschieden.

Vor diesem Hintergrund lässt sich aus den einzelnen epidemiologischen Studien keine Wichtung des Dosismaßes in Abhängigkeit von der Art der Ausbringung und der umgesetzten Schutzmaßnahmen begründen.

Darüber hinaus analysierten Narayan et al. (2017) in der zentralkalifornischen Fall-Kontroll-Studie den Gebrauch von Schutzmaßnahmen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung (insbesondere Handschuhe) das Risiko für die Krankheitsentstehung nicht reduziert (OR = 1,33; 95% KI 0,80-2,20 bei beruflicher Exposition ohne Schutzausrüstung; OR = 1,64; 95% KI 1,06- 2,53 bei beruflicher Exposition mit Schutzausrüstung); allerdings wurden die Risikoschätzer nicht für Häufigkeit/Höhe der Exposition adjustiert. Die Autoren gehen davon aus, dass die berichtete Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung ein Surrogatparameter für die Verwendung von toxischeren oder als toxischer empfundenen Pestiziden darstellt. In einer persönlichen Mitteilung führte Frau Prof. Ritz, Letztautorin der Publikation von Narayan et al. (2017), darüber hinaus aus, dass nicht immer die geeigneten chemikalienfesten Schutzhandschuhe getragen wurden.⁶ Entsprechend sehe sie weiteren Forschungsbedarf zur Aufklärung der Effekte von Schutzmaßnahmen und persönlicher Schutzausrüstung auf die Pestizidexposition und das Risiko für die Krankheitsentstehung. In die zur Ableitung des Dosismaßes herangezogene Expositionsgröße „Jahre mit Anwendung von Pestiziden bzw. spezifischer Funktionsgruppen“ ging der Gebrauch von Schutzmaßnahmen bzw. persönlicher Schutzausrüstung nicht ein.

Moisan et al. (2015) und Elbaz et al. (2009) haben in ihren Fall-Kontroll-Studien in der französischen landwirtschaftlichen Krankenversicherung den Gebrauch von Schutzkleidung bewusst nicht berücksichtigt und begründen dies u.a. auch unter Verweis auf andere Studien, die darauf hinweisen, dass persönliche Schutzausrüstung von französischen Landwirten im betrachteten Zeitraum nur selten verwendet wurde (Lebailly et al., 2009). Darüber hinaus verweisen die Autoren darauf, dass persönliche Schutzausrüstung auch eine Quelle für sekundäre Pestizidexposition darstellen kann und die Wirkung mancher persönlicher Schutzausrüstung hinterfragt wird. In Frankreich – so die Autoren – werde erst in den zurückliegenden Jahren (d.h. ab Anfang der 2000er Jahre) die Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung in der landwirtschaftlichen Aus- und Fortbildung thematisiert und in der Folge auch umgesetzt (Elbaz et al., 2009). Elbaz et al. (2009) geben außerdem zu bedenken, dass entsprechende Angaben möglicherweise einem starken Effekt der sozialen Erwünschtheit unterliegen könnten.

3.7.4 Analyse des zeitlichen Trends der pestizidbezogenen Parkinson-Risiken im Bereich von Landwirtschaft und Gartenbau

Im Zeitverlauf ergaben sich Änderungen bei Art und Risikopotential der verwendeten Pestizide, bei der Art der Ausbringung (hier insbesondere technische Aspekte, z.B. Traktoren mit

⁶ Persönliche Mitteilung von Frau Prof. Beate Ritz, University of California, Los Angeles, Fielding School of Public Health und David Geffen School of Medicine, 14. September 2022

Kabinen), bei den angebauten Kulturen sowie bei der Größe der Betriebe. Der Einfluss dieser geänderten Bedingungen oder Schutzmaßnahmen lässt sich bisher nicht aus einzelnen epidemiologischen Studien ableiten (vgl. Abschnitt 3.7.3).

Allerdings ermöglicht die Metaregression über Register-, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien mit adäquater Qualität aus den Jahren 1992 bis 2014 die Analyse dieser empirischen Daten auf eine mögliche Änderung des Risikoschätzers im Zeitverlauf. Die Analyse basiert auf dem systematischen Literaturreview mit Meta-Analyse von Gunnarsson und Bodin (2017), in das Veröffentlichungen aus den Jahren 1992 bis 2014 einbezogen worden waren (Suche bis 1.2.2016). Die in diesen Review eingeschlossenen Studien bildeten die Bedingungen der Pestizid-Anwendung in der Landwirtschaft und im Gartenbau in unterschiedlichen Ländern ab. In die Analyse des zeitlichen Verlaufs der Risikoschätzer wurden diejenigen Studien einbezogen, deren Qualität von den Autoren in ihrer Risk-of-Bias-Analyse als adäquat eingeschätzt wurde (Armon global score Class II quality) (Ascherio et al., 2006; Brighina et al., 2008; Elbaz et al., 2009; Liew et al., 2014; Petrovitch et al., 2002; Seidler et al., 1996; Semchuk et al., 1992; Tanner et al., 2011). Es wurde eine Metaregression durchgeführt, um die Abhängigkeit des Risikoschätzers von dem durchschnittlichen (letzten) Expositionsjahr der Studienteilnehmenden zu berechnen. Als letztes Expositionsjahr wurde im Sinne einer groben Abschätzung das Jahr verstanden, in dem die Studienteilnehmenden durchschnittlich 65 Jahre wurden (Median). Im Ergebnis der Metaregression ergibt sich ein statistisch nicht signifikanter Abfall des Risikoschätzers für eine Parkinson-Erkrankung um 1,4% pro Jahr (als „best estimate“) (vgl. Abbildung 1). Die sich daraus ergebende Formel⁷ zur Berechnung des Korrekturfaktors des relativen Parkinson-Erkrankungsrisikos im jeweils betrachteten Jahr lautet:

Korrekturfaktor = 0,986 *betrachtetes Jahr minus Ausgangsjahr 1960*

mit Korrekturfaktor = Faktor, um den das relative Parkinsonrisiko im betrachteten Jahr gegenüber dem Ausgangsjahr 1960 reduziert wird,

Ausgangsjahr = letztes Jahr, in dem kein Korrekturfaktor angewandt wird.

Es ist darauf hinzuweisen, dass empirische Daten aus den einbezogenen Studien nur für die „letzten Expositionsjahre“ 1980 bis 2000 vorliegen. Wird von einer durchschnittlichen Expositionszeit von 20 Jahren ausgegangen, so ergibt sich das Jahr 1960 als Ausgangsjahr. Da

⁷ Quelle der angegebenen Formel für den Korrekturfaktor: Dr. Karla Romero Starke und Prof. Dr. Andreas Seidler, Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin, Technische Universität Dresden: persönliche Mitteilung, Juni 2022

weiterhin für die Zeit nach dem Jahr 2000 keine empirischen Daten vorliegen, sollte der Korrekturfaktor allenfalls für fünf weitere Jahre extrapoliert werden. Ab dem Jahr 2005 sollte der Korrekturfaktor mangels empirischer Absicherung nicht weiter reduziert werden.

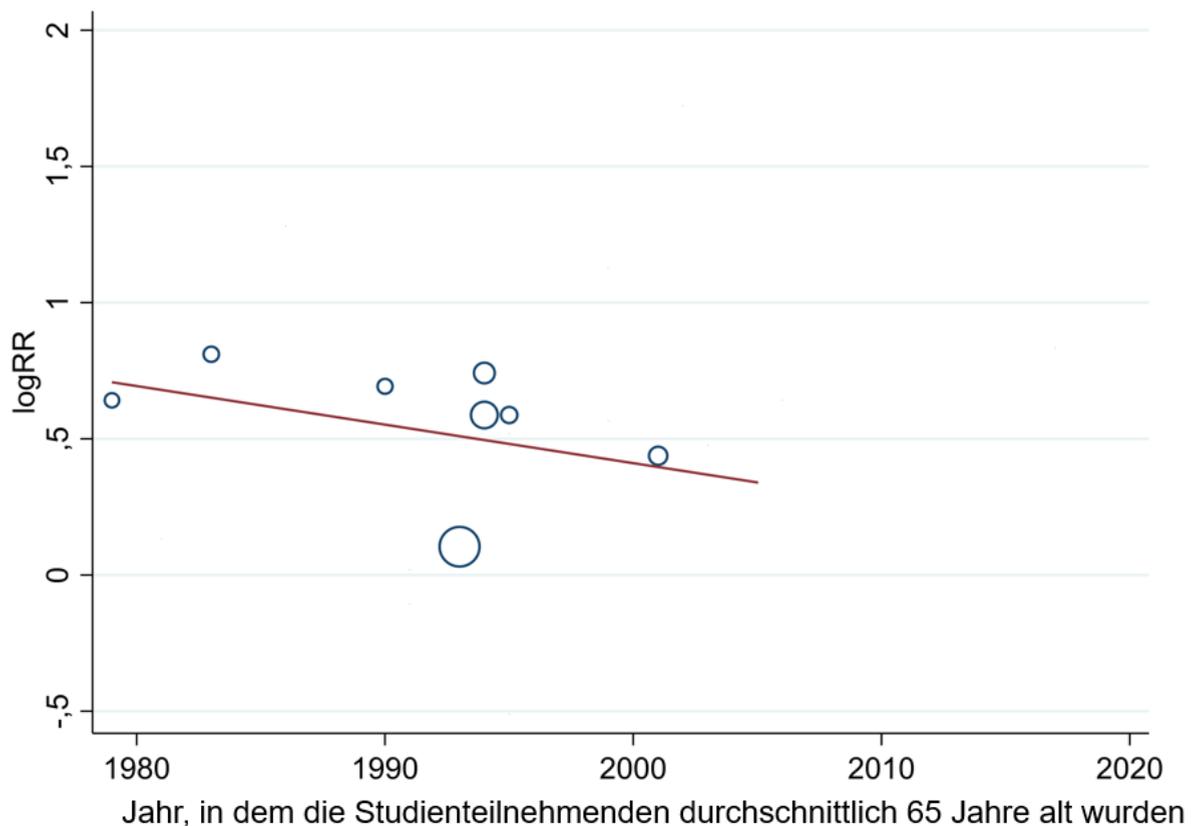


Abbildung 1: Ergebnis der Metaregression zum pestizidbezogenen Parkinsonrisiko unter Einbezug des Jahres, in dem die Studienteilnehmenden durchschnittlich 65 Jahre alt wurden (Median). Logarithmierte Steigung (natürlicher Logarithmus): $-0,0141$; 95% KI: $-0,0604-0,0321$. Basis: Veröffentlichungen von Ascherio et al. (2006); Brighina et al. (2008); Elbaz et al. (2009); Liew et al. (2014); Petrovitch et al. (2002); Seidler et al. (1996); Semchuk et al. (1992); Tanner et al. (2011); Größe der Kreise entspricht der Größe der Studien

In Tabelle 7 wird die Anwendung dieses auf empirischen Daten beruhenden reduzierten Risikoschätzers am Beispiel von anamnestisch erhobenen 10 Anwendungstagen pro Jahr in der Landwirtschaft oder dem Gartenbau exemplarisch dargestellt, wobei das Jahr 1960 als Ausgangspunkt genommen wurde entsprechend der in den vorliegenden empirischen Studien abgebildeten Expositionszeiträume.

Tabelle 7: Beispiel für die Anwendung des empirisch abgeleiteten Korrekturfaktors für den zeitlichen Trend des Parkinson-Erkrankungsrisikos in der Landwirtschaft und im Gartenbau

Ausgangspunkt: 1,4% Abnahme des Parkinson-Erkrankungsrisikos pro Jahr ab 1960 (1980 minus 20 Jahre); im Beispiel ist ein Beschäftigter 5 Jahre in den 70er-Jahren (1970-1974) und 5 Jahre in den 2000er-Jahren (2000-2004) exponiert, jeweils mit 10 Anwendungstagen pro exponiertem Jahr

Jahr	1970	1971	1972	1973	1974	2000	2001	2002	2003	2004	Gesamt
Anwendungstage	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	100
Korrekturfaktor	,868	,856	,844	,833	,821	,570	,561	,553	,545	,538	
Anwendungstage trendkorrigiert	8,7	8,6	8,4	8,3	8,2	5,7	5,6	5,5	5,5	5,4	69,9

Aus der Meta-Analyse von Gunnarsson und Bodin (2017) wird zugleich deutlich, dass sich der gepoolte Risikoschätzer für das pestizidbezogene Parkinsonrisiko zu einem gegebenen Publikationsjahr (im Sinn einer „kumulativen Evidenz“) im Zeitverlauf nicht wesentlich ändert, jüngere Publikationen allerdings tendenziell niedrigere Risikoschätzer finden als ältere. Grundsätzlich überlappen sich die Konfidenzintervalle aller in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien, d.h. das empirisch erfasste Risiko für eine pestizidbezogene Parkinsonerkrankung hat sich in dem über die Studien abgebildeten Zeitverlauf nicht signifikant geändert. Ein erneutes Literatur-Review mit Meta-Analyse der beiden Autoren aus dem Jahr 2019 (Gunnarsson & Bodin, 2019), in die auch die Studie von Narayan et al. (2017) einbezogen wurde, ergab ein vergleichbares Ergebnis. Zugleich weisen die Autoren darauf hin, dass die Qualität der Studien im Zeitverlauf zunahm.

4 Krankheitsbild und Diagnose

Klinisch wird mit dem Oberbegriff „Parkinson-Syndrom“ das Vorliegen einer Bradykinese bzw. Akinese (d.h. hochgradige Bewegungsarmut bis Bewegungslosigkeit) und eines der folgenden Merkmale beschrieben:

- Rigor (d.h. Muskelstarre, wächserne Muskelsteifheit)
- Ruhetremor (d.h. Muskelzittern)
- posturale Instabilität (d.h. mangelnde Stabilität der aufrechten Körperhaltung aufgrund mangelhafter Halte- und Stellreflexe).

Diese Symptome können in unterschiedlicher Ausprägung auftreten (Höglinger et al. (2023), S. 24).

Darüber hinaus können fakultativ nicht-motorische Begleitsymptome vorliegen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016), S. 51; Höglinger et al. (2023), S. 51):

- sensorische Symptome (Dysästhesien, Schmerzen, Hyposmie)
- vegetative Symptome (Störungen von Blutdruck- und / oder Temperaturregulation, Blasen- und Darmdysfunktion sowie sexuelle Dysfunktionen)
- psychische Symptome (vor allem Depression), Schlafstörungen
- kognitive Symptome (frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien Demenz).

Das durch Pestizide verursachte Parkinson-Syndrom entspricht hinsichtlich des Krankheitsbildes und des Verlaufs der Parkinson-Krankheit (bisher auch idiopathisches Parkinson-Syndrom oder primäres Parkinson-Syndrom genannt, ICD-10: G20) (Höglinger et al. (2023), S. S. 8 und S. 24 ff) und stellt eine neurodegenerative Erkrankung dar. Hierbei sterben die Neurone im Bereich der Substantia nigra im Mittelhirn ab, die den Nervenbotenstoff (Neurotransmitter) Dopamin produzieren. Entsprechend handelt es sich um eine chronische Erkrankung.

Die Diagnosestellung eines Parkinson-Syndroms erfolgt klinisch-neurologisch anhand der klassischen Kardinalsymptome, wobei die Bradykinese obligat sowie zusätzlich Rigor und/oder Ruhetremor vorhanden sein müssen (Höglinger et al. (2023), S. 24; Grehl und Reinhardt (2021)):

Bradykinese (obligat)

Hierbei handelt es sich um eine Verlangsamung und Verminderung von willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen, z. B. mit fehlender Mitbewegung der Arme beim Gehen oder reduzierter Mimik.

Rigor

Mit diesem Begriff wird ein wächserner Widerstand der Muskulatur gegen passives langsames Beugen beschrieben, der häufig zu einem subjektiven Gefühl von Steifigkeit, zu muskulärer Fehlfunktion und nachfolgenden Schmerzsyndromen führt.

Ruhetremor

Dieses Muskelzittern mit einer Frequenz von etwa 4–6/s entsteht durch die wechselseitige Innervation von Agonisten und Antagonisten und tritt bei ca. 3/4 der Patienten auf. An der oberen Extremität lässt sich hierbei oft eine Bewegung im Sinne eines sog. Pflendrehers-Phänomens beobachten.

Die klinische Diagnose der Parkinson-Krankheit soll hierbei anhand der Kriterien der International Parkinson and Movement Disorder Society von 2015 (MDS-Kriterien) (Höglinger et al. (2023), S. 8 und S. 35) und der jeweils aktuellen Empfehlungen zur Differentialdiagnostik erfolgen (Höglinger et al., 2023).

In der bildgebenden Diagnostik (MRT oder CT des Schädels) finden sich keine relevanten pathologischen Befunde, die hinweisend auf ein sekundäres Parkinson-Syndrom sind. Insbesondere finden sich keine ausgeprägten zerebrovaskulären Läsionen, intrakraniellen Raumforderungen, kein Hydrozephalus (Grehl & Reinhardt, 2021).

Die differentialdiagnostische Abgrenzung von sekundären und atypischen Parkinson-Syndromen erfolgt analog der Diagnosestellung der Parkinson-Krankheit klinisch-neurologisch und bildgebend (MRT zum Ausschluss sekundärer Parkinson-Syndrome).

5 Abgrenzung der „besonderen Personengruppe“ gemäß § 9 Absatz 1 SGB VII

Ausgehend von der ausführlichen Darstellung im Abschnitt 3.7 können folgende Studien zur Ableitung eines Dosismaßes zur Beschreibung der besondere Personengruppe mit einem beruflich bedingten deutlich erhöhten Parkinsonrisiko herangezogen werden:

- eine Fall-Kontroll-Studie unter Versicherten der Landwirtschaftlichen Sozialversicherung aus Frankreich (Moisan et al., 2015)
- eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie aus einer landwirtschaftlich stark bewirtschafteten Region in Zentralkalifornien (Narayan et al., 2017)
- eine Kohortenstudie mit lizenzierten privaten Pestizidanwendern (Farmern) und deren Ehepartnern aus den USA (Agricultural Health Study in Iowa und North Carolina) (Kamel et al., 2007).

In den genannten Studien sind die Richtung (d.h. Unter- oder Überschätzung des Risikos) und die Stärke der möglichen Verzerrung nicht immer eindeutig zu bestimmen. Eine gewisse Überschätzung der Risikoschätzer in den zur Verfügung stehenden Studien ist nicht auszuschließen. Vor diesem Hintergrund erfolgt die nachfolgende Ableitung eher konservativ. Die Abschätzung basiert auf Studien, die ausschließlich die berufliche Exposition zum Gegenstand hatten. In diesen Studien wurden Pestizide in der Regel als Pflanzenschutzmittel im Bereich der Landwirtschaft oder dem Gartenbau eingesetzt. Die Ergebnisse der drei genannten Studien sind kompatibel mit den in Abschnitt 3.6 dargestellten neueren systematischen Reviews.

Das Dosismaß für die Beschreibung der besonderen Personengruppe wird ausgehend von den Daten beschrieben, die in den genannten Veröffentlichungen dargestellt wurden (vgl. Tabelle 8, S. 63). Perspektivisch ist denkbar, dass aus zukünftigen Studien weitere oder differenziertere Maßzahlen abgeleitet werden können, mit deren Hilfe diejenigen Personengruppen noch besser als vorliegend beschrieben werden können, die durch ihre versicherte Tätigkeit mit Blick auf die Manifestation eines Parkinson-Syndroms der Einwirkung durch Pestizide in erheblich höherem Grade als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind.

Auf der Basis der Studien von Moisan et al. (2015) und Kamel et al. (2007) wird als Dosismaß die Zahl der Anwendungen von Pestiziden bzw. von den Funktionsgruppen (Insektiziden, Fungiziden und Herbiziden) abgeleitet, wobei jeweils einzelne Tage mit Pestizidanwendung (nachfolgend „Anwendungstag“) aufsummiert werden. Unter Anwendung wird dabei sowohl das Mischen/Ansetzen von Pestizidlösungen als auch das Befüllen von Pestizidbehältern, das Ausbringen und weitere Tätigkeiten mit Exposition gewertet. Ein analoges Dosismaß kann aus der Studie von Narayan et al. (2017) auf der Basis der in dieser Studie ermittelten Jahre errechnet werden. Der Vorteil bei der Verwendung von „Anwendungstagen“ gegenüber der Verwendung von „Anwendungsjahren“ besteht darin, dass damit auch die Intensität (d.h. die Häufigkeit der

Anwendung pro Jahr) sehr gut abgebildet werden kann (siehe Tabelle 8). Die mit der Intensität der Anwendung einhergehende Risikoerhöhung wird in den Veröffentlichungen von Moisan et al. (2015) und Kamel et al. (2007) (Angabe zur Intensität bei Alavanja et al. (2005)) berichtet; für die zentralkalifornische Studie von Narayan et al. (2017) wurden 10 Anwendungen/Jahr⁸ für die einzelnen Funktionsgruppen angenommen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass die Vegetationsperiode in Zentralkalifornien deutlich länger und damit die Häufigkeit der Pestizidnutzung pro Jahr deutlich höher sind als in Frankreich und in Deutschland.

Die Auswertung aus der französischen Fall-Kontroll-Studie unter Mitgliedern der landwirtschaftlichen Sozialversicherung durch Moisan et al. (2015) weist auf Verdopplungsdosen von 100 Anwendungstagen für Fungizide und Insektizide (Moisan et al., 2015) hin (Fungizide 3. Quartil (untere Grenze: 99 Anwendungen): OR 4,78 (95% KI 2,16-10,60); Insektizide 4. Quartil (untere Grenze: 92 Anwendungen): OR 1,88 (95% KI (0,98-3,61))). Für Pestizide allgemein lässt sich aus der französischen Studie von Moisan et al. (2015) eine Verdopplungsdosis von 460 Anwendungstagen ableiten (4. Quartil > 460 Anwendungstage: OR 2,3 (95% KI 1,09-4,90)). In der prospektiven Agricultural Health Study (Kamel et al., 2007) ergab sich ein Verdopplungsrisiko für Pestizide bei ca. 400 Anwendungstagen (4. Quartil \geq 397 Anwendungstage): OR 2,3 (95% KI 1,2-4,5) als Dosismaß. Die zentralkalifornische Studie (Narayan et al., 2017) ergab Verdopplungsrisiken oder annähernde Verdopplungsrisiken für die Anwendung von Pestiziden bzw. den drei Funktionsgruppen bei 10 exponierten Jahren. Ausgehend von der o.g. angenommenen Häufigkeit von 10 Anwendungen/Jahr für eine einzelne Funktionsgruppe ergeben sich 100 Anwendungstage (jeweils für Insektizide, Fungizide und Herbizide) als Verdopplungsdosis, so dass die Ableitung aus der Studie von Moisan et al. (2015) damit bestätigt wird. Darüber hinaus zeigten Moisan et al. (2015), dass im Weinbau doppelt so häufig Pestizide verwendet wurden wie allgemein in der Landwirtschaft (12 vs. 6 Anwendungen/Jahr), was auch die deutliche Risikoerhöhung für Tätigkeiten im Weinbau im Vergleich zu anderen landwirtschaftlichen Tätigkeiten erklären könnte (vgl. Tabelle 5 auf S. 33). Nach Einschätzung der Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG) sind die Arbeitsbedingungen bei Tätigkeiten in der Landwirtschaft, im Forst und im Gartenbau in Deutschland vergleichbar mit denjenigen in Frankreich⁹.

⁸ Die Annahme von 10 Anwendungen pro Jahr wurde von der Letztautorin der Veröffentlichung Narayan et al. (2017), Frau Prof. Beate Ritz, University of California, Los Angeles, Fielding School of Public Health und David Geffen School of Medicine als gute mittlere Schätzung der Exposition bestätigt (persönliche Mitteilung, 14. September 2022).

⁹ persönliche Mitteilung der SVLFG am 14. September 2021

Zusammenfassung:

Parkinson wird durch hohe Pestizidexpositionen verursacht. Ausgehend von den drei genannten Studien, die die Risikoerhöhung für eine Parkinson-Erkrankung bei Verwendung von Pestiziden in der Landwirtschaft und im Gartenbau untersuchten, gelten als besondere Personengruppe im Sinne des § 9 Absatz 1 SGB VII Personen, die einem Dosismaß mit mindestens 100 ggf. trendkorrigierten (s.u.) Anwendungstagen einer Funktionsgruppe, d.h. Herbizide, Fungizide oder Insektizide, ausgesetzt waren.

Bei extrem hohen Belastungen, z.B. im Rahmen von Störfällen, kann eine Parkinson-Krankheit auch durch weniger als 100 Anwendungstage einer Funktionsgruppe verursacht werden.

Die Ableitung der Verdopplungsdosis auf der Basis der französischen Fall-Kontroll-Studie von Moisan et al. (2015) und der US-amerikanischen Agricultural Health Study von Kamel et al. (2007) ist möglicherweise konservativ: Es erfolgte in beiden Studien kein Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung, sondern jeweils innerhalb exponierter Personengruppen. In der zentralifornischen Studie erfolgt ein Vergleich mit einer tatsächlich beruflich nicht exponierten Gruppe aus einem landwirtschaftlich stark bewirtschafteten Gebiet.

Tabelle 8: Dosen für kumulative Exposition, Intensität und Anwendungsjahre, die mit einer Risikoverdopplung für eine Parkinson-Erkrankung einhergehen. Die Angaben zu einzelnen Funktionsgruppen stellen die Grundlage für die Ableitung des Dosismaßes „100 Anwendungstage einer Funktionsgruppe“ dar. Einige Werte wurden basierend auf den publizierten hier dargestellten Informationen berechnet.

Studie	Kumulative Exposition	Intensität	Anwendungsjahre
Moisan et al. (2015)			
Pestizide	>460 Anwendungen (4. Quartil, OR = 2,31; 95% KI 1,09-4,90) ¹	6 Anwendungen/Jahr (untere Grenze 3. Quartil, OR = 2,30; 95% KI 1,12-4,71) ¹	37 Jahre (berechnet) ²
	228 Anwendungen (bei erhöhter Intensität und längerer Dauer) (berechnet) ³		
Herbizide	-	-	-
Insektizide	>92 Anwendungen (4. Quartil, OR = 1,88; 95% KI 0,98-3,61) ⁴	3 Anwendungen/Jahr (4. Quartil, OR = 2,04; 95% KI 1,03-4,05) ⁴	30 Jahre (berechnet) ⁵
Fungizide	99 Anwendungen (3. Quartil, OR = 4,78; 95% KI 2,16-10,60) ⁴	4 Anwendungen/Jahr (3. Quartil, OR = 3,91; 95% KI 1,72-8,89) ⁴	25 Jahre (berechnet) ⁶
Kamel et al. (2007)			
Pestizide	≥397 Tage mit Anwendung (OR = 2,3; 95% KI 1,2-4,5) ⁷	13 Anwendungen/Jahr im landwirtschaftlichen Bereich ⁸	30 Jahre (berechnet) ⁹
Narayan et al. (2017)			
Pestizide	Keine Ableitung möglich ¹⁰	keine Ableitung möglich ¹⁰	10 Jahre (OR = 1,98; 95% KI 1,20-3,28) ¹¹
Herbizide	100 Anwendungstage (berechnet) ¹²	hypothetisch 10 Anwendungen/Jahr ¹²	10 Jahre (OR = 2,41; 95% KI 1,31-4,44) ¹¹
Insektizide	100 Anwendungstage (berechnet) ¹²	hypothetisch 10 Anwendungen/Jahr ¹²	10 Jahre (OR = 1,71; 95% KI 0,94-3,10) ¹¹

Fungizide	100 Anwendungstage (berechnet) ¹²	hypothetisch 10 Anwendungen/Jahr ¹²	10 Jahre (OR = 1,82; 95% KI 0,83-3,97) ¹¹
-----------	--	--	--

OR = Odds Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Quellen: ¹ Tabelle 2 in Moisan et al. (2015); ² berechnet aus den Werten für jeweils die untere Grenze des 4. Quartils der kumulierten Anwendungen (460) und des 4. Quartils der Anwendungen/Jahr (12,51) (jeweils in Tabelle 2 in Moisan et al. (2015)); ³ Zahl der Anwendungen berechnet aus „erhöhte Dauer“ (\geq vs. $<$ Median in Höhe von 38 Jahren) und „erhöhte Intensität“ (\geq vs. $<$ Median in Höhe 6,04 Anwendungen/Jahr) (OR für die Kombination beider Tätigkeitsmerkmale 3,08 (vgl. Abbildung 2 in der Veröffentlichung von Moisan et al. (2015)); ⁴ Tabelle 3 in Moisan et al. (2015); ⁵ berechnet aus den Werten für jeweils die untere Grenze des 4. Quartils der kumulierten Anwendungen (>92) und des 4. Quartils der Anwendungen/Jahr ($>3,02$) (jeweils in Tabelle 3 in Moisan et al. (2015)); ⁶ berechnet aus den Werten für jeweils die untere Grenze des 3. Quartils der kumulierten Anwendungen (>99) und des 3. Quartils der Anwendungen/Jahr ($>4,02$) (jeweils in Tabelle 3 in Moisan et al. (2015)); ⁷ Tabelle 3 in Kamel et al. (2007); ⁸ entnommen aus Alavanja et al. (2005); ⁹ berechnet aus der unteren Grenze des 4. Quartils für kumulierte Anwendungen (Tabelle 3) bei Kamel et al. (2007) und dem Median der Intensität bei landwirtschaftlichen Anwendungen bei Alavanja et al. (2005); ¹⁰ ausgehend von den veröffentlichten Daten ist keine Ableitung zur Zahl der Anwendungen/Jahr möglich; ¹¹ Tabelle 2 in Narayan et al. (2017); ¹² Die Annahme von 10 Anwendungen pro Funktionsgruppe pro Jahr wurde von der Letztautorin der Veröffentlichung Narayan et al. (2017), Frau Prof. Beate Ritz, in einer persönlichen Mitteilung am 14. September 2022 als gute mittlere Schätzung der Exposition bestätigt.

Definition eines Anwendungstages

Ausgehend von den epidemiologischen Erkenntnissen zur Risikoerhöhung in Bezug auf einzelne Tätigkeiten (vgl. Tabelle 6 auf S. 53) und der Einschätzung aus Sicht des Arbeitsschutzes werden diejenigen Tätigkeiten als besonders relevant eingeschätzt, bei denen es zu einer dermalen und/oder inhalativen Exposition kommen kann. Vor diesem Hintergrund wird als Anwendungstag ein Tag gewertet, an dem die versicherte Person mindestens eine der folgenden Tätigkeiten selbst ausgeübt hat, unabhängig von der Tätigkeitsdauer an diesem Tag: eigene Vor- und Nachbereitung der Pestizidanwendung oder eigene Störungsbeseitigung im Rahmen der Pestizidanwendung oder eigenes Ausbringen der Pestizide.

Die Tätigkeiten, die mit einer entsprechenden Exposition einhergehen, werden meistens mit Bezug zur Landwirtschaft bzw. Gartenbau ausgeübt – sei es durch Beschäftigte, die auf die Anwendung von Pestiziden spezialisiert sind, sei es durch anderes (landwirtschaftliches) Personal oder die Landwirte selbst.

Anwendung des empirisch abgeleiteten Korrekturfaktors für den zeitlichen Trend des pestizidbezogenen Parkinson-Erkrankungsrisikos

Im Zeitverlauf ergaben sich Änderungen bei Art und Risikopotential der verwendeten Pestizide, bei der Art der Ausbringung (hier insbesondere technische Aspekte, z.B. Traktoren mit Kabinen), bei den angebauten Kulturen sowie bei der Größe der Betriebe. Der Einfluss dieser geänderten Bedingungen lässt sich bisher nicht aus einzelnen epidemiologischen Studien ableiten (vgl. Abschnitt 3.7.3).

In der in Abschnitt 3.7.4 dargestellten Metaregression mit empirischen Daten aus Register-, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien mit adäquater Qualität aus den Jahren 1992 bis 2014, die die Bedingungen der Pestizid-Anwendung in der Landwirtschaft und im Gartenbau abbilden, ergibt sich ein Abfall des Risikoschätzers um 1,4% pro Jahr. Diese Reduktion sollte bei der Ermittlung der Anwendungstage zur Anwendung kommen, wobei das Jahr 1960 als Ausgangspunkt genommen wird (vgl. Tabelle 7 auf S. 57). Die ggf. trendkorrigierte Anzahl der Anwendungstage mit Substanzen einer Funktionsgruppe stellt das ermittelte Dosismaß dar.

Exposition gegenüber einzelnen Substanzen / Substanzgruppen

Das Kriterium der mindestens 100 Anwendungstage gilt für alle einzelnen Substanzen bzw. Substanzgruppen, die derzeit den Funktionsgruppen Insektiziden, Herbiziden und Fungiziden zugeordnet werden. Sollten einzelne Akarizide auch insektizide Wirkung haben, sind sie bzgl. der Aufsummierung von Anwendungstagen wie Insektizide zu behandeln. Für die nachfolgenden bei der Darstellung der generellen Geeignetheit explizit genannten Substanzen bzw. Substanzgruppen

- Dithiocarbamate und Benzimidazole, z.B. Benomyl, innerhalb der Funktionsgruppe der Fungizide (vgl. Abschnitt 3.1),
- Rotenon, Organochlor-, Organophosphor- und Pyrethroid-Pestizide innerhalb der Funktionsgruppe der Insektizide (vgl. Abschnitt 3.2)
- Paraquat und andere quartäre Ammoniumverbindungen sowie Triazine wie beispielsweise Atrazin innerhalb der Funktionsgruppe der Herbizide (vgl. Abschnitt 3.3)

liegen Hinweise auf ein besonders ausgeprägtes Parkinson-Erkrankungsrisiko vor. Allerdings reichen diese Hinweise nicht zur Ableitung eines spezifischen Dosismaßes für diese Substanzen bzw. Substanzgruppen aus, das unterhalb des funktionsgruppenspezifischen Dosismaßes von jeweils 100 ggf. trendkorrigierten Anwendungstagen liegt. In dieser Aufzählung nicht genannte Pestizide können von der Berechnung der 100 Anwendungstage ausgenommen werden, wenn für diese Pestizide eine neurotoxische Wirkung wissenschaftlich pathophysiologisch ausgeschlossen werden kann.

Die anamnestische/dokumentierte Verwendung von Produkten, die diese Substanzen bzw. Substanzgruppen enthalten, kann zur Absicherung des ermittelten Dosismaßes herangezogen werden. Die anamnestische/dokumentierte Verwendung der genannten einzelnen Substanzen/Substanzgruppen ist jedoch keine Voraussetzung für die Zugehörigkeit zur dargestellten besonderen Personengruppe. Vielmehr müssen mindestens 100 ggf. trendkorrigierte Anwendungstage mit Substanzen einer Funktionsgruppe erfüllt sein. Eine Addition der Anwendungstage unterschiedlicher Funktionsgruppen ist nicht zulässig.

6 Anzeigekriterien

Eine Berufskrankheitenanzeige ist bei Vorliegen der beiden folgenden Bedingungen zu stellen:

1. Herbizide, Fungizide oder Insektizide wurden langjährig häufig selbst angewendet (eigene Vor- und Nacharbeit der Pestizid-Ausbringung oder eigene Pestizid-Ausbringung oder eigene Störungsbeseitigung im Rahmen der Pestizid-Ausbringungen).
2. Es liegt ein primäres Parkinson-Syndrom vor ohne Nachweis einer sekundären Genese (vgl. Darstellung in Abschnitt 4).

7 Literatur

- Alavanja, M. C., Sandler, D. P., Lynch, C. F., Knott, C., Lubin, J. H., Tarone, R., Thomas, K., Dosemeci, M., Barker, J., Hoppin, J. A., Blair, A. (2005). Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health*, 31 Suppl 1, 39-45; discussion 35-37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16190148>; <https://www.sjweh.fi/article/895>
- Ali, S. J., Rajini, P. S. (2016). Effect of monocrotophos, an organophosphorus insecticide, on the striatal dopaminergic system in a mouse model of Parkinson's disease. *Toxicol Ind Health*, 32(7), 1153-1165. <https://doi.org/10.1177/0748233714547733>
- Allen, M. T., Levy, L. S. (2013). Parkinson's disease and pesticide exposure--a new assessment. *Crit Rev Toxicol*, 43(6), 515-534. <https://doi.org/10.3109/10408444.2013.798719>
- Arnhold, M., Dening, Y., Chopin, M., Arevalo, E., Schwarz, M., Reichmann, H., Gille, G., Funk, R. H., Pan-Montojo, F. (2016). Changes in the sympathetic innervation of the gut in rotenone treated mice as possible early biomarker for Parkinson's disease. *Clin Auton Res*, 26(3), 211-222. <https://doi.org/10.1007/s10286-016-0358-6>
- Ascherio, A., Chen, H., Weisskopf, M. G., O'Reilly, E., McCullough, M. L., Calle, E. E., Schwarzschild, M. A., Thun, M. J. (2006). Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 60(2), 197-203. <https://doi.org/10.1002/ana.20904>
- Baldi, I., Cantagrel, A., Lebailly, P., Tison, F., Dubroca, B., Chrysostome, V., Dartigues, J. F., Brochard, P. (2003a). Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology*, 22(5), 305-310. <https://doi.org/71194>
- Baldi, I., Lebailly, P., Jean, S., Rougetet, L., Dulaurent, S., Marquet, P. (2006). Pesticide contamination of workers in vineyards in France. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 16(2), 115-124. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500443>
- Baldi, I., Lebailly, P., Mohammed-Brahim, B., Letenneur, L., Dartigues, J. F., Brochard, P. (2003b). Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol*, 157(5), 409-414. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf216>
- Baldi, I., Lebailly, P., Rondeau, V., Bouchart, V., Blanc-Lapierre, A., Bouvier, G., Canal-Raffin, M., Garrigou, A. (2012). Levels and determinants of pesticide exposure in operators involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 22(6), 593-600. <https://doi.org/10.1038/jes.2012.82>
- Baltazar, M. T., Dinis-Oliveira, R. J., de Lourdes Bastos, M., Tsatsakis, A. M., Duarte, J. A., Carvalho, F. (2014). Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases--a mechanistic approach. *Toxicol Lett*, 230(2), 85-103. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.01.039>

- Bardullas, U., Giordano, M., Rodriguez, V. M. (2011). Chronic atrazine exposure causes disruption of the spontaneous locomotor activity and alters the striatal dopaminergic system of the male Sprague-Dawley rat. *Neurotoxicol Teratol*, 33(2), 263-272. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2010.09.001>
- Bardullas, U., Giordano, M., Rodriguez, V. M. (2013). Atrazine is primarily responsible for the toxicity of long-term exposure to a combination of atrazine and inorganic arsenic in the nigrostriatal system of the albino rat. *Neurotoxicol Teratol*, 40, 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2013.10.003>
- Barlow, B. K., Richfield, E. K., Cory-Slechta, D. A., Thiruchelvam, M. (2004). A fetal risk factor for Parkinson's disease. *Dev Neurosci*, 26(1), 11-23. <https://doi.org/10.1159/000080707>
- Betarbet, R., Canet-Aviles, R. M., Sherer, T. B., Mastroberardino, P. G., McLendon, C., Kim, J. H., Lund, S., Na, H. M., Taylor, G., Bence, N. F., Kopito, R., Seo, B. B., Yagi, T., Yagi, A., Klinefelter, G., Cookson, M. R., Greenamyre, J. T. (2006). Intersecting pathways to neurodegeneration in Parkinson's disease: effects of the pesticide rotenone on DJ-1, alpha-synuclein, and the ubiquitin-proteasome system. *Neurobiol Dis*, 22(2), 404-420. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.12.003>
- Betarbet, R., Sherer, T. B., MacKenzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A. V., Greenamyre, J. T. (2000). Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci*, 3(12), 1301-1306. <https://doi.org/10.1038/81834>
- Binukumar, B. K., Bal, A., Kandimalla, R. J., Gill, K. D. (2010). Nigrostriatal neuronal death following chronic dichlorvos exposure: crosstalk between mitochondrial impairments, alpha synuclein aggregation, oxidative damage and behavioral changes. *Mol Brain*, 3, 35. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-3-35>
- Bloomquist, J. R., Barlow, R. L., Gillette, J. S., Li, W., Kirby, M. L. (2002). Selective effects of insecticides on nigrostriatal dopaminergic nerve pathways. *Neurotoxicology*, 23(4-5), 537-544. [https://doi.org/10.1016/s0161-813x\(02\)00031-1](https://doi.org/10.1016/s0161-813x(02)00031-1)
- Breckenridge, C. B., Berry, C., Chang, E. T., Sielken, R. L., Jr., Mandel, J. S. (2016). Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(4), e0151841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151841>
- Brighina, L., Frigerio, R., Schneider, N. K., Lesnick, T. G., de Andrade, M., Cunningham, J. M., Farrer, M. J., Lincoln, S. J., Checkoway, H., Rocca, W. A., Maraganore, D. M. (2008). Alpha-synuclein, pesticides, and Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*, 70(16 Pt 2), 1461-1469. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000304049.31377.f2>

- Callahan, C. L., Hamad, L. A., Olson, J. R., Ismail, A. A., Abdel-Rasoul, G., Hendy, O., Rohlman, D. S., Bonner, M. R. (2017). Longitudinal assessment of occupational determinants of chlorpyrifos exposure in adolescent pesticide workers in Egypt. *Int J Hyg Environ Health*, 220(8), 1356-1362. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.09.006>
- Cannon, J. R., Tapias, V., Na, H. M., Honick, A. S., Drolet, R. E., Greenamyre, J. T. (2009). A highly reproducible rotenone model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 34(2), 279-290. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.01.016>
- Carloni, M., Nasuti, C., Fedeli, D., Montani, M., Amici, A., Vadhana, M. S., Gabbianelli, R. (2012). The impact of early life permethrin exposure on development of neurodegeneration in adulthood. *Exp Gerontol*, 47(1), 60-66. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2011.10.006>
- Carloni, M., Nasuti, C., Fedeli, D., Montani, M., Vadhana, M. S., Amici, A., Gabbianelli, R. (2013). Early life permethrin exposure induces long-term brain changes in Nurr1, NF-kB and Nrf-2. *Brain Res*, 1515, 19-28. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.03.048>
- Casida, J. E., Ford, B., Jinsmaa, Y., Sullivan, P., Cooney, A., Goldstein, D. S. (2014). Benomyl, aldehyde dehydrogenase, DOPAL, and the catecholaldehyde hypothesis for the pathogenesis of Parkinson's disease. *Chem Res Toxicol*, 27(8), 1359-1361. <https://doi.org/10.1021/tx5002223>
- Caudle, W. M. (2015). Occupational exposures and parkinsonism. *Handb Clin Neurol*, 131, 225-239. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62627-1.00013-5>
- Chambers-Richards, T., Su, Y., Chireh, B., D'Arcy, C. (2023). Exposure to toxic occupations and their association with Parkinson's disease: a systematic review with meta-analysis. *Rev Environ Health*, 38(1), 65-83. <https://doi.org/10.1515/reveh-2021-0111>
- Cho, H. S., Kim, S., Lee, S. Y., Park, J. A., Kim, S. J., Chun, H. S. (2008). Protective effect of the green tea component, L-theanine on environmental toxins-induced neuronal cell death. *Neurotoxicology*, 29(4), 656-662. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.03.004>
- Choi, H. S., An, J. J., Kim, S. Y., Lee, S. H., Kim, D. W., Yoo, K. Y., Won, M. H., Kang, T. C., Kwon, H. J., Kang, J. H., Cho, S. W., Kwon, O. S., Park, J., Eum, W. S., Choi, S. Y. (2006). PEP-1-SOD fusion protein efficiently protects against paraquat-induced dopaminergic neuron damage in a Parkinson disease mouse model. *Free Radic Biol Med*, 41(7), 1058-1068. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.06.006>
- Chun, H. S., Gibson, G. E., DeGiorgio, L. A., Zhang, H., Kidd, V. J., Son, J. H. (2001). Dopaminergic cell death induced by MPP(+), oxidant and specific neurotoxicants shares the common molecular mechanism. *J Neurochem*, 76(4), 1010-1021. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00096.x>

- Coban, A., Filipov, N. M. (2007). Dopaminergic toxicity associated with oral exposure to the herbicide atrazine in juvenile male C57BL/6 mice. *J Neurochem*, 100(5), 1177-1187. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04294.x>
- Coble, J., Thomas, K. W., Hines, C. J., Hoppin, J. A., Dosemeci, M., Curwin, B., Lubin, J. H., Beane Freeman, L. E., Blair, A., Sandler, D. P., Alavanja, M. C. (2011). An updated algorithm for estimation of pesticide exposure intensity in the agricultural health study. *Int J Environ Res Public Health*, 8(12), 4608-4622. <https://doi.org/10.3390/ijerph8124608>
- Costello, S., Cockburn, M., Bronstein, J., Zhang, X., Ritz, B. (2009). Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol*, 169(8), 919-926. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp006>
- D'Amico, R., Gugliandolo, E., Siracusa, R., Cordaro, M., Genovese, T., Peritore, A. F., Crupi, R., Interdonato, L., Di Paola, D., Cuzzocrea, S., Fusco, R., Impellizzeri, D., Di Paola, R. (2022). Toxic Exposure to Endocrine Disruptors Worsens Parkinson's Disease Progression through NRF2/HO-1 Alteration. *Biomedicines*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051073>
- De Graaf, L., Boulanger, M., Bureau, M., Bouvier, G., Meryet-Figuere, M., Tual, S., Lebailly, P., Baldi, I. (2022). Occupational pesticide exposure, cancer and chronic neurological disorders: A systematic review of epidemiological studies in greenspace workers. *Environ Res*, 203, 111822. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111822>
- Decressac, M., Volakakis, N., Bjorklund, A., Perlmann, T. (2013). NURR1 in Parkinson disease--from pathogenesis to therapeutic potential. *Nat Rev Neurol*, 9(11), 629-636. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.209>
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. (2016). Idiopathisches Parkinson-Syndrom. S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Vollständig überarbeitete Version vom 1. Januar 2016. Gültig bis 31. Dezember 2020. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-010>
- Dodd, C. A., Klein, B. G. (2009). Pyrethroid and organophosphate insecticide exposure in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease: an immunohistochemical analysis of tyrosine hydroxylase and glial fibrillary acidic protein in dorsolateral striatum. *Toxicol Ind Health*, 25(1), 25-39. <https://doi.org/10.1177/0748233709102752>
- Dosemeci, M., Alavanja, M. C., Rowland, A. S., Mage, D., Zahm, S. H., Rothman, N., Lubin, J. H., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., Blair, A. (2002). A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *Ann Occup Hyg*, 46(2), 245-260. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mef011>

- Elbaz, A., Clavel, J., Rathouz, P. J., Moisan, F., Galanaud, J. P., Delemotte, B., Alperovitch, A., Tzourio, C. (2009). Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol*, 66(4), 494-504. <https://doi.org/10.1002/ana.21717>
- Elwan, M. A., Richardson, J. R., Guillot, T. S., Caudle, W. M., Miller, G. W. (2006). Pyrethroid pesticide-induced alterations in dopamine transporter function. *Toxicol Appl Pharmacol*, 211(3), 188-197. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.06.003>
- Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit. (2023, 26.04.2023). *Pestizide*. Zugriff am 24.05.2023 auf <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/pesticides>
- Falcioni, M. L., Nasuti, C., Bergamini, C., Fato, R., Lenaz, G., Gabbianelli, R. (2010). The primary role of glutathione against nuclear DNA damage of striatum induced by permethrin in rats. *Neuroscience*, 168(1), 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.053>
- Fedeli, D., Montani, M., Bordoni, L., Galeazzi, R., Nasuti, C., Correia-Sa, L., Domingues, V. F., Jayant, M., Brahmachari, V., Massaccesi, L., Laudadio, E., Gabbianelli, R. (2017). In vivo and in silico studies to identify mechanisms associated with Nurr1 modulation following early life exposure to permethrin in rats. *Neuroscience*, 340, 411-423. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.10.071>
- Fernagut, P. O., Hutson, C. B., Fleming, S. M., Tetreaut, N. A., Salcedo, J., Masliah, E., Chesselet, M. F. (2007). Behavioral and histopathological consequences of paraquat intoxication in mice: effects of alpha-synuclein over-expression. *Synapse*, 61(12), 991-1001. <https://doi.org/10.1002/syn.20456>
- Fitzmaurice, A. G., Rhodes, S. L., Cockburn, M., Ritz, B., Bronstein, J. M. (2014). Aldehyde dehydrogenase variation enhances effect of pesticides associated with Parkinson disease. *Neurology*, 82(5), 419-426. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000083>
- Fitzmaurice, A. G., Rhodes, S. L., Lulla, A., Murphy, N. P., Lam, H. A., O'Donnell, K. C., Barnhill, L., Casida, J. E., Cockburn, M., Sagasti, A., Stahl, M. C., Maidment, N. T., Ritz, B., Bronstein, J. M. (2013). Aldehyde dehydrogenase inhibition as a pathogenic mechanism in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(2), 636-641. <https://doi.org/10.1073/pnas.1220399110>
- Fleming, S. M., Zhu, C., Fernagut, P. O., Mehta, A., DiCarlo, C. D., Seaman, R. L., Chesselet, M. F. (2004). Behavioral and immunohistochemical effects of chronic intravenous and subcutaneous infusions of varying doses of rotenone. *Exp Neurol*, 187(2), 418-429. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.01.023>
- Freire, C., Koifman, S. (2012). Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology*, 33(5), 947-971. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.05.011>

- Furlong, M., Tanner, C. M., Goldman, S. M., Bhudhikanok, G. S., Blair, A., Chade, A., Comyns, K., Hoppin, J. A., Kasten, M., Korell, M., Langston, J. W., Marras, C., Meng, C., Richards, M., Ross, G. W., Umbach, D. M., Sandler, D. P., Kamel, F. (2015). Protective glove use and hygiene habits modify the associations of specific pesticides with Parkinson's disease. *Environ Int*, 75, 144-150. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.11.002>
- Galanaud, J. P., Elbaz, A., Clavel, J., Vidal, J. S., Correze, J. R., Alperovitch, A., Tzourio, C. (2005). Cigarette smoking and Parkinson's disease: a case-control study in a population characterized by a high prevalence of pesticide exposure. *Mov Disord*, 20(2), 181-189. <https://doi.org/10.1002/mds.20307>
- Galter, D., Buervenich, S., Carmine, A., Anvret, M., Olson, L. (2003). ALDH1 mRNA: presence in human dopamine neurons and decreases in substantia nigra in Parkinson's disease and in the ventral tegmental area in schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 14(3), 637-647. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.09.001>
- Gezer, A. O., Kochmanski, J., VanOeveren, S. E., Cole-Strauss, A., Kemp, C. J., Patterson, J. R., Miller, K. M., Kuhn, N. C., Herman, D. E., McIntire, A., Lipton, J. W., Luk, K. C., Fleming, S. M., Sortwell, C. E., Bernstein, A. I. (2020). Developmental exposure to the organochlorine pesticide dieldrin causes male-specific exacerbation of alpha-synuclein-preformed fibril-induced toxicity and motor deficits. *Neurobiol Dis*, 141, 104947. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104947>
- Gillette, J. S., Bloomquist, J. R. (2003). Differential up-regulation of striatal dopamine transporter and alpha-synuclein by the pyrethroid insecticide permethrin. *Toxicol Appl Pharmacol*, 192(3), 287-293. [https://doi.org/10.1016/s0041-008x\(03\)00326-0](https://doi.org/10.1016/s0041-008x(03)00326-0)
- Girotti, A. W. (1998). Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res*, 39(8), 1529-1542. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)32182-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)32182-9)
- Goldman, S. M., Kamel, F., Ross, G. W., Bhudhikanok, G. S., Hoppin, J. A., Korell, M., Marras, C., Meng, C., Umbach, D. M., Kasten, M., Chade, A. R., Comyns, K., Richards, M. B., Sandler, D. P., Blair, A., Langston, J. W., Tanner, C. M. (2012). Genetic modification of the association of paraquat and Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27(13), 1652-1658. <https://doi.org/10.1002/mds.25216>
- Goldstein, D. S., Sullivan, P., Holmes, C., Kopin, I. J., Basile, M. J., Mash, D. C. (2011). Catechols in post-mortem brain of patients with Parkinson disease. *Eur J Neurol*, 18(5), 703-710. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03246.x>
- Grehl, H., Reinhardt, F.-M. (2021). *Checkliste Neurologie* (7. Auflage). Stuttgart: Thieme. <https://doi.org/10.1055/b000000449>

- Gunnarsson, L. G., Bodin, L. (2017). Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand J Work Environ Health*, 43(3), 197-209. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3641>
- Gunnarsson, L. G., Bodin, L. (2019). Occupational Exposures and Neurodegenerative Diseases-A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *Int J Environ Res Public Health*, 16(3). <https://doi.org/10.3390/ijerph16030337>
- Hancock, D. B., Martin, E. R., Mayhew, G. M., Stajich, J. M., Jewett, R., Stacy, M. A., Scott, B. L., Vance, J. M., Scott, W. K. (2008). Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol*, 8, 6. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-6>
- Hatcher, J. M., Delea, K. C., Richardson, J. R., Pennell, K. D., Miller, G. W. (2008). Disruption of dopamine transport by DDT and its metabolites. *Neurotoxicology*, 29(4), 682-690. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.04.010>
- Hatcher, J. M., Richardson, J. R., Guillot, T. S., McCormack, A. L., Di Monte, D. A., Jones, D. P., Pennell, K. D., Miller, G. W. (2007). Dieldrin exposure induces oxidative damage in the mouse nigrostriatal dopamine system. *Exp Neurol*, 204(2), 619-630. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.12.020>
- Hellenbrand, W., Seidler, A., Boeing, H., Robra, B. P., Vierregge, P., Nischan, P., Joerg, J., Oertel, W. H., Schneider, E., Ulm, G. (1996). Diet and Parkinson's disease. I: A possible role for the past intake of specific foods and food groups. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology*, 47(3), 636-643. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.3.636>
- Hofmann, J. N., Keifer, M. C., De Roos, A. J., Fenske, R. A., Furlong, C. E., van Belle, G., Checkoway, H. (2010). Occupational determinants of serum cholinesterase inhibition among organophosphate-exposed agricultural pesticide handlers in Washington State. *Occup Environ Med*, 67(6), 375-386. <https://doi.org/10.1136/oem.2009.046391>
- Höglinger, G., Trenkwalder, C., et al. (2023). Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023. In Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Online: www.dgn.org/leitlinien bzw. https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-010l_Parkinson_Krankheit_2023-11_1.pdf (abgerufen am 30.11.2023).
- Hong, S., Hwang, J., Kim, J. Y., Shin, K. S., Kang, S. J. (2014). Heptachlor induced nigral dopaminergic neuronal loss and Parkinsonism-like movement deficits in mice. *Exp Mol Med*, 46, e80. <https://doi.org/10.1038/emm.2014.12>
- Huang, M., Barges-Carot, A., Riaz, Z., Wickham, H., Zenitsky, G., Jin, H., Anantharam, V., Kanthasamy, A., Kanthasamy, A. G. (2022). Impact of Environmental Risk Factors on Mitochondrial Dysfunction, Neuroinflammation, Protein Misfolding, and Oxidative

- Stress in the Etiopathogenesis of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*, 23(18). <https://doi.org/10.3390/ijms231810808>
- Ibarra-Gutierrez, M. T., Serrano-Garcia, N., Orozco-Ibarra, M. (2023). Rotenone-Induced Model of Parkinson's Disease: Beyond Mitochondrial Complex I Inhibition. *Mol Neurobiol*, 60(4), 1929-1948. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03193-8>
- Jia, Z., Misra, H. P. (2007a). Exposure to mixtures of endosulfan and zineb induces apoptotic and necrotic cell death in SH-SY5Y neuroblastoma cells, in vitro. *J Appl Toxicol*, 27(5), 434-446. <https://doi.org/10.1002/jat.1218>
- Jia, Z., Misra, H. P. (2007b). Reactive oxygen species in in vitro pesticide-induced neuronal cell (SH-SY5Y) cytotoxicity: role of NFkappaB and caspase-3. *Free Radic Biol Med*, 42(2), 288-298. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.10.047>
- Jiao, Z., Wu, Y., Qu, S. (2020). Fenpropathrin induces degeneration of dopaminergic neurons via disruption of the mitochondrial quality control system. *Cell Death Discov*, 6, 78. <https://doi.org/10.1038/s41420-020-00313-y>
- Kamel, F., Tanner, C., Umbach, D., Hoppin, J., Alavanja, M., Blair, A., Comyns, K., Goldman, S., Korell, M., Langston, J., Ross, G., Sandler, D. (2007). Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol*, 165(4), 364-374. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk024>
- Kang, G. A., Bronstein, J. M., Masterman, D. L., Redelings, M., Crum, J. A., Ritz, B. (2005). Clinical characteristics in early Parkinson's disease in a central California population-based study. *Mov Disord*, 20(9), 1133-1142. <https://doi.org/10.1002/mds.20513>
- Kanthasamy, A. G., Kitazawa, M., Kanthasamy, A., Anantharam, V. (2005). Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology*, 26(4), 701-719. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2004.07.010>
- Karen, D. J., Li, W., Harp, P. R., Gillette, J. S., Bloomquist, J. R. (2001). Striatal dopaminergic pathways as a target for the insecticides permethrin and chlorpyrifos. *Neurotoxicology*, 22(6), 811-817. [https://doi.org/10.1016/s0161-813x\(01\)00063-8](https://doi.org/10.1016/s0161-813x(01)00063-8)
- Kashyap, M. P., Singh, A. K., Siddiqui, M. A., Kumar, V., Tripathi, V. K., Khanna, V. K., Yadav, S., Jain, S. K., Pant, A. B. (2010). Caspase cascade regulated mitochondria mediated apoptosis in monocrotophos exposed PC12 cells. *Chem Res Toxicol*, 23(11), 1663-1672. <https://doi.org/10.1021/tx100234m>
- Kaur, P., Radotra, B., Minz, R. W., Gill, K. D. (2007). Impaired mitochondrial energy metabolism and neuronal apoptotic cell death after chronic dichlorvos (OP) exposure in rat brain. *Neurotoxicology*, 28(6), 1208-1219. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.08.001>

- Khairnar, A., Ruda-Kucerova, J., Arab, A., Hadjistryllis, C., Sejnoha Minsterova, A., Shang, Q., Chovsepian, A., Drazanova, E., Szabo, N., Starcuk, Z., Jr., Rektorova, I., Pan-Montojo, F. (2021). Diffusion kurtosis imaging detects the time-dependent progress of pathological changes in the oral rotenone mouse model of Parkinson's disease. *J Neurochem*, 158(3), 779-797. <https://doi.org/10.1111/jnc.15449>
- Kirby, M. L., Barlow, R. L., Bloomquist, J. R. (2001). Neurotoxicity of the organochlorine insecticide heptachlor to murine striatal dopaminergic pathways. *Toxicol Sci*, 61(1), 100-106. <https://doi.org/10.1093/toxsci/61.1.100>
- Kirby, M. L., Barlow, R. L., Bloomquist, J. R. (2002). Selective effects of cyclodiene insecticides on dopamine release in mammalian synaptosomes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 181(2), 89-92. <https://doi.org/10.1006/taap.2002.9405>
- Kitazawa, M., Anantharam, V., Kanthasamy, A., Kanthasamy, A. G. (2004). Dieldrin promotes proteolytic cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase and apoptosis in dopaminergic cells: protective effect of mitochondrial anti-apoptotic protein Bcl-2. *Neurotoxicology*, 25(4), 589-598. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2003.09.014>
- Kitazawa, M., Anantharam, V., Kanthasamy, A. G. (2001). Dieldrin-induced oxidative stress and neurochemical changes contribute to apoptotic cell death in dopaminergic cells. *Free Radic Biol Med*, 31(11), 1473-1485. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00726-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00726-2)
- Kitazawa, M., Anantharam, V., Kanthasamy, A. G. (2003). Dieldrin induces apoptosis by promoting caspase-3-dependent proteolytic cleavage of protein kinase Cdelta in dopaminergic cells: relevance to oxidative stress and dopaminergic degeneration. *Neuroscience*, 119(4), 945-964. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00226-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00226-4)
- Kou, J., Bloomquist, J. R. (2007). Neurotoxicity in murine striatal dopaminergic pathways following long-term application of low doses of permethrin and MPTP. *Toxicol Lett*, 171(3), 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.05.005>
- Kou, J., Gillette, J. S., Bloomquist, J. R. (2006). Neurotoxicity in murine striatal dopaminergic pathways following co-application of permethrin, chlorpyrifos, and MPTP. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 85(68-75). <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2005.10.008>
- Krenz, J. E., Hofmann, J. N., Smith, T. R., Cunningham, R. N., Fenske, R. A., Simpson, C. D., Keifer, M. (2015). Determinants of butyrylcholinesterase inhibition among agricultural pesticide handlers in Washington State: an update. *Ann Occup Hyg*, 59(1), 25-40. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meu072>
- Kuter, K., Smialowska, M., Wieronska, J., Zieba, B., Wardas, J., Pietraszek, M., Nowak, P., Biedka, I., Rocznik, W., Konieczny, J., Wolfarth, S., Ossowska, K. (2007). Toxic influence of subchronic paraquat administration on dopaminergic neurons in rats. *Brain Res*, 1155, 196-207. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.04.018>

- Lebailly, P., Bouchart, V., Baldi, I., Lecluse, Y., Heutte, N., Gislard, A., Malas, J. P. (2009). Exposure to pesticides in open-field farming in France. *Ann Occup Hyg*, 53(1), 69-81. <https://doi.org/10.1093/annhyg/men072>
- Li, P., Li, X., Yao, L., Wu, Y., Li, B. (2020). Soybean isoflavones prevent atrazine-induced neurodegenerative damage by inducing autophagy. *Ecotoxicol Environ Saf*, 190, 110065. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.110065>
- Liew, Z., Wang, A., Bronstein, J., Ritz, B. (2014). Job exposure matrix (JEM)-derived estimates of lifetime occupational pesticide exposure and the risk of Parkinson's disease. *Arch Environ Occup Health*, 69(4), 241-251. <https://doi.org/10.1080/19338244.2013.778808>
- Liou, H. H., Tsai, M. C., Chen, C. J., Jeng, J. S., Chang, Y. C., Chen, S. Y., Chen, R. C. (1997). Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology*, 48(6), 1583-1588. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.6.1583>
- Manning-Bog, A. B., McCormack, A. L., Li, J., Uversky, V. N., Fink, A. L., Di Monte, D. A. (2002). The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: paraquat and alpha-synuclein. *J Biol Chem*, 277(3), 1641-1644. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100560200>
- Martino, R., Candundo, H., Lieshout, P. V., Shin, S., Crispo, J. A. G., Barakat-Haddad, C. (2017). Onset and progression factors in Parkinson's disease: A systematic review. *Neurotoxicology*, 61, 132-141. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.04.003>
- McCormack, A. L., Atienza, J. G., Johnston, L. C., Andersen, J. K., Vu, S., Di Monte, D. A. (2005). Role of oxidative stress in paraquat-induced dopaminergic cell degeneration. *J Neurochem*, 93(4), 1030-1037. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03088.x>
- McCormack, A. L., Thiruchelvam, M., Manning-Bog, A. B., Thiffault, C., Langston, J. W., Cory-Slechta, D. A., Di Monte, D. A. (2002). Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Dis*, 10(2), 119-127. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2002.0507>
- Miller, G. W., Kirby, M. L., Levey, A. I., Bloomquist, J. R. (1999). Heptachlor alters expression and function of dopamine transporters. *Neurotoxicology*, 20(4), 631-637. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10499361>
- Mohammadi, H., Ghassemi-Barghi, N., Malakshah, O., Ashari, S. (2019). Pyrethroid exposure and neurotoxicity: a mechanistic approach. *Arh Hig Rada Toksikol*, 70(2), 74-89. <https://doi.org/10.2478/aiht-2019-70-3263>

- Moisan, F., Spinosi, J., Delabre, L., Gourlet, V., Mazurie, J. L., Benatru, I., Goldberg, M., Weisskopf, M. G., Imbernon, E., Tzourio, C., Elbaz, A. (2015). Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case-Control Study in France. *Environ Health Perspect*, 123(11), 1123-1129. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307970>
- Moretto, A., Colosio, C. (2013). The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: epidemiological studies and experimental data. *Toxicology*, 307, 24-34. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.021>
- Narayan, S., Liew, Z., Bronstein, J. M., Ritz, B. (2017). Occupational pesticide use and Parkinson's disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study. *Environ Int*, 107, 266-273. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.04.010>
- Narayan, S., Liew, Z., Paul, K., Lee, P. C., Sinsheimer, J. S., Bronstein, J. M., Ritz, B. (2013). Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. *Int J Epidemiol*, 42(5), 1476-1485. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt170>
- Nasuti, C., Brunori, G., Eusepi, P., Marinelli, L., Ciccocioppo, R., Gabbianelli, R. (2017). Early life exposure to permethrin: a progressive animal model of Parkinson's disease. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 83, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2016.10.003>
- Nasuti, C., Gabbianelli, R., Falcioni, M. L., Di Stefano, A., Sozio, P., Cantalamessa, F. (2007). Dopaminergic system modulation, behavioral changes, and oxidative stress after neonatal administration of pyrethroids. *Toxicology*, 229(3), 194-205. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.10.015>
- Noyce, A. J., Bestwick, J. P., Silveira-Moriyama, L., Hawkes, C. H., Giovannoni, G., Lees, A. J., Schrag, A. (2012). Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*, 72(6), 893-901. <https://doi.org/10.1002/ana.23687>
- Nuti, A., Ceravolo, R., Dell'Agnello, G., Gambaccini, G., Bellini, G., Kiferle, L., Rossi, C., Logi, C., Bonuccelli, U. (2004). Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in the Tuscany region of Italy. *Parkinsonism Relat Disord*, 10(8), 481-485. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.01.008>
- Ossowska, K., Wardas, J., Smialowska, M., Kuter, K., Lenda, T., Wieronska, J. M., Zieba, B., Nowak, P., Dabrowska, J., Bortel, A., Kwiecinski, A., Wolfarth, S. (2005). A slowly developing dysfunction of dopaminergic nigrostriatal neurons induced by long-term paraquat administration in rats: an animal model of preclinical stages of Parkinson's disease? *Eur J Neurosci*, 22(6), 1294-1304. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04301.x>
- Pan-Montojo, F., Anichtchik, O., Dening, Y., Knels, L., Pursche, S., Jung, R., Jackson, S., Gille, G., Spillantini, M. G., Reichmann, H., Funk, R. H. (2010). Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of

- rotenone in mice. *PLoS One*, 5(1), e8762.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008762>
- Pan-Montojo, F., Schwarz, M., Winkler, C., Arnhold, M., O'Sullivan, G. A., Pal, A., Said, J., Marsico, G., Verbavatz, J. M., Rodrigo-Angulo, M., Gille, G., Funk, R. H., Reichmann, H. (2012). Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Sci Rep*, 2, 898.
<https://doi.org/10.1038/srep00898>
- Panneton, W. M., Kumar, V. B., Gan, Q., Burke, W. J., Galvin, J. E. (2010). The neurotoxicity of DOPAL: behavioral and stereological evidence for its role in Parkinson disease pathogenesis. *PLoS One*, 5(12), e15251.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015251>
- Park, E., Chun, H. S. (2016). Protective effects of quercetin on dieldrin-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in dopaminergic neuronal cells. *Neuroreport*, 27(15), 1140-1146. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000667>
- Park, J. A., Kim, S., Lee, S. Y., Kim, C. S., Kim, D. K., Kim, S. J., Chun, H. S. (2008). Beneficial effects of carnosic acid on dieldrin-induced dopaminergic neuronal cell death. *Neuroreport*, 19(13), 1301-1304.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32830abc1f>
- Paul, K. C., Krolewski, R. C., Lucumi Moreno, E., Blank, J., Holton, K. M., Ahfeldt, T., Furlong, M., Yu, Y., Cockburn, M., Thompson, L. K., Kreymerman, A., Ricci-Blair, E. M., Li, Y. J., Patel, H. B., Lee, R. T., Bronstein, J., Rubin, L. L., Khurana, V., Ritz, B. (2023). A pesticide and iPSC dopaminergic neuron screen identifies and classifies Parkinson-relevant pesticides. *Nat Commun*, 14(1), 2803.
<https://doi.org/10.1038/s41467-023-38215-z>
- Peng, J., Mao, X. O., Stevenson, F. F., Hsu, M., Andersen, J. K. (2004). The herbicide paraquat induces dopaminergic nigral apoptosis through sustained activation of the JNK pathway. *J Biol Chem*, 279(31), 32626-32632.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M404596200>
- Peng, J., Peng, L., Stevenson, F. F., Doctrow, S. R., Andersen, J. K. (2007). Iron and paraquat as synergistic environmental risk factors in sporadic Parkinson's disease accelerate age-related neurodegeneration. *J Neurosci*, 27(26), 6914-6922.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1569-07.2007>
- Petrovitch, H., Ross, G. W., Abbott, R. D., Sanderson, W. T., Sharp, D. S., Tanner, C. M., Masaki, K. H., Blanchette, P. L., Popper, J. S., Foley, D., Launer, L., White, L. R. (2002). Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol*, 59(11), 1787-1792.
<https://doi.org/10.1001/archneur.59.11.1787>

- Ren, J. P., Zhao, Y. W., Sun, X. J. (2009). Toxic influence of chronic oral administration of paraquat on nigrostriatal dopaminergic neurons in C57BL/6 mice. *Chin Med J (Engl)*, 122(19), 2366-2371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079141>
- Rhodes, S. L., Fitzmaurice, A. G., Cockburn, M., Bronstein, J. M., Sinsheimer, J. S., Ritz, B. (2013). Pesticides that inhibit the ubiquitin-proteasome system: effect measure modification by genetic variation in SKP1 in Parkinsons disease. *Environ Res*, 126, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.08.001>
- Richardson, J. R., Caudle, W. M., Wang, M., Dean, E. D., Pennell, K. D., Miller, G. W. (2006). Developmental exposure to the pesticide dieldrin alters the dopamine system and increases neurotoxicity in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J*, 20(10), 1695-1697. <https://doi.org/10.1096/fj.06-5864fje>
- Richardson, J. R., Caudle, W. M., Wang, M. Z., Dean, E. D., Pennell, K. D., Miller, G. W. (2008). Developmental heptachlor exposure increases susceptibility of dopamine neurons to N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in a gender-specific manner. *Neurotoxicology*, 29(5), 855-863. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.05.007>
- Richter, F., Hamann, M., Richter, A. (2007). Chronic rotenone treatment induces behavioral effects but no pathological signs of parkinsonism in mice. *J Neurosci Res*, 85(3), 681-691. <https://doi.org/10.1002/jnr.21159>
- Rodriguez, V. M., Limon-Pacheco, J. H., Mendoza-Trejo, M. S., Gonzalez-Gallardo, A., Hernandez-Plata, I., Giordano, M. (2013). Repeated exposure to the herbicide atrazine alters locomotor activity and the nigrostriatal dopaminergic system of the albino rat. *Neurotoxicology*, 34, 82-94. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.10.012>
- Sanchez-Ramos, J., Facca, A., Basit, A., Song, S. (1998). Toxicity of dieldrin for dopaminergic neurons in mesencephalic cultures. *Exp Neurol*, 150(2), 263-271. <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6770>
- Sanchez-Santed, F., Colomina, M. T., Herrero Hernandez, E. (2016). Organophosphate pesticide exposure and neurodegeneration. *Cortex*, 74, 417-426. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.10.003>
- Sanders, L. H., Paul, K. C., Howlett, E. H., Lawal, H., Boppana, S., Bronstein, J. M., Ritz, B., Greenamyre, J. T. (2017). Base excision repair variants and pesticide exposure increase Parkinson's disease risk. *Toxicol Sci*. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx086>
- Schaffernicht, G., Shang, Q., Stievenard, A., Botzel, K., Dening, Y., Kempe, R., Toussaint, M., Gundel, D., Kranz, M., Reichmann, H., Vanbesien-Mailliot, C., Brust, P., Dieterich, M., Funk, R. H. W., Ravens, U., Pan-Montojo, F. (2021). Pathophysiological Changes in the Enteric Nervous System of Rotenone-Exposed Mice as Early Radiological Markers for Parkinson's Disease. *Front Neurol*, 12, 642604. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.642604>

- Schmidt, J. T., Rushin, A., Boyda, J., Souders, C. L., 2nd, Martyniuk, C. J. (2017). Dieldrin-induced neurotoxicity involves impaired mitochondrial bioenergetics and an endoplasmic reticulum stress response in rat dopaminergic cells. *Neurotoxicology*, 63, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.08.007>
- Schuh, R. A., Richardson, J. R., Gupta, R. K., Flaws, J. A., Fiskum, G. (2009). Effects of the organochlorine pesticide methoxychlor on dopamine metabolites and transporters in the mouse brain. *Neurotoxicology*, 30(2), 274-280. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.12.015>
- See, W. Z. C., Naidu, R., Tang, K. S. (2022). Cellular and Molecular Events Leading to Paraquat-Induced Apoptosis: Mechanistic Insights into Parkinson's Disease Pathophysiology. *Mol Neurobiol*, 59(6), 3353-3369. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02799-2>
- Seidler, A., Hellenbrand, W., Robra, B. P., Vieregge, P., Nischan, P., Joerg, J., Oertel, W. H., Ulm, G., Schneider, E. (1996). Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology*, 46(5), 1275-1284. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.5.1275>
- Semchuk, K. M., Love, E. J., Lee, R. G. (1992). Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology*, 42(7), 1328-1335. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.7.1328>
- Sharma, H., Zhang, P., Barber, D. S., Liu, B. (2010). Organochlorine pesticides dieldrin and lindane induce cooperative toxicity in dopaminergic neurons: role of oxidative stress. *Neurotoxicology*, 31(2), 215-222. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.12.007>
- Sherer, T. B., Betarbet, R., Kim, J. H., Greenamyre, J. T. (2003a). Selective microglial activation in the rat rotenone model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 341(2), 87-90. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(03\)00172-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00172-1)
- Sherer, T. B., Betarbet, R., Stout, A. K., Lund, S., Baptista, M., Panov, A. V., Cookson, M. R., Greenamyre, J. T. (2002). An in vitro model of Parkinson's disease: linking mitochondrial impairment to altered alpha-synuclein metabolism and oxidative damage. *J Neurosci*, 22(16), 7006-7015. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-16-07006.2002>
- Sherer, T. B., Betarbet, R., Testa, C. M., Seo, B. B., Richardson, J. R., Kim, J. H., Miller, G. W., Yagi, T., Matsuno-Yagi, A., Greenamyre, J. T. (2003b). Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 23(34), 10756-10764. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-34-10756.2003>
- Sherer, T. B., Kim, J. H., Betarbet, R., Greenamyre, J. T. (2003c). Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and alpha-synuclein aggregation. *Exp Neurol*, 179(1), 9-16. <https://doi.org/10.1006/exnr.2002.8072>

- Shrestha, S., Parks, C. G., Umbach, D. M., Richards-Barber, M., Hofmann, J. N., Chen, H., Blair, A., Beane Freeman, L. E., Sandler, D. P. (2020). Pesticide use and incident Parkinson's disease in a cohort of farmers and their spouses. *Environ Res*, 191, 110186. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110186>
- Somayajulu-Nitu, M., Sandhu, J. K., Cohen, J., Sikorska, M., Sridhar, T. S., Matei, A., Borowy-Borowski, H., Pandey, S. (2009). Paraquat induces oxidative stress, neuronal loss in substantia nigra region and parkinsonism in adult rats: neuroprotection and amelioration of symptoms by water-soluble formulation of coenzyme Q10. *BMC Neurosci*, 10, 88. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-88>
- Song, C., Kanthasamy, A., Anantharam, V., Sun, F., Kanthasamy, A. G. (2010). Environmental neurotoxic pesticide increases histone acetylation to promote apoptosis in dopaminergic neuronal cells: relevance to epigenetic mechanisms of neurodegeneration. *Mol Pharmacol*, 77(4), 621-632. <https://doi.org/10.1124/mol.109.062174>
- Su, C., Niu, P. (2015). Low doses of single or combined agrichemicals induces alpha-synuclein aggregation in nigrostriatal system of mice through inhibition of proteasomal and autophagic pathways. *Int J Clin Exp Med*, 8(11), 20508-20515. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884967>
- Sun, F., Anantharam, V., Latchoumycandane, C., Kanthasamy, A., Kanthasamy, A. G. (2005). Dieldrin induces ubiquitin-proteasome dysfunction in alpha-synuclein overexpressing dopaminergic neuronal cells and enhances susceptibility to apoptotic cell death. *J Pharmacol Exp Ther*, 315(1), 69-79. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.084632>
- Tai, K. K., Truong, D. D. (2010). (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a green tea polyphenol, reduces dichlorodiphenyl-trichloroethane (DDT)-induced cell death in dopaminergic SHSY-5Y cells. *Neurosci Lett*, 482(3), 183-187. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.06.018>
- Tangamornsuksan, W., Lohitnavy, O., Sruamsiri, R., Chaiyakunapruk, N., Norman Scholfield, C., Reisfeld, B., Lohitnavy, M. (2019). Paraquat exposure and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Environ Occup Health*, 74(5), 225-238. <https://doi.org/10.1080/19338244.2018.1492894>
- Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., Marras, C., Bhudhikanok, G. S., Kasten, M., Chade, A. R., Comyns, K., Richards, M. B., Meng, C., Priestley, B., Fernandez, H. H., Cambi, F., Umbach, D. M., Blair, A., Sandler, D. P., Langston, J. W. (2011). Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*, 119(6), 866-872. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002839>
- Tarone, R. E., Alavanja, M. C., Zahm, S. H., Lubin, J. H., Sandler, D. P., McMaster, S. B., Rothman, N., Blair, A. (1997). The Agricultural Health Study: factors affecting completion and return of self-administered questionnaires in a large prospective

- cohort study of pesticide applicators. *Am J Ind Med*, 31(2), 233-242.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199702\)31:2<233::AID-AJIM13>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199702)31:2<233::AID-AJIM13>3.0.CO;2-2)
- Tayebati, S. K., Di Tullio, M. A., Ricci, A., Amenta, F. (2009). Influence of dermal exposure to the pyrethroid insecticide deltamethrin on rat brain microanatomy and cholinergic/dopaminergic neurochemistry. *Brain Res*, 1301, 180-188.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.015>
- Thiruchelvam, M., McCormack, A., Richfield, E. K., Baggs, R. B., Tank, A. W., Di Monte, D. A., Cory-Slechta, D. A. (2003). Age-related irreversible progressive nigrostriatal dopaminergic neurotoxicity in the paraquat and maneb model of the Parkinson's disease phenotype. *Eur J Neurosci*, 18(3), 589-600. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02781.x>
- Thiruchelvam, M., Richfield, E. K., Baggs, R. B., Tank, A. W., Cory-Slechta, D. A. (2000). The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease. *J Neurosci*, 20(24), 9207-9214. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-24-09207.2000>
- Thiruchelvam, M., Richfield, E. K., Goodman, B. M., Baggs, R. B., Cory-Slechta, D. A. (2002). Developmental exposure to the pesticides paraquat and maneb and the Parkinson's disease phenotype. *Neurotoxicology*, 23(4-5), 621-633.
[https://doi.org/10.1016/s0161-813x\(02\)00092-x](https://doi.org/10.1016/s0161-813x(02)00092-x)
- Umweltbundesamt. (2023a). *Pestizide*. Zugriff am 23.5.2023 auf <https://www.umweltbundesamt.de/themen/wasser/fluesse/zustand/pestizide-0#undefined>
- Umweltbundesamt. (2023b, 24.09.2015). *Pflanzenschutzmittel*. Zugriff am 24.05.2023 auf <https://www.umweltbundesamt.de/themen/chemikalien/pflanzenschutzmittel>
- Vaccari, C., El Dib, R., Gomaa, H., Lopes, L. C., de Camargo, J. L. (2019). Paraquat and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 22(5-6), 172-202.
<https://doi.org/10.1080/10937404.2019.1659197>
- van der Mark, M., Brouwer, M., Kromhout, H., Nijssen, P., Huss, A., Vermeulen, R. (2012). Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect*, 120(3), 340-347.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1103881>
- van der Mark, M., Nijssen, P. C., Vlaanderen, J., Huss, A., Mulleners, W. M., Sas, A. M., van Laar, T., Kromhout, H., Vermeulen, R. (2014a). A case-control study of the protective effect of alcohol, coffee, and cigarette consumption on Parkinson disease risk: time-since-cessation modifies the effect of tobacco smoking. *PLoS One*, 9(4), e95297.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095297>

- van der Mark, M., Vermeulen, R., Nijssen, P. C., Mulleners, W. M., Sas, A. M., van Laar, T., Brouwer, M., Huss, A., Kromhout, H. (2014b). Occupational exposure to pesticides and endotoxin and Parkinson disease in the Netherlands. *Occup Environ Med*, 71(11), 757-764. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102170>
- Van Maele-Fabry, G., Hoet, P., Vilain, F., Lison, D. (2012). Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int*, 46, 30-43. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.05.004>
- Vellingiri, B., Chandrasekhar, M., Sri Sabari, S., Gopalakrishnan, A. V., Narayanasamy, A., Venkatesan, D., Iyer, M., Kesari, K., Dey, A. (2022). Neurotoxicity of pesticides - A link to neurodegeneration. *Ecotoxicol Environ Saf*, 243, 113972. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113972>
- Voorhees, J. R., Rohlman, D. S., Lein, P. J., Pieper, A. A. (2016). Neurotoxicity in Preclinical Models of Occupational Exposure to Organophosphorus Compounds. *Front Neurosci*, 10, 590. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00590>
- Wan, F., Yu, T., Hu, J., Yin, S., Li, Y., Kou, L., Chi, X., Wu, J., Sun, Y., Zhou, Q., Zou, W., Zhang, Z., Wang, T. (2022). The pyrethroids metabolite 3-phenoxybenzoic acid induces dopaminergic degeneration. *Sci Total Environ*, 838(Pt 2), 156027. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156027>
- Wang, X. F., Li, S., Chou, A. P., Bronstein, J. M. (2006). Inhibitory effects of pesticides on proteasome activity: implication in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 23(1), 198-205. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.02.012>
- Wey, M. C., Fernandez, E., Martinez, P. A., Sullivan, P., Goldstein, D. S., Strong, R. (2012). Neurodegeneration and motor dysfunction in mice lacking cytosolic and mitochondrial aldehyde dehydrogenases: implications for Parkinson's disease. *PLoS One*, 7(2), e31522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031522>
- Yu, T., Wan, F., Liu, C., Zhang, X., Liu, Z., Zhang, J., Xiong, J., Wang, T., Zhang, Z. (2020). Asparagine endopeptidase inhibitor protects against fenpropatrin-induced neurodegeneration via suppressing alpha-synuclein aggregation and neuroinflammation. *Eur J Pharmacol*, 888, 173586. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173586>
- Zhang, J., Dai, H., Deng, Y., Tian, J., Zhang, C., Hu, Z., Bing, G., Zhao, L. (2015). Neonatal chlorpyrifos exposure induces loss of dopaminergic neurons in young adult rats. *Toxicology*, 336, 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.07.014>
- Zhang, J., Fitsanakis, V. A., Gu, G., Jing, D., Ao, M., Amarnath, V., Montine, T. J. (2003). Manganese ethylene-bis-dithiocarbamate and selective dopaminergic neurodegeneration in rat: a link through mitochondrial dysfunction. *J Neurochem*, 84(2), 336-346. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01525.x>