

## Pestizide und Parkinson– eine Meta-Analyse zur Bewertung der epidemiologischen Evidenz

Ernert A<sup>1</sup>, Appel KE<sup>2</sup>, Schlattmann P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland

<sup>2</sup>Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin, Deutschland

andrea.ernert@charite.de

### Einleitung und Fragestellung

Das Parkinson-Syndrom gehört zu den häufigsten Erkrankungen des Zentralnervensystems. Die Ursache der Krankheit ist gegenwärtig weitgehend unbekannt. In der Diskussion befinden sich Rauchen als möglicher protektiver Faktor und Pestizide als möglicher Risikofaktor [1] [2] [4] [5] [7]. Epidemiologische Studien legen die Vermutung nahe, dass bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom eine positive Assoziation zur Angabe einer Pestizidexposition besteht. Außerdem gibt es Evidenz für die Beteiligung genetischer Faktoren, woraus die Hypothese einer Gen-Umwelt Interaktion abgeleitet wurde. Diese Studie untersucht mit Hilfe einer Meta-Analyse publizierter epidemiologischer Studien quantitativ die Hypothese einer Assoziation zwischen dem Morbus Parkinson und der Pestizidexposition.

### Material und Methoden

Zur Literaturrecherche wurden die Medline-Datenbank der National Library of Medicine, das ISI-Web of Knowledge und EMBASE benutzt. Zunächst wurde mit Hilfe der folgenden Suchterme: (pesticide OR herbicide OR insecticide OR fungicide OR rodenticide) AND (Parkinsonism OR Parkinson's disease) sowie der Einschränkung auf Studien, die sich auf Menschen beziehen nach Reviews und Studien zum Thema gesucht, die folgenden Kriterien genügen:

1. Die Studie enthält Angaben zur Messung bzw. Definition der Pestizidexposition und zum Diagnoseverfahren bzw. zur Definition der Krankheit Parkinson.
2. Die Studie ist eine Kohorten-, Fall-Kontroll-Studie oder Querschnittstudie.
3. Die Studie enthält Angaben zur Odds Ratio oder zum Relativen Risiko, dem dazugehörigen Konfidenzintervall oder der Varianz, oder liefert genügend Informationen, um den Schätzer, das Konfidenzintervall und die Varianz zu berechnen.
4. Die Studie wurde in deutscher oder englischer Sprache publiziert.

Für die bereits gefundenen Studien wurden in Medline wiederholt die MESH-Terms: 'environment' und 'Parkinson' vergeben. Um das Suchergebnis zu vervollständigen wurde die Suche mit diesen beiden Suchbegriffe wiederholt.

Resultat der Literaturrecherche waren insgesamt 62 Studien, von denen 38 Studien - 4 Kohorten und 34 Fall-Kontroll-Studien- die Einschlusskriterien erfüllten.

Die in den Studien angegebenen Odds Ratios beziehen sich sowohl auf Pestizide insgesamt als auch auf unterschiedliche Pestizid-Klassen wie Herbizide, Insektizide oder Einzelsubstanzen wie Paraquat. In einigen Studien wurden Odds Ratios nur für berufliche Exponierte oder nur für Männer angegeben. Weiterhin wurden Odds Ratios größtenteils nur für „ever“ versus „never“ Exponierte ermittelt, einige Studien untersuchten aber auch Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Um der Unterschiedlichkeit der Expositionsdefinitionen gerecht zu werden, wurden diese zu Gruppen (Substanzgruppen, berufliche Exposition, Exposition von Männern/Frauen, „ever“ versus „never“ Exponierte, Dosis-Wirkungs-Beziehungen, Kohortenstudien) zusammengefasst und getrennt untersucht. Soweit möglich wurden auch Dosis-Wirkungs-Beziehungen analysiert.

Für die Beurteilung des Publikationsbias wurde ein Funnelplot erstellt und eine Funnelregression durchgeführt [6].

Als statistische Verfahren fanden eine Meta-Regression mit einem linearen Modell mit zufälligen Effekten und ein finites Mischverteilungsmodell Anwendung [3].

### Ergebnisse

Die Überprüfung des Publikationsbias mit Hilfe eines Funnelplots und einer Funnelregression gibt keinen Anlass für die Annahme, dass ein Publikationsbias aufgetreten ist.

Als wesentliches Ergebnis der Meta-Analyse ist deutliche Heterogenität der Studienergebnisse festzustellen.

Die Untersuchung der Odds Ratios für jegliche Pestizidexposition von Männern und Frauen mit Hilfe des finiten Mischverteilungsmodells ergab eine Mischung zweier Verteilungen mit Odds Ratios von 1,3 für 67% der Studien und 2,58 für 33% der Studien. Betrachtet man nur berufliche Pestizidexposition, so erhält man mit dem Homogenitätsmodell eine schwache jedoch signifikante Assoziation (OR=1,46; 95% KI: (1,17, 1,82)). Für beruflich pestizidexponierte Männer ergab sich im Homogenitätsmodell jedoch ein moderater Effekt von 2,10 (95% KI: (1,45, 3,04)).

Für die Paraquatexposition führt die Untersuchung mit dem finiten Mischverteilungsmodells auf Grund der deutlichen Heterogenität (Heterogenitätsvarianz  $\tau^2 = 0,25$ ) zu inkonsistenten Ergebnissen. Für 58% der Studien erhält man ein Odds Ratio von 0,84 für 41% dagegen ein Odds Ratio von 3,17.

Die Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde dadurch erschwert, dass in den einzelnen Studien die Dosis unterschiedlich erfasst und unterschiedliche Dosis-Skalen verwendet wurden. Die notwendige Zusammenfassung zu 5 Dosisstufen stellt selbstverständlich eine grobe Vereinfachung dar. Das Ergebnis ist eine Zunahme des Odds Ratios mit zunehmender Dosisstufe um 1,15.

Um den zeitlichen Zusammenhang zu beurteilen, wurden die Ergebnisse der Kohortenstudien separat betrachtet. Unter Berücksichtigung der zu beobachtenden Heterogenität kann zwar als Punktschätzer ein schwacher bis moderater Effekt aber keine signifikante Assoziation zwischen Pestiziden und dem Parkinsonismus festgestellt werden (OR=1,76; 95% KI: (0,89; 3,50)).

### Diskussion

Die Unterschiedlichkeit der Messung und Bewertung der Pestizidexposition trägt dazu bei, dass die Studienergebnisse teilweise inkonsistent sind und stellt die zusammenfassende Betrachtung der Studien in Frage. Sie ist möglicherweise eine Erklärung für die große Heterogenität der Studien.

Zwar findet sich bei Betrachtung jeglicher Pestizidexposition ein konsistent erhöhtes Risiko, allerdings wird bei dieser Betrachtungsweise eine Vielzahl von Substanzen unter einer Bezeichnung subsumiert. Werden spezifische Assoziationen wie z.B. für Paraquat betrachtet, finden sich inkonsistente Ergebnisse. Auf Grund der Datenlage ist auch ein zeitlicher Zusammenhang nicht eindeutig nachweisbar. Eine kausale Beziehung zwischen der Pestizidexposition und dem Morbus Parkinson kann deshalb trotz deutlicher Assoziation nicht eindeutig nachgewiesen werden. Außerdem deutet die starke Heterogenität der Studienergebnisse daraufhin, dass nicht berücksichtigte Faktoren existieren, die das Auftreten des Parkinson-Syndroms beeinflussen.

### Literatur

- [1] M. Allam, A. del Castillo, and R. Navajas. [Parkinson's disease, tobacco and age: meta analysis]. Rev Neurol, 36(6):510–3, 2003.
- [2] M. Allam, A. Del Castillo, and R. Navajas. Parkinson's disease risk factors: genetic, environmental, or both? Neurol Res, 27(2):206–8, 2005.
- [3] M. Blettner and P. Schlattmann. Handbook of Epidemiology, chapter: Meta-Analysis in Epidemiology, pages 829–858. Springer, Berlin, 2005.
- [4] D. Chan, D. Cordato, T. Bui, G. Mellick, and J. Woo. Comparison of environmental and genetic factors for Parkinson's disease between Chinese and Caucasians. Neuroepidemiology, 23(1-2):13–22, 2004.
- [5] A. Li, P. Mink, L. McIntosh, M. Teta, and B. Finley. Evaluation of epidemiologic and animal data associating pesticides with Parkinson's disease. J Occup Environ Med, 47(10):1059–87, 2005.
- [6] P. Macaskill, S. Walter, and L. Irwig. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. Statistics in Medicine, 20:641–654, 2001.
- [7] A. Priyadarshi, S. Khuder, E. Schaub, and S. Priyadarshi. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. Environ Res, 86(2):122–7, 2001.