

Samenvatting proefschrift

Parkinson als beroepsziekte

Marianne van der Mark¹

De ziekte van Parkinson is een progressieve ziekte die wordt gekenmerkt door stoornissen in het bewegen. Deze worden veroorzaakt door een verlies aan dopamine producerende zenuwcellen in de substantia nigra, een gebied in de middenhersenen. De ziekte tast daarnaast ook andere delen van de hersenen aan, waardoor behalve problemen met bewegen ook allerlei andere klachten kunnen ontstaan zoals slaapproblemen of vergeetachtigheid. Een klein deel van de patiënten heeft een erfelijke variant van de ziekte, maar voor de meeste patiënten is de oorzaak onbekend. Het risico op het krijgen van de ziekte van Parkinson neemt toe met leeftijd. Omgevingsfactoren kunnen mogelijk dit risico beïnvloeden. Eerdere epidemiologische studies hebben laten zien dat de ziekte van Parkinson minder vaak voorkomt onder (ex-)rokers, wat suggereert dat roken een beschermend effect heeft. Daarentegen is een aantal beroepsmatige blootstellingen in verband gebracht met een hoger risico op het krijgen van de ziekte, waaronder blootstelling aan gewasbeschermingsmiddelen (pesticiden). Het onderzoek dat is beschreven in dit proefschrift richt zich voornamelijk op de relatie tussen beroepsmatige blootstellingen en het risico op het krijgen van de ziekte van Parkinson.

Om meer duidelijkheid te krijgen over de verschillende risicofactoren is een patiënt-controleonderzoek opgezet in Nederland. Voor dit onderzoek is een telefonisch interview afgenomen bij een groep van 444 patiënten met de ziekte van Parkinson en een groep van 876 controlepersonen. Het doel was om alle patiënten te includeren die tussen 2006 en 2011 waren gediagnosticeerd met de ziekte van Parkinson in één van de vijf deelnemende ziekenhuizen. Per deelnemende patiënt zijn vervolgens twee op leeftijd en geslacht gematchte personen geselecteerd als controles die hetzelfde ziekenhuis hebben bezocht in dezelfde periode met niet-neurodegeneratieve neurologische klachten. Van de uitgenodigde patiënten nam 45% deel en van de uitgenodigde controles 35%. In het telefonische interview zijn onder andere gedetailleerde vragen gesteld over uitgevoerde beroepen gedurende het hele leven. Deze beroepshistorieën hebben we gecodeerd aan de hand van een internationaal classificatiesysteem, zodat deze kunnen worden gekoppeld aan beroepsblootstellingsmatrices ("job-exposure matrices" - JEMs). JEMs geven per beroep een schatting weer van de mate van een specifieke blootstelling. Op deze manier kon voor alle deelnemers van het patiënt-controleonderzoek de mate van verschillende beroepsmatige blootstellingen worden geschat.

In overeenstemming met de literatuur vonden wij ook in onze studie een sterke relatie tussen roken en de ziekte van Parkinson. De resultaten gaven aan dat hoe meer sigaretten men had gerookt, hoe lager het risico was op de ziekte van Parkinson. Ook hebben we een nieuwe manier van modelleren gebruikt om de invloed te onderzoeken van het gemiddeld aantal gerookte sigaretten per dag, het aantal jaren gerookt en het aantal jaar geleden dat is gestopt met roken. De resultaten gaven aan dat stoppen met roken het verband tussen het totaal aantal gerookte sigaretten en het risico op de ziekte van Parkinson beïnvloedt. Een minder sterk verband met het risico op de ziekte werd gevonden naarmate men meer jaren is gestopt met roken. Daarnaast hebben we ook gekeken naar de consumptie van koffie en alcohol. De resultaten hiervan lieten een mogelijk zwak beschermend effect van hoge koffieconsumptie zien, maar geen verband tussen alcoholconsumptie en de ziekte van Parkinson.

Alvorens de relatie tussen blootstelling aan pesticiden en de ziekte van Parkinson te hebben onderzocht met de data van het patiënt-controleonderzoek, hebben we een systematische review en meta-analyse uitgevoerd van eerder gepubliceerde onderzoeken. In totaal hebben we 39 patiënt-controleonderzoeken, 4 prospectieve cohortonderzoeken en 3 cross-sectionele onderzoeken gevonden. De meta-analyse liet een statistisch significant verband zien met het ooit hebben toegepast van pesticiden (gewogen gemiddeld relatief risico: 1.62). Meta-analyses van eerdere onderzoeken die keken naar het toepassen van subgroepen van pesticiden lieten een verband zien met insecticiden en herbiciden, maar niet met fungiciden. De eerdere onderzoeken lieten wel grote verschillen zien in de uitkomsten (heterogeniteit). Dit hebben we verder onderzocht met behulp van gestratificeerde analyses en meta-regressie. We vonden geen aanwijzingen dat de heterogeniteit in uitkomsten is gerelateerd aan type onderzoek (patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek of cross-sectioneel onderzoek), bron van de controlegroep (ziekenhuis of algemene populatie), statistische correctie voor mogelijke confounders of aan de locatie van het onderzoek (Noord-Amerika, Europa of elders). Wel suggereerden de uitkomsten van onze analyses een verband met de gebruikte methode om blootstelling te bepalen. Onderzoeken die blootstelling bepaalden aan de hand van uitgevoerde beroepen vonden sterkere verbanden dan onderzoeken die gebruik maakten van zelf-gerapporteerde informatie over het gebruik van pesticiden.

¹ Promotie instituut: Universiteit Utrecht; promotiedatum: 9 oktober 2014

Voor ons eigen patiënt-controleonderzoek hebben we gebruik gemaakt van verbeterde methoden om beroepsmatige blootstelling aan pesticiden te schatten. Zelf-gerapporteerde informatie over gebruik van pesticiden is gecombineerd met het schatten van blootstelling aan de hand van de beroepshistories, waarbij we onder meer gebruik hebben gemaakt van een JEM. Daarbij is zowel blootstelling tijdens het spuiten van pesticiden, als blootstelling die wordt opgelopen tijdens het werken met gewassen korte tijd nadat pesticiden gespoten zijn, meegenomen. De analyses lieten geen statistisch significante associaties zien, echter suggereerden de resultaten een licht verhoogd risico op de ziekte van Parkinson voor de hoogst blootgestelden aan insecticiden, herbiciden en fungiciden. Een gewasblootstellingsmatrix was ontwikkeld om blootstelling aan specifieke pesticiden te schatten voor deelnemers die in de land- of tuinbouw hebben gewerkt aan de hand van gerapporteerde gewassen en de tijdsperiode. We vonden hiermee een statistisch significante associatie met het fungicide benomyl. Daarnaast hebben we een JEM gebruikt om naar de invloed van blootstelling aan endotoxinen (afkomstig van bepaalde typen bacteriën) te kijken. Blootstelling aan endotoxinen in net als voor pesticiden in de agrarische sector veelvoorkomend. Het is eerder geopperd dat ook blootstelling aan endotoxinen het risico op de ziekte van Parkinson zou kunnen verhogen, maar wij vonden hier geen aanwijzingen voor.

Wij hebben de meest uitgebreide analyses op het gebied van blootstellingen gerelateerd aan elektriciteit uitgevoerd. Eerdere onderzoeken toonden geen verband aan tussen blootstelling aan extreem laagfrequente magnetische velden (ELF-MV) en de ziekte van Parkinson. Een verbetering van onze studie ten opzichte van de meeste eerdere onderzoeken is dat we de patiënten geselecteerd hebben in ziekenhuizen waarbij de diagnose is bevestigd door neurologen in plaats van te vertrouwen op informatie op overlijdensakten waarop de ziekte van Parkinson vaak niet wordt vermeld. Om beroepsmatige blootstelling te schatten aan ELF-MV en elektrische schokken, hebben we gebruik gemaakt van JEMs. Verder analyseerden we het ooit hebben uitgevoerd van een beroep op een lijst met 'elektrische beroepen', het zelf-gerapporteerde aantal elektrische schokken dat deelnemers gedurende het leven hebben ervaren en het gebruik van geselecteerde elektrische huishoudelijke apparaten. In geen van deze analyses vonden we een associatie met de ziekte van Parkinson. Gezien de resultaten van vorige onderzoeken naar ELF-MV en het ontbreken van een waarschijnlijk biologisch mechanisme, suggereert dit sterk dat er geen relatie bestaat tussen blootstellingen op het gebied van elektriciteit en de ziekte van Parkinson.

Het is bekend dat hoge blootstelling aan bepaalde organische oplosmiddelen en aan het metaal mangaan neurologische effecten kan veroorzaken met symptomen die lijken op de ziekte van Parkinson. Echter, de resultaten van eerdere onderzoeken die een relatie tussen blootstelling

aan zware metalen of aan organische oplosmiddelen en de ziekte van Parkinson onderzochten waren niet eenduidig. Om beroepsmatige blootstelling aan metalen en chloorhoudende en aromatische oplosmiddelen te schatten gebruikten we JEMs. Hoewel we een zwak verband waarnamen tussen de hoogste blootstellingscategorieën van aromatische oplosmiddelen en de ziekte van Parkinson, vonden we geen statistisch significante associaties. Als zodanig geven onze resultaten geen bewijs voor een verhoogde kans op het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson na blootstelling aan metalen of oplosmiddelen. Omdat lasrook lage niveaus van mangaan en andere metalen kan bevatten, hebben we ook zelf-gerapporteerde informatie over (elektrisch) lassen geanalyseerd. Voor individuen die frequent hadden gelast, zagen we een verminderd risico op de ziekte van Parkinson. Alhoewel dit in lijn is met eerder onderzoek, ontbreekt bewijs voor een biologisch mechanisme voor een beschermend effect.

Methodologische factoren die enige bezorgdheid over de generaliseerbaarheid van de gepresenteerde resultaten in dit proefschrift zouden kunnen geven, zijn de lage participatie en een mogelijk verband tussen de neurologische klachten van de controles en de blootstellingen die we in dit proefschrift hebben onderzocht. Vergelijkbare resultaten werden echter verkregen in analyses met uitsluitend deelnemers jonger dan 70 waarbij het deelnamepercentage hoger was. Ook uit analyses waarbij subgroepen van controles (gebaseerd op neurologische aandoeningen) uit de controlegroep gehouden zijn kwamen vergelijkbare resultaten. Dit geeft aan dat de resultaten niet te veel werden beïnvloed door de lage participatie of de samenstelling van de controlegroep.

Ook de methode die is toegepast om blootstelling te bepalen, is een belangrijke methodologische factor die van invloed is op de kwaliteit van een epidemiologische studie. In ons onderzoek maakten we gebruik van verschillende JEMs voor het schatten van beroepsmatige blootstellingen. Een beperking van een JEM is dat geen rekening wordt gehouden met de variatie in blootstelling tussen personen met vergelijkbare beroepen waardoor de blootstelling niet altijd goed wordt ingeschat. Het meest waarschijnlijke gevolg hiervan is dat bestaande verbanden afgezwakt (of zelfs helemaal niet meer) waargenomen worden. Voor pesticiden was het mogelijk om zelf-gerapporteerde informatie over het gebruik van pesticiden te gebruiken om de specificiteit van de blootstellingsbepaling te verhogen. We zagen sterkere associaties wanneer we van deze informatie gebruik maakten, hetgeen suggereert dat de combinatie van zelf-gerapporteerde informatie en een JEM de beoordeling van de blootstelling verbetert. Een ander probleem is het bepalen van de meest relevante blootstelling. Dit werd duidelijk in de analyses van roken waar we zien dat niet alleen cumulatieve blootstelling het risico bepaalt, maar ook het aantal jaar dat is gestopt met roken. Ook beslaan de geanalyseerde categorieën van bestrijdingsmiddelen, organische oplosmiddelen en metalen

een groot aantal verschillende stoffen. Mogelijk zijn bestaande effecten van specifieke pesticiden, oplosmiddelen en metalen daardoor afgezwakt in onze analyses. Dit wordt geïllustreerd door het significant naar voren komen van de invloed van benomyl in de specifieke analyse, wat niet werd waargenomen in de bredere analyses. Nieuwe epidemiologische studies moeten zich daarom richten op de verbetering van de methoden om specifieke stoffen te identificeren die gerelateerd zijn aan de ziekte van Parkinson. Dit kan mogelijk door het gebruik van meer gedetailleerde blootstellingsmatrices, zoals de gewasblootstellingsmatrix die wij hebben gebruikt, of door het onderzoeken van blootstellingen in grote (industrie-specifieke) prospectieve cohortonderzoeken.

Onze studie heeft een bijdrage geleverd aan de bestaande literatuur over lifestyle-gerelateerde en beroepsmatige blootstellingen en het risico op de ziekte van Parkinson. De belangrijkste bevindingen omvatten: het waargenomen beschermend effect van roken dat afneemt met het aantal jaren dat is gestopt; de suggestieve associatie met blootstelling aan pesticiden, in het bijzonder met het fungicide benomyl; en de afwezigheid van associaties met blootstellingen gerelateerd aan elektriciteit.