

NUMMER 1
NEUREX
BROSCHÜRE
JANUAR 2018

NEURO-
WISSENSCHAFTEN
& ÖFFENTLICHKEIT

UMWELTVERSCHMUTZUNG UND HIRNERKRANKUNGEN: AKTUELLE ERKENNTNISSE

PASCALE PIGUET



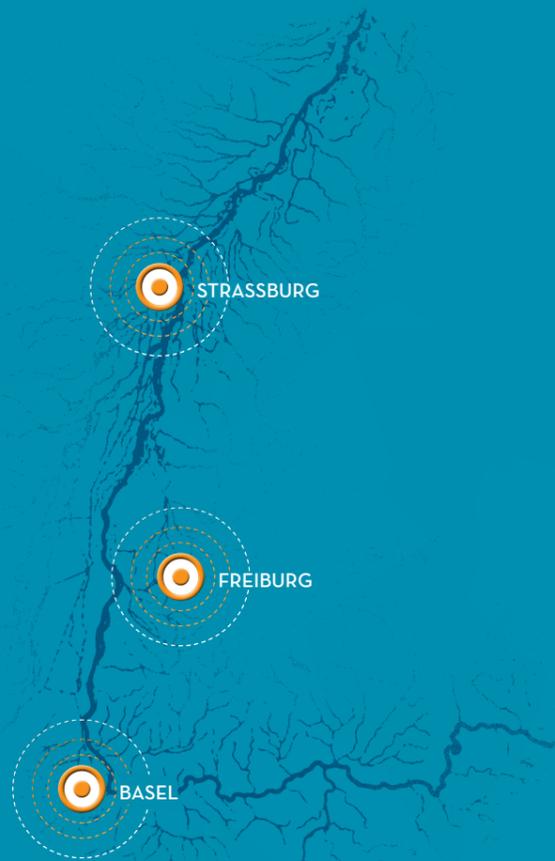
NEUREX ist das Forschungsnetzwerk für Neurowissenschaften im Oberrheintal. Es umfasst Forschungslaboratorien für Neurowissenschaften der Universitäten Basel (Schweiz), Freiburg (Deutschland) und Straßburg (Frankreich).

Seit mehr als zwei Jahrzehnten koordiniert und unterstützt Neurex dank der Entwicklung des trinationalen Projekts NeuroCampus sowohl Forschungsbemühungen, als auch Fortbildungen im Bereich der Neurowissenschaften. Mithilfe dieses Projekts können Fachkenntnisse unter den Neurowissenschaftlern und Ärzten der drei Universitäten in Frankreich, der Schweiz und in Deutschland ausgetauscht werden. Die Neurowissenschaften einschließlich der Neurologie und Psychiatrie, stehen vor einer der größten Herausforderungen des 21. Jahrhunderts: dem Kampf gegen neurologische und psychiatrische Störungen.

Die Neurex-Broschüren sind eine Initiative von Neurex, dem Netzwerk für Neurowissenschaften des Oberrheintals, die dazu dienen sollen, die Öffentlichkeit mit verschiedenen Themenbereichen innerhalb der Neurowissenschaften zu sensibilisieren. In diesen Broschüren sollen aktuelle Fragen zum Thema Gehirn aufgeworfen werden. Die Darstellung der Erkenntnisse und Hypothesen in Bezug auf diese spannenden Fragen richtet sich sowohl an Experten, als auch an interessierte Laien.

Für eine komplette Beschreibung der Aktivitäten von Neurex besuchen Sie uns auf unserer Internetseite.

www.neurex.org



NUMMER 1
NEUREX
BROSCHÜRE



Immer mehr epidemiologische Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen Umweltverschmutzung und einer gewissen Anzahl an neurologischen und psychiatrischen Störungen hin. Im Dezember 2016 organisierte NEUREX, das Netzwerk für Neurowissenschaften des Oberrheintals, ein wissenschaftliches Treffen, um über bestimmte neurodegenerative Erkrankungen zu sprechen. Im Mittelpunkt standen aktuelle wissenschaftliche Hypothesen zu einer möglichen „Giftigkeit“ von Umweltschadstoffen für das Gehirn. Während bestimmte Schadstoffe direkt Nervenzellen angreifen, scheinen andere Schadstoffe indirekt durch Aktivierung von Immunreaktionen die Neurone im Gehirn zu schädigen. Laut aktueller Studien, können dadurch chronische Entzündungen im Gehirn entstehen, und so die Toxizität einiger Schadstoffe erklären. Das Phänomen wird durch verschiedene Faktoren weiter kompliziert (Genetik, Stress, etc.), die diese Toxizität verändern und beeinflussen kann. Die Erkenntnisse sind beeindruckend und alarmierend zugleich. Es werden aber noch viele Studien notwendig sein, um die verschiedenen Wirkungen von Umweltschadstoffen auf das menschliche Gehirn wirklich zu verstehen.

**UMWELTVERSCHMUTZUNG
& HIRNERKRANKUNGEN:
AKTUELLE ERKENNTNISSE**

INHALT

VORWORT	05
§1 / LUFTVERSCHMUTZUNG & NEUROLOGISCHE UND PSYCHIATRISCHE STÖRUNGEN	06
§2 / GESCHICHTE DER LUFTVERSCHMUTZUNG	10
§3 / URSACHEN DER LUFTVERSCHMUTZUNG	11
§4 / ART DER SCHADSTOFFE	11
§5 / DIE KOMPLEXITÄT DER UMWELTVERSCHMUTZUNG	12
§6 / ÜBER WELCHE WEGE GELANGEN SCHADSTOFFE IN DEN ORGANISMUS?	13
§7/ WELCHE ART VERSCHMUTZUNG FÜHRT ZU WELCHER NEUROTOXIZITÄT?	16
§8 / DIE NEUROINFLAMMATION: EINE IMMUNREAKTION IM GEHIRN	23
SCHLUSS	11
BIBLIOGRAFIE	11





VORWORT



1974 wurde der Begriff Umweltverschmutzung von der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit (OECD) folgendermaßen definiert: *„Die Verschlechterung eines Ökosystems durch die (hauptsächlich von Menschen verursachte) Einführung von Substanzen oder Strahlungen, die auf mehr oder weniger gravierende Weise das Funktionieren dieses Ökosystems verändern.“*

Obwohl die Gesellschaft für potenzielle Auswirkungen der Umweltverschmutzung auf die menschliche Gesundheit sensibilisiert wurde, lässt sich die Umweltbelastung nicht von einem Tag auf den anderen aufheben. Da technischer Fortschritt allzu oft mit Umweltverschmutzung einhergeht, ist der Konflikt vorprogrammiert. Wie kann man in Zukunft beides in Einklang bringen? Diese Herausforderung, die sich den Menschen des 21. Jahrhunderts stellt, geht weit über die wissenschaftliche Gemeinde hinaus und betrifft die Gesellschaft als Ganzes. Diese Problematik ist jedoch nicht Thema dieser Broschüre. Sie dient vielmehr dazu, den Zusammenhang zwischen Umweltverschmutzung und Gehirntätigkeit zu erläutern.

Im Dezember 2016 wurde in Paris und zahlreichen anderen Großstädten eine so hohe grenzwertüberschreitende Luftverschmutzung gemessen, dass Notfallmaßnahmen wie z.B. ein Fahrverbot für Autos in Innenstädten verordnet werden mussten. Just zu dieser Zeit wurde bei einem Treffen von Neurex¹, dem Netzwerk der Neurowissenschaften des Oberrheintals, über die Wirkung von Umweltschadstoffen auf das Gehirn diskutiert. Es wurden aktuelle Hypothesen über die möglichen Zusammenhänge zwischen Umweltverschmutzung und neurologischen oder psychiatrischen Störungen erörtert. Dabei wurden Ergebnisse neuester Studien diskutiert, sowie Berichte von aktuellen Fachtagungen, wie z.B. dem Treffen des Weltverbandes für Neurologie (World Federation of Neurology, WFN) oder der Forschungsgruppe für Umweltneurologie (ENRG).



⁽¹⁾
www.neurex.org

§1 LUFTVERSCHMUTZUNG & NEUROLOGISCHE UND PSYCHIATRISCHE STÖRUNGEN

////////////////////////////////////

In einem kürzlich veröffentlichten Artikel des renommierten wissenschaftlichen Magazins „Nature“, gehen Forscher der Universitäten Washington & Colorado Boulder (USA), York (UK) und Laxenburg (AT) davon aus, dass die im Jahr 2015 ausgestoßenen Schadstoffe für den vorzeitigen Tod von 38 000 Menschen in den 28 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union² verantwortlich sein könnten. Laut Schätzungen einer anderen Studie, die in den USA im Zeitraum zwischen 2000 bis 2012 unter 60 925 443 Personen³ durchgeführt wurde, führen Schadstoffemissionen in Gebieten mit besonders hoher Exposition zu einer Steigerung der Sterblichkeitsrate. Die Auswirkungen der Luftverschmutzung auf das Atmungs- und Herz-Kreislauf-System werden bereits seit mehreren Jahrzehnten von der Epidemiologie (siehe Info-Box 1) kritisch und intensiv studiert. Im Gegensatz dazu, wurde erst vor kurzem auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Luftverschmutzung und einem ansteigenden Risiko verschiedener Nervenerkrankungen bei Erwachsenen und Kindern hingewiesen. Verschiedene epidemiologische Studien berichten über ein durch Luftverschmutzung erhöhtes Risiko von chronischen Atemwegserkrankungen wie z.B. Asthma. Aber auch über erhöhte Risiken für Schlaganfälle wurde berichtet. Ganz ähnlich weisen nun auch neue Studien auf einen Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und einem erhöhten Risiko für verschiedene psychiatrische und neurologische Störungen hin. So wurde z.B. berichtet, dass der Kontakt mit Schadstoffen bei schwangeren Frauen zu einem erhöhten Risiko führen kann, ein autistisches Kind zur Welt zu bringen. Man weiß auch, dass Raucher ein höheres Risiko haben, an Multipler Sklerose zu erkranken als Nichtraucher. Die Unterschiede waren jedoch relativ klein. Im Rahmen einer neueren Studie, die 2015 in Taiwan durchgeführt wurde, haben Forscher herausgefunden, dass sich das Risiko an Alzheimer zu erkranken mit dem Anstieg der Ozonkonzentration und der Feinstaubbelastung 2,5⁴-fach erhöht. In einem kürzlich in der wissenschaftlichen Zeitschrift „The Lancet“ veröffentlichten Artikel (Januar 2017) berichten Dr. Hong Chen und seine Kollegen, dass Menschen, die weniger als 50 m von einer großen Verkehrsader entfernt wohnen ein 7% höheres Risiko haben, an Demenz zu erkranken. Das Risiko verringert sich auf 4% bei einer Entfernung von 50-100 m und auf 2% bei einer Entfernung von 100-200 m. Auch der Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung durch Pestizide und der Parkinson-Krankheit wurde in zahlreichen Studien untersucht. Das Unkrautvernichtungsmittel Paraquat weist eine ähnliche chemische Struktur wie das Nervengift MPTP⁵ auf. Epidemiologische Studien deuten nun darauf hin, dass Paraquat-Exposition in Zusammenhang mit einer ganzen Reihe neurologischer/psychiatrischer Störungen steht, wie z.B. einem erhöhten Risiko für Autismus, Depression, Parkinson, Alzheimer und für Multiple Sklerose.

Sind das alles statistische Zufälle oder liegen wirklich kausale Zusammenhänge vor? Wie kann Luftverschmutzung zu möglichen neurologischen/psychiatrischen Störungen führen? Handelt es sich bei der Umweltverschmutzung tatsächlich um die Ursache, oder sind andere Lebensumstände dafür verantwortlich, die durch die Epidemiologie bisher nicht identifiziert werden können (siehe Info-Box 1)? Welchen eventuellen Mechanismen könnten

(2) Siehe Bibliografie am Ende dieser Broschüre.
(3) Veröffentlicht im Juni 2017 im wissenschaftlichen Magazin „New England Journal of Medicine“.
(4) Siehe Definition im Absatz „Art der Schadstoffe“ Seite 11.
(5) Giftige Substanz für das Nervensystem.



////////////////////////////////////

die schädlichen Auswirkungen der Luftverschmutzung auf unser Gehirn und unser Nervensystem erklären?

Einige Szenarien wurden bei unserer oben erwähnten wissenschaftlichen Neurex-Veranstaltung diskutiert, an der unter anderem folgende Forschungsteams teilnahmen: Dr. Peter Spencer (Oregon Health Science University, Portland, USA); Dr. Alison Elder (New-York University, USA); Dr. Michelle Block (University of Indianapolis, USA); Dr. Lilian Calderon (University of Missoula, USA & University of Mexico-City, Mexique); Dr. Beate Ritz (University of California Los Angeles, USA); Dr. Nasser Zawia (New-York University, USA).

//////////////////////////////////// **INFO-BOX 1**

DIE EPIDEMIOLOGIE

DEFINITION: Die Epidemiologie ist eine Wissenschaft, die sich mit der Verteilung von Krankheiten in verschiedenen Bevölkerungsgruppen (menschlich oder tierisch) befasst und die die verschiedenen Gesundheitszustände, sowie Faktoren, die die Gesundheit positiv oder negativ beeinflussen können untersucht. Sie versucht nicht nur, die Risikofaktoren* einer Krankheit zu identifizieren, sondern auch für allgemeine Gesundheitsprobleme der Bevölkerung vorzusorgen (mittels einer Vorsorge- und Kontrollstrategie). Die Epidemiologie erstellt ein möglichst komplettes Krankheitsbild**, sowie das Verteilungsprofil einer Krankheit. Sie identifiziert die Risikofaktoren der Krankheiten indem sie Zusammenhänge zwischen der Exposition gegenüber einem Risikofaktor und dem Auftreten der Krankheit erkennt und quantifiziert, und mögliche kausale Zusammenhänge aufzeigt. Sie wertet außerdem die Tendenzen aus, die eine Krankheit im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte charakterisieren und stellt somit Hypothesen in Bezug auf mögliche Ursachen auf. Schließlich untersucht sie auch die Wirkungen von Vorsorgemaßnahmen wie z.B. von Fitnessprogrammen auf die Bevölkerung, um nachhaltige Strategien für das Gesundheitswesen zu entwickeln und zu etablieren.

////////////////////////////////////

(*) Alle Faktoren, die beim Auslösen einer Krankheit (direkt oder indirekt) eine Rolle spielen könnten.
(**) Detaillierte Beschreibung aller Symptome und klinischen Zeichen.



Die Pumpe
an der Broad Street,
London.

INFO-BOX 1/FORTSETZUNG

GESCHICHTE DER EPIDEMIOLOGIE

Die Geschichte der Epidemiologie beginnt im Jahr 1854 mit der bekannten Cholera-Epidemie in der heutigen Broad Street in London. Am 31. August 1854 befiel eine große Epidemie das heutige Stadtviertel Soho und forderte 127 Opfer in 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Am 10. September gab es bereits 500 Tote, eine Zahl, die bis zum Ende der Epidemie noch auf mehr als 600 anstieg. Dr. John Snow, ein Arzt, der wenig von der Theorie hielt, laut der eine Krankheit wie die Cholera von „Miasmen“ (schlechter Luft) verursacht wurde, stellte den Zusammenhang zwischen der Epidemie und einer Wasserverseuchung her.

Die Stadtverwaltung Londons hatte ein Abwassersystem in der Themse eingeführt, bei dem die Klärgruben überliefen, was zu einer Verseuchung des Trinkwassers führte. Bei einer Untersuchung des Gebiets kartografierte Dr. John Snow systematisch das Wohngebiet jedes Opfers und verglich es mit der geografischen Lage der Wasserpumpen, die er als Ursache für die Epidemie in Verdacht hatte. Er fand so den drastischen statistischen Anstieg der Anzahl der Cholerafälle um die Pumpe an der Broad Street herum. Dank der Entdeckungen Dr. Snows wurde die verseuchte Pumpe abmontiert, die Infizierung gestoppt und somit das Ende der auf traurige Weise bekannten Epidemie herbeigeführt. Gleichzeitig wurde das Verständnis für die Mechanismen dieser Krankheit revolutioniert. Seitdem hat die Forschung in der Epidemiologie dazu beigetragen, Vorsorgemaßnahmen wie Impfungen einzuführen, durch die u.a. die Pocken ausgelöscht wurden. Genauso hat sie dabei geholfen die antiretrovirale Therapie zu etablieren, die aus der tödlichen Krankheit AIDS eine chronische, relativ gut kontrollierbare Erkrankung machte.

HÜRDEN DER EPIDEMIOLOGIE

Wenn auch die Epidemiologie die Verbindungen zwischen einer bestimmten Anzahl an Wirkstoffen und Krankheiten hervorhebt, besonders auf Basis von Statistiken, so ist diese Disziplin doch auch mit Schwierigkeiten konfrontiert. Insbesondere gibt hier systematische Fehler und Tendenzen, die man auch als „Verzerrung“ oder „Bias“ bezeichnet. Deshalb ist es wichtig, eine Korrelation, also ein gemeinsames und ähnliches Auftreten zweier Phänomene, nicht mit einem kausalen d.h. ursächlichen Zusammenhang zu verwechseln. Folgendes Beispiel: Es wurde ein höherer Verzehr von Speiseeis in Orten festgestellt, in denen eine erhöhte Anzahl von Schlangenbissen registriert wurde. Der Eisverzehr ist jedoch nicht für die Schlangenbisse verantwortlich. Der offensichtliche Zusammenhang zwischen diesen beiden Phänomenen ist kein kausaler, sondern resultiert viel wahrscheinlicher aus einer gemeinsamen Ursache: erhöhte Temperaturen in den Gegenden, wo die Bisse vorkamen...

Es gibt verschiedene Arten von systematischen Fehlern und die epidemiologischen Studien müssen zahlreiche Parameter mit einbeziehen, um falsche Schlussfolgerungen

(*)
Mit dem Titel:
„Autistische Störungen
durch emotionalen Kontakt“.



weitestgehend zu vermeiden. 1943 schrieb der Psychiater Leo Kanner einen Artikel* in dem er bei einer Testgruppe von 11 Kindern eine Verbindung zwischen dem Niveau der Schulbildung der Eltern (hoch) und dem Autismus ihrer Kinder, beschrieb.

Eine neue Studie aus dem Jahr 2009 wies diesen Zusammenhang zurück und begründete dies durch die Existenz einer Stichprobenverzerrung. Mit anderen Worten: es gab einen sozio-ökonomischen Grund, der dazu führte, dass Dr. Kanner vorwiegend autistische Kinder von Eltern mit hohem Bildungsniveau kennenlernte.

Der Soziologe Emile Durkheim schrieb in einem Bericht über Suizid im Jahr 1897, dass die Selbstmordrate in protestantischen Ländern höher war, als in katholischen. Er folgerte daraus, dass dies an einer strengeren gesellschaftlichen Kontrolle bei den Katholiken lag. Allerdings unterschieden sich die protestantischen Länder neben der Religion noch aus ganz anderen Gründen von den katholischen. Darüber hinaus wurden die untersuchten Parameter (Religion & Suizid) auf nationaler und nicht auf individueller Ebene untersucht. Die Suizide wurden nicht verglichen mit dem Glauben des Einzelnen, sondern mit dem vorherrschenden Glauben seines Landes. Dies führte zu einer Verzerrung der besagten Studie. Der eher zufällig ausgewählte Parameter Religion wurde so zu einem verwirrenden systematischen Fehler bzw. zu einer Verzerrung, die man für diese Studie nicht mehr korrigieren konnte.

Diese verschiedenen Beispiele zeigen die Fallen, Schwierigkeiten und Grenzen der Epidemiologie. Sie kann aber trotzdem bei Kontroversen über gesundheitsrelevante Themen weiterhin auf bemerkenswerte Art und Weise mögliche neue Risikofaktoren identifizieren. Wie wir nachfolgend sehen werden, ist dies sogar oft die einzige Methode, die zur Verfügung steht.

§2 GESCHICHTE DER LUFTVERSCHMUTZUNG



(Foto 1)
Obwohl London an Nebel gewöhnt ist, war der Smog 1952 (der von Freitag, den 5. Dezember bis Dienstag, den 9. Dezember dauerte) eine Verschmutzungsepisode von bisher unbekanntem Ausmaß. Aufgrund eines ungünstigen Zusammentreffens von ungünstigem Wetter (sehr kalte Luft unter einem Deckel heißer Luft), den daraus resultierenden Konsequenzen (die Bevölkerung begann drastisch ihre Kohleheizungen aufzudrehen), sowie der Verschmutzung durch dieselbetriebene Autobusse, die gerade die Straßenbahnen verdrängt hatten, verursachte diese Verschmutzungsepisode eine dicke gelb-schwarze Schicht, die über der Hauptstadt lag. Der Smog drang sogar in die Häuser ein, was dazu führte, dass sämtliche Theateraufführungen gestrichen wurden, da durch die geringe Sichtweite die Bühne fast nicht mehr sichtbar war. Aufgrund der eingeschränkten Sicht, die nur wenige Meter weit reichte, wurde das Fahren mit Fahrzeugen schnell unmöglich, was die öffentlichen Transportmittel und Krankentransporte erheblich einschränkte.



Die Geschichte der Menschheit zeigt, dass die Luftverschmutzung kein modernes Problem ist. Der Ruß, der auf den Wänden prähistorischer Höhlen gefunden wurde, zeigt, dass Haushalte seit der Vorzeit aufgrund von unzureichender Belüftung eine beträchtliche Verschmutzungsquelle darstellen. Darüber hinaus hat die Metallurgie im Bronze- und Eisenzeitalter die Verschmutzung der Umwelt verstärkt. Bei Kernbohrungen in grönländischen Gletschern wurde eine Verschmutzung entdeckt, die auf die antike Metallurgie der alten Griechen, Römer und Chinesen zurückgeht. Man muss jedoch sagen, dass zu jener Zeit die Verschmutzung verglichen mit den heutigen Werten, gering war. Das Phänomen der Urbanisierung ist im Laufe der Geschichte der Menschheit zu einer Hauptursache für Luft- und Wasserverschmutzung durch menschliche und tierische Ausscheidungen geworden. Die industrielle Revolution war jedoch ein entscheidender Wendepunkt in der Geschichte: Erst durch sie wurde die Verschmutzung auf das heutige Niveau angehoben. Die massive Verbrennung von Kohle lies die Luftverschmutzung auf nie zuvor gekannte Niveaus ansteigen. Die Fabriken entsorgten ihre chemischen Abfälle ohne vorherige Behandlung und verseuchten dadurch Flüsse, das Grundwasser und Trinkwasserquellen.

Es dauerte auch nicht lange, bis gefährliche Anzeichen der Luftverschmutzung auftraten, die einen ersten Gipfel mit dem „The Great Smog“ von London erreichte. Im Dezember des Jahres 1952 starben dadurch allein an 4 Tagen 4 000 Menschen. Insgesamt belief sich die Zahl der Opfer dieser durch den Menschen verursachten Katastrophe auf ca. 12000 (siehe Foto 1). Verschiedene weitere „Umweltkatastrophen“ verursacht durch chemische Verschmutzung prägten das 20. Jahrhundert, was zu einer wachsenden Sensibilisierung von Wissenschaft und Politik führte.

§3 URSACHEN DER LUFTVERSCHMUTZUNG



Es gibt verschiedene Ursachen für eine (lebensfeindliche) Umweltverschmutzung, die nicht nur menschlicher Natur ist (Abfälle, Abgase aus Fahrzeugen, Heizung und Industrieanlagen), sondern auch auf natürliche physikalische Phänomene zurückgehen wie z.B. Hitze, Brände und Vulkanausbrüche. Die schädlichen Auswirkungen können einfach nur unangenehm sein (Geruch), aber auch giftig, teratogen (verursacht Fehlbildungen bei Neugeborenen) oder unseren Hormonhaushalt stören. Auch die industrielle Landwirtschaft leistet einen Beitrag zur Verschmutzung mit Stoffen, die zwar nicht unbedingt direkt für Menschen giftig sind (z.B. Insektenschutzmittel, Düngemittel etc.), die aber Ökosysteme zerstören können, und dadurch indirekt eine Bedrohung für die menschliche Gesundheit darstellen.

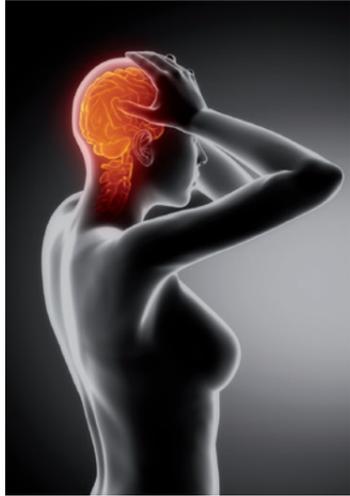
§4 ART DER SCHADSTOFFE



Schadstoffe sind in der Luft, am Boden, in Flüssen und in Lebensmitteln zu finden. Die Luftschadstoffe bestehen aus einer Mischung von Feinstaub und Gas sowie flüchtigen organischen und anorganischen chemischen Verbindungen, die draußen und in unseren Wohnräumen vorkommen. Bei Feinstaub handelt es sich um kleinste Schwebeteilchen, die in der Wissenschaft auch als „Particulate Matter“ oder kurz PM bezeichnet werden. Da die Atemwege in der Lunge darauf ausgerichtet sind, die Atemluft zu reinigen, funktioniert unsere Lunge als Staubsauger, besonders für feinen Staub. Feinstaub wird deshalb anhand des Durchmessers der Teilchen kategorisiert. Schwebeteilchen mit einem Durchmesser kleiner als ca. 10 µm (PM10)⁶, gelangen mühelos in die oberen Atemwege und die Lunge. In die feinsten Verzweigungen und in die Lungenbläschen gelangt davon nur eine feine Fraktion, kleiner als 2,5 µm (PM2.5). Die kleinste Fraktion bestehend aus ultrafeinen Partikeln (UFP) mit weniger als 100 nm Durchmesser⁷ (Nanopartikel) gelangt sogar völlig ungehindert dorthin. Das Fatale daran: Je tiefer drin, desto schwieriger ist der Staub wieder zu entfernen. Als Faustregel lässt sich also sagen, je kleiner desto gefährlicher. Die Hauptursachen für die Entstehung von PM2.5 und UFP in der Umwelt, d.h. die Verbrennung von Gas, Öl, Kohle und Industrieprodukten, sowie stäubende Verarbeitung von Metallen sind in städtischen und ländlichen Gegenden allgegenwärtig. Die chemischen Schadstoffe haben auch Einzug in unsere Haushalte gehalten in Form von Haushaltsprodukten wie z.B. Klebern und Lösungsmitteln. Sie werden u.a. bei der Herstellung von Möbeln und Gebrauchsgegenständen verwendet. Das Gleiche gilt für n-Hexan, eine chemische Verbindung, die seit 1964 als Neurotoxin (giftige Substanz für das Nervensystem) eingestuft wird. In ihrer Ausgabe vom 16. November 2001⁸ erinnerte die Zeitschrift Morbidity and Mortality Weekly Report daran, dass seit diesem Zeitraum „zahlreiche Fälle von Neurotoxizität an n-Hexan in Druckereien, Schuh- und Möbelfabriken und der Autoindustrie in Asien, Europa und den USA festgestellt wurden“. Auch die Herstellung von Smartphones und Tablets kann gefährlich sein: Eine Studie aus den Jahren 2009-2010 wies auf Gesundheitsprobleme bei der Herstellung von iPads in China hin. Es zeigte sich dort, dass mehr als 100 Angestellte, die das verbotene Lösungsmittel eingeatmet hatten, an Nervenschäden litten (siehe unten).

(6) 1 PM = 0.001 MM
(7) 1 NM = 0.000001 MM
(8) MMWR
Morb Mortal Wkly Rep (45),
1011-1013, 2001 Nov. 16.

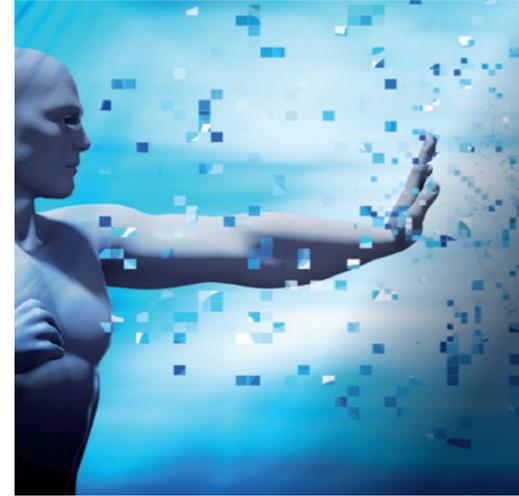
§5 DIE KOMPLEXITÄT DER UMWELTVERSCHMUTZUNG



Um Auswirkungen der Umweltverschmutzung zu verstehen, muss man nicht nur schädliche Faktoren erkennen, sondern bei Mensch und Tier Toxizität bewerten, die aufgrund von direktem (Einatmung, Einnahme von Giften) oder indirektem Kontakt zustande kommt (Verzehr von verseuchten Tieren oder Pflanzen). Darüber hinaus wird das Problem durch die große Zahl von Schadstoffen verstärkt, denen die Menschen des 21. Jahrhunderts ausgesetzt sind. Toxizität kann daher auch erst aus dem Zusammenwirken verschiedener Substanzen entstehen. Die Giftigkeit kann dabei deutlich höher sein (manchmal auch niedriger), als die Summe der individuellen toxischen Wirkungen. Leider ist es nicht möglich, alle möglichen verschiedenen Interaktionen der Substanzen im Voraus zu testen. Die Toxizität der Verschmutzung hängt weiterhin von der Konzentration des absorbierten Schadstoffes ab, sowie von der Dauer, während der ein Organismus den Schadstoffen ausgesetzt ist. Eine Gefährdung durch Kontakt während einiger Minuten bis zu einigen Stunden genügt, um Kohlenmonoxid, n-Hexan, Schwefelkohlenstoff oder Schwefelwasserstoff als „unmittelbare Gefahr für das Leben oder die Gesundheit (frz.: DIVS - Danger Immédiat pour la Vie ou la Santé)“ einzustufen. Menschen, die eine Vergiftung durch diese Substanzen überlebt haben, können an bleibenden neurologischen Schäden leiden. Außerdem kann eine längere Exposition (von einigen Wochen) mit zehnfach geringerer Konzentration ausreichen, um eine ganze Reihe neurologischer Störungen nach sich zu ziehen, wie z.B. Parkinsonismus in Zusammenhang mit Schwefelkohlenstoff oder Schwefelwasserstoff, oder eine Neuropathie (Schaden oder Dysfunktion eines Nerven) im Falle von n-Hexan. Es existieren jedoch weitaus weniger Daten über die Auswirkungen einer chronischen Exposition gegenüber sehr geringen Schadstoffgehalten in der Luft. Die Kosten von wissenschaftlichen Studien, mit denen man die Auswirkungen niedriger Konzentration über Jahre hinweg testen könnte, sind schlicht und ergreifend zu hoch. Dadurch sind die Informationsquellen auf die Daten der Epidemiologie beschränkt. Gibt es einen kausalen Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und neurologischen Störungen und welche Mechanismen der Neurotoxizität könnten diesen Zusammenhang erklären?

(9) Die französische Abkürzung DIVS für ein chemisches Produkt entspricht der Konzentration, der man nicht mehr als 30 Minuten lang ausgesetzt sein darf, um jegliche schädliche Wirkung zu vermeiden. Diese Einheit entspricht im Allgemeinen der Konzentration eines Produkts in einer Flüssigkeit oder einem Boden. Ein ppm entspricht 1 Milligramm pro Liter Wasser (mg/l) oder 1 Milligramm pro Kilogramm Boden (mg/kg).

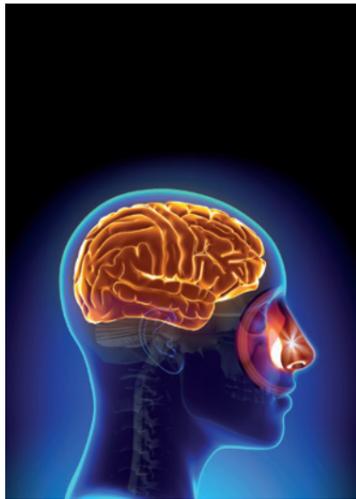
§6 ÜBER WELCHE WEGE GELANGEN SCHADSTOFFE IN DEN ORGANISMUS?



Im Allgemeinen ist die Toxizität der Partikel umgekehrt proportional zu ihrer Größe. Das liegt daran, dass die groben Teilchen des Typs PM_{10-2.5} zum einen nicht sehr lange in der Luft bleiben, da sie aggregieren und durch die Schwerkraft zurück auf die Erde fallen. Zum anderen verfangen sie sich durch ihre größere Trägheit auch leicht in den oberen Atemwegen. Sie werden anschließend durch das Flimmerepithel der Schleimhaut in Richtung des Rachens transportiert. Dies funktioniert schlechter bei kleineren Teilchen (PM_{2.5}) und praktisch überhaupt nicht für die ultrafeine Fraktion (UFP), die ungehindert bis in die feinsten Lungenbläschen vordringen kann. In den Lungenbläschen gibt es kein Flimmerepithel mehr, da dies den Gasaustausch behindern würde. Die Säuberung erledigt daher das Immunsystem. Es kann sehr schnell reagieren, muss aber sehr aufwendig Schmutzpartikel zerlegen und über das Blut abtransportieren. Leider geht damit aber auch immer eine mehr oder weniger starke Entzündungsreaktion einher. Desweiteren können viele Schadstoffe nicht zerlegt oder zerstört werden. So kann man sie nach dem Einatmen, manchmal bereits nach 15 min, im Blutkreislauf und in der Leber wiederfinden. Im gleichen Maße wie die Verschmutzung auf verschiedene Weise die Qualität von Luft, Wasser und Boden beeinflussen kann, gibt es auch verschiedene Eintrittswege der Schadstoffe in unseren Körper. Die Luftverschmutzung gefährdet die Atemwege, während Schadstoffe in Lebensmitteln in direkten Kontakt mit den Schleimhäuten im Mund oder im Verdauungssystem geraten. Andere Schadstoffarten (Kosmetika, Haushaltsprodukte, usw.) können auch über die Haut eintreten, um in das Innere unseres Körpers zu gelangen. Aber wie steht es mit dem Zugang zu unserem Gehirn? Obwohl eine gewisse Anzahl an typischen Gehirnschäden in neurodegenerativen Krankheiten festgestellt wurde, bleibt der Ursprung dieser Schäden oft unbekannt. Das Nervensystem wird normalerweise durch eine anatomische Barriere vor Giftstoffen geschützt. Könnte es sein, dass es für Luftschadstoffe einen privilegierten Zugang zum Gehirn gibt? Könnten die Schadstoffe eine direkte oder indirekte Auswirkung auf die Funktion des Gehirns haben?

– EINE SCHRANKE SCHÜTZT DAS GEHIRN

Paul Ehrlich, dem einige Jahre später der Nobelpreis für Medizin verliehen wurde, stellte im Jahr 1885 fest (später auch sein Schüler Edwin Goldmann), dass eine deutliche physikalisch-chemische Trennung zwischen Gehirn und dem restlichen Organismus besteht. So wurden z.B. bei der Injektion eines Farbstoffes in den Blutkreislauf alle Organe gefärbt außer das Gehirn und das Rückenmark. Dies war die erste Demonstration der Existenz einer sehr effizienten Barriere, die das Gehirn isoliert und die auf beeindruckende Weise die Moleküle kontrolliert, die vom Blutkreislauf in das Hirngewebe eindringen dürfen.



Nur geeignete Nährstoffe und ausgewählte Signalmoleküle können passieren. Für die meisten (potenziell giftigen) Substanzen, Viren und Bakterien besteht allerdings eine nahezu undurchdringbare Barriere, die das Gehirn vor einer Invasion schützt. Leider gibt es hier aber auch Ausnahmen. Einige Krankheitserreger⁽¹⁰⁾ können die Barriere durchdringen und zu Entzündungen führen, wie z.B. einer Meningitis (Gehirnhautentzündung). Durch zahlreiche zusätzliche Arbeiten wurde bewiesen, dass die Barriere durch die besonderen Blutgefäße des Gehirns gebildet wird, woher auch ihr Name abgeleitet wird: die „Blut-Hirn-Schranke“.

– DIE NASE: EIN ZUGANGSWEG ZUM GEHIRN

Durch die Blut-Hirn-Schranke wird das Gehirn geschützt. Hieraus resultiert aber auch eine der Hauptschwierigkeiten, mit denen die moderne Medizin konfrontiert ist, die Verabreichung von Medikamenten im Inneren des Nervensystems (Gehirn und/oder Rückenmark). Diese Art der Therapie ist wichtig bei Krankheiten, die direkt das Gehirn betreffen (Gehirntumore, Multiple Sklerose, Depression, Schizophrenie etc.). Daher wurden verschiedene Techniken entwickelt, um dieses Hindernis zu umgehen. Die Strategie des „Trojanischen Pferdes“ besteht z.B. darin, eine Substanz, die selber keinen Zugang zum Gehirn hat, an ein Molekül anzuhängen, das die Barriere passieren kann, da es entsprechenden körpereigenen Molekülen ähnelt. Man macht sich das Prinzip des Trojanischen Pferdes zu Nutze, um damit eine Substanz in das Gehirngewebe zu schleusen. Gegenwärtig gibt es zahlreiche Studien, um diese neuen Technologien weiter zu entwickeln.

Es gibt jedoch ein Organ, das über einen separaten Zugang zum Gehirn verfügt: die Nase. Das Nasendach ist mit einer Zellschicht ausgestattet die als Riechschleimhaut oder Riechepithel bezeichnet wird. Diese Zellschicht beherbergt Neurone, bzw. Geruchsrezeptorzellen, die durch Gerüche erregt werden und die diese Informationen an das Gehirn weiterleiten. Die Nervenenden in der Schleimhaut (siehe Info-Box 2) sind in direktem Kontakt mit der Umgebungsluft und damit auch in Kontakt mit Schadstoffen. Einige Wissenschaftler haben darauf hingewiesen, dass der Durchgang über oder um die Neurone herum einen Zugang zum Gehirn außerhalb des Blutkreislaufes darstellen könnte, der nicht unter direkter Kontrolle der Blut-Hirn-Schranke steht. Die ultrafeinen Teilchen (UFP) sowie die PM2.5 wurden in Wunden des Lungenepithels und des Riechepithels gefunden. Könnte ihr Vorkommen in diesen Geweben die Erklärung dafür sein, dass man dieselbe Art von Partikeln im inneren des Gehirns beobachtet hat (Block and Calderon-Garciduenas 2009)? Ist die Riechbahn verantwortlich für die Entwicklung von Symptomen wie Parkinsonismus, die bei Menschen beobachtet werden, die manganhaltigen Dämpfen aus Schweißarbeiten ausgesetzt sind? Es bleibt weiterhin genau zu untersuchen, welche der eingeatmeten Partikel wirklich über die Nase in das Gehirn eindringen können.

(10) Krankheitserreger wie Virus oder Bakterie, die eine Krankheit auslösen können.

ANATOMIE DES NERVENSYSTEMS

AUFBAU

Das Nervensystem des Menschen besteht aus dem zentralen Nervensystem (ZNS) - dem Gehirn und dem Rückenmark - und dem peripheren Nervensystem (PNS), dessen Nervenfasern den ganzen Körper durchziehen und die Skelettmuskulatur, die Muskulatur der Blutgefäße, die Drüsen und das Verdauungssystem kontrollieren (siehe Abbildung 1). Ebenfalls dazu gehören die vielen sensiblen Fasern, die Informationen aus dem Körper an das Rückenmark und das Gehirn leiten.

ZELLARTEN

– Die im neuronalen Netzwerk angeordneten **Neurone** tauschen Informationen über elektrische und chemische Signale aus. Diese Kontaktpunkte an denen der Informationsaustausch zwischen zwei Nervenzellen stattfindet werden als „Synapsen“ bezeichnet (Abbildung 2). Im Allgemeinen kann man die Mikroanatomie von Neuronen mit einem Baum vergleichen, dessen Äste (Dendriten) die chemischen Signale von benachbarten Neuronen erhalten. Rezeptoren wandeln die chemischen Signale in elektrische Signale um, die entlang der Dendriten zum Zellkörper weitergeleitet werden. Dort wird entschieden, wie stark die Nervenzelle dann auf die eingehenden Nachrichten elektrisch reagiert. In diesem Sinne bilden die Dendriten also die Empfangsantennen von Neuronen. Vom Zellkörper entspringt das Axon, das seinerseits als Sender dient, über den die elektrischen Antwortsignale dann wiederum an benachbarte Zellen weitergesendet werden. Die Zahl der Synapsen im Gehirn ist riesig. Das gesunde menschliche Gehirn besitzt ca. 100 Milliarden Nervenzellen. Jede dieser Nervenzellen bekommt im Durchschnitt synaptische Eingänge von ca. 10 000 anderen Zellen: Das macht zusammen ca. 1 Billionen Synapsen (1 000 000 000 000 000)! Welche Kontakte wie stark sind, hängt von individuellen Erfahrungen und Lernvorgängen ab. Nimmt man der Einfachheit halber an, dass die Stärke einer Synapse einem digitalen Bit (schwach = 0, stark = 1) entspricht, stellt das Gehirn 120 Terabyte Speicherplatz zur Verfügung. Dieser Speicher wird beschrieben durch unsere individuelle Lebensgeschichte und prägt unsere Persönlichkeit. Die Aktivität in diesem unglaublich komplexen Netzwerk bestimmt unser Handeln, Denken und Fühlen.

– Neben den Nervenzellen gibt es im Gehirn sogenannte **Gliazellen**. Es existieren zahlreiche Unterarten von Gliazellen mit sehr unterschiedlicher Struktur: **Astrozyten, Mikrogliazellen und Oligodendrozyten**. Sie unterstützen die Gehirnaktivität je nach Art der Zelle, durch trophische (ernährende) Wirkung, durch den Aufbau von Myelin-Scheiden (die besonders bei Multipler Sklerose geschädigt sind) oder spielen eine Rolle bei der Immunabwehr (siehe „Die Neuro-Inflammation: Eine Immunreaktion im Gehirn“). Gehirn und Rückenmark bestehen aus komplexen Netzwerken der oben genannten Zellen, einem Gefäßsystem, das für die Durchblutung und Ernährung des Gehirns sorgt, sowie dem Liquor Cerebrospinalis, d.h. der Gehirnflüssigkeit, die die Hirnventrikel füllt und die das gesamte zentrale Nervensystem (Gehirn und Rückenmark) umspült.

Die peripheren Nerven bestehen aus Bündeln von Axonen, zahlreiche Fasern, die wie die Drähte in einem Elektrokabel durch eine Isolationsschicht durch Gliazellen elektrisch isoliert werden. Verschiedene Nerven besitzen bestimmte Innervationsgebiete und erfüllen wichtige Funktionen. Motorische Nervenzellen innervieren die Skelettmuskeln und gewährleisten somit die Motorik, während sensorische Nerven die Information aus unseren sensorischen Organen (Nase, Augen, Ohren, etc.) bis in das zentrale Nervensystem leiten, und somit Informationen aus unserer Umgebung (z.B. Schallwellen) in Empfindungen umwandeln (z.B. Klangwahrnehmung).



Abbildung 1

Abbildung 1
Anatomie des Nervensystems. Das Gehirn befindet sich innerhalb der Schädelhöhle und wird durch das Rückenmark, das durch die Wirbelsäule geschützt wird, nach unten verlängert. Von diesem zentralen Nervensystem aus erstrecken sich Nerven, die entweder aus der unteren Schädelhöhle oder aus dem Rückenmark austreten. Sie innervieren Muskeln, Blutgefäße, etc.

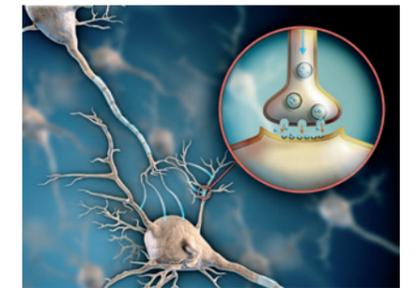


Abbildung 2

Abbildung 2
Das Diagramm zeigt die Struktur von zwei Neuronen und die Verbindung (Synapse) dazwischen. Von jedem Zellkörper (hier birnenförmig) entspringen komplexe Verzweigungen, die als Dendriten bezeichnet werden. Sie empfangen Nervensignale von benachbarten Zellen, verarbeiten diese und kontrollieren die Entstehung und Weiterleitung elektrischer Signale. Neben den verzweigten Dendriten besitzen Neurone noch einen weiteren langen, feinen Fortsatz, das Axon. Wird das Neuron elektrisch aktiviert, d.h. feuert es ein Aktionspotential ab, kann dieses Signal entlang

des Axons je nach dessen Länge den ganzen Körper durchqueren, und andere Neurone, Muskeln oder Drüsenzellen erreichen. Am Ende des Axons bilden sich Synapsen, d.h. Kontakte mit Dendriten anderer Zellen. Der Kreis oben zeigt die Einzelheiten einer Synapse bei der eine chemische Kommunikation stattfindet (Freisetzung der Neurotransmitter - abgebildet durch kleine blaue Kügelchen). Auf den Dendriten werden durch die Transmitter Rezeptoren aktiviert, die wiederum die chemischen Signale in ein neues, mehr oder weniger starkes elektrisches Signal umwandeln.

WELCHE ART VERSCHMUTZUNG FÜHRT ZUR WELCHER NEUROTOXIZITÄT?

Die Beeinträchtigung der Funktion und das Absterben von Nervenzellen (Neurotoxizität) umfasst ganz unterschiedliche Mechanismen. Sowohl in der Natur vorkommende Substanzen, als auch gewisse Schadstoffe aus der Industrie und/oder Privathaushalten können direkt für Neurone giftig sein (siehe Info-Box 2). Darüber hinaus kann der Feinstaub aus der Luftverschmutzung zu einer Entzündung des Gehirngewebes führen (Neuroinflammation), die indirekt zur Entwicklung neurodegenerativer Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson führen könnte.

– WELCHE ROLLE SPIELEN PFLANZLICHE NEUROTOXINE?

Die motorischen Neurone (Motoneurone, siehe Info-Box 2) sind Nervenzellen, die Muskeln innervieren und deren Aktivierung eine Bewegung (Motorik) auslöst. Wenn Sie einem Degenerationsprozess ausgesetzt sind, kann man Lähmungserscheinungen wie im Falle einer amyotrophen Lateralsklerose (ALS) beobachten, einer neurodegenerativen Krankheit, die zu einer totalen Lähmung der Muskeln führt.

Obwohl es sog. familiäre Formen gibt, in denen die Krankheit als Erbkrankheit übertragen wird, hat die Mehrheit der Krankheitsfälle (ca. 90-95%) sehr wahrscheinlich nicht-vererbte Ursachen. Da bei vielen Patienten keine genetischen Mutationen festgestellt werden können, stellt sich die Frage, welche anderen potenziellen Faktoren eine Rolle spielen könnten.

Das Auftreten von ALS liegt bei 1 bis 2 Neuerkrankungen pro 100.000 Menschen pro Jahr. Diese Zahl ist weltweit relativ gleich, außer in 3 Regionen des Westpazifikraums: die Marianen (Guam & Rota), die Halbinsel Kii in Japan, und das Flachland im Süden West-Papuas. Auf seinem Höhepunkt in den 1950er Jahren lag das Auftreten von ALS auf der Insel Guam bei 200 Neuerkrankungen pro 100.000 Menschen pro Jahr. Diese Rate ist 100 Mal höher als in der restlichen Welt. Da ALS in den erwähnten Regionen oft in Zusammenhang mit Parkinson und Demenz auftrat, wurde diese komplexe Krankheit, als „Die Krankheit von Guam“ oder auch als „Parkinsonkomplex- SLA-Demenz“ bezeichnet. Basierend auf Studien über Bevölkerungsbewegungen wurde angenommen, dass ein Umweltgift (mit langer Inkubationszeit) für die Krankheit von Guam verantwortlich sein könnte.

Zuerst wurde *Cycas micronesica*, eine Pflanzengattung, die an eine Palme erinnert verdächtigt: die Chamorros. Eingeborene der Insel Guam, die ihre Körner zur Herstellung von Mehl verwendeten, wussten um ihre Giftigkeit und unterzogen sie einer ausgiebigen Reinigung, bevor die Körner verzehrt werden konnten.

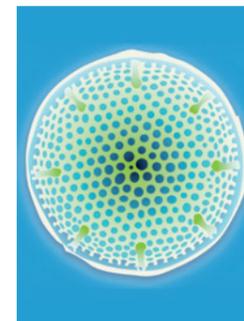
Wissenschaftliche Untersuchungen konnten jedoch anfänglich die Giftigkeit der Körner der Cycade nicht bestätigen. Das Interesse für die Cycade wurde erst wieder neu geschürt, als eine andere Krankheit, „Neurolathyrismus“, die durch ein Gift namens BOAA hervorgerufen wird, an den Tag trat. Die Neurotoxizität einer sehr ähnlichen



Insel Guam



Cycas micronesica



Kieselalge

Verbindung wie BOAA, das BMAA welches im Mehl der Cycade enthalten ist, wurde von den Forschungsteams von Peter Spencer (Portland, Oregon) und Peter Nunn (Portsmouth, UK) in den 1980er Jahren entdeckt. BMAA ist ein sehr starkes Gift, das offensichtlich Pflanzen vor tierischen Fressfeinden schützt. Die Hypothese, das BMAA die Ursache der Krankheit von Guam sein könnte wurde dann aber ein zweites Mal widerlegt: Die in dem Mehl gefundene Konzentration von BMAA war zu gering, um damit die Neurotoxizität zu erklären.

Die Geschichte über das BMAA endet jedoch nicht hier: In den 2000er Jahren konnte eine Reihe klinischer, epidemiologischer und experimentelle Studien beweisen, dass das BMAA von Bakterien produziert wurde, die in Symbiose mit den Wurzeln der *Cycas micronesica* leben. Das Gift erfuhr über die Nahrungsmittelkette hinweg eine „Bioverstärkung“, wobei seine Konzentration nach dem Transfers aus den Cyanobakterien in den Körnern anstieg, die wiederum von Damhirschen, Schweinen und schließlich dem Menschen konsumiert werden (Spencer, Lasarev et al. 2010). BMAA wurde im Gehirn von Menschen vorgefunden, die an der Krankheit von Guam starben, aber nicht im Gehirn von Patienten, die an anderen Krankheiten gestorben sind. Trotz aller wiederholten Bemühungen war es nicht möglich ein tierexperimentelles Modell für eine chronische Vergiftung durch diese Substanz zu entwickeln. Die verschiedenen Phasen der biomedizinischen Geschichte dieses Gifts zeigen die Schwierigkeiten bei dieser Art Forschung. Die Hypothese dass Cycadenkörner auch bei der Entwicklung der Parkinson-Komplex-SLA-Demenz eine Rolle spielen, ist weiterhin offen.

– EIN GIFTSTOFF, DER VOM WIND VERTEILT WIRD?

Auch in Europa und Nordamerika wurde BMAA, das Gift der Cyanobakterien, in maritimen Gebieten entdeckt. Wie auch für das BMAA auf der Insel Guam angenommen wird, wurde die Möglichkeit einer Bioverstärkung vorgeschlagen, die von Bakterien bis zu Muscheln und Krustentieren reicht, die am Ende der Kette vom Menschen konsumiert werden. Das Team von Prof. William Camu (Montpellier, Frankreich), das eine mögliche Verbindung zwischen Wohnort und ALS untersucht, berichtete 2013 von der Existenz eines solchen Orts an der Mittelmeerküste, wo nicht nur die Anzahl der ALS-Fälle, sondern eben auch der Konsum von Muscheln am höchsten war.

(11)
Führt zu einer Lähmung
des Unterleibs.

§7 WELCHE ART VERSCHMUTZUNG FÜHRT ZU WELCHER NEUROTOXIZITÄT?



Das Toxin wird zwar von Cyanobakterien produziert, aber es wurde auch in mikroskopisch kleinen Kieselalgen entdeckt, die dort vom Wind verstreut wurden. Dadurch kann das Toxin in bestimmten Meeresgebieten durch die Atemluft eingeatmet werden. Analog dazu wurde beobachtet, dass Golfkriegsveterane wahrscheinlich Sand oder Mikroorganismen eingeatmet hatten, die Sand enthalten der mit Cyanobakterien kontaminiert war. Dieses Phänomen wurde Teil verschiedener Hypothesen, die versuchten das erhöhte Auftreten von ALS in dieser Bevölkerungsgruppe zu erklären.

Es ist dabei wichtig zu betonen, dass die Gemeinsamkeiten zwischen den experimentellen und den klinischen Beobachtungen nicht alleine ausreichen, um eine wissenschaftliche Hypothese zu verifizieren. Auch ist die „Krankheit der Insel Guam“ nur eine spezielle Form von ALS die verschiedene Ausprägungen haben kann. Die dargestellten Studien helfen jedoch dabei, die Forschungen in eine gemeinsame Richtung zu lenken und zu fokussieren. Obwohl der Grund für ALS und verwandte Krankheiten noch nicht abschließend geklärt werden konnte, veranschaulichen die o.g. Daten potenzielle Auswirkungen von Umweltgiftstoffen auf die Degeneration motorischer Neuronen und die Komplexität der Mechanismen.

– DIE N-HEXAN-VERSCHMUTZUNG:

n-Hexan ist ein industrielles Lösungsmittel, das vor allem beim Kleben von Leder und plastischen Materialien verwendet wird. Dieses für die Nerven sehr giftige Mittel wurde für die Vergiftung von mehr als 100 Arbeitern in China verantwortlich gemacht. Das Mittel führt zu einer peripheren Neuropathie, d.h. einer Schädigung der Nerven. n-Hexan ist eigentlich kein direktes Gift, es wird jedoch vom Organismus in sehr neurotoxische Verbindungen metabolisiert (umgewandelt): die Gamma-Diketone. Diese Moleküle werden in das Innere des Axons transportiert (siehe Info-Box 2). Um synaptische Kommunikation zu gewährleisten, werden im Axon viele Moleküle zu den Synapsen transportiert. Durch die Gamma-Diketone wird der axonale Transport diverser Moleküle gestört und teilweise blockiert, so dass der Durchmesser der Axone unverhältnismäßig ansteigt. Man spricht dann von einer Axonopathie. Die Kommunikation zwischen den Nerven wird unterbrochen. Die Schwere der klinischen Symptome hängt vom Vergiftungsgrad ab, was bis zum Tod führen kann. Im Falle einer Vergiftung durch n-Hexan wurde eine direkte Wirkung des Schadstoffes (und Derivates) auf die Neurone nachgewiesen, die unter dem Mikroskop anatomisch sichtbar gemacht werden kann. Dies ist leider nicht immer so. Oft sind die Auswirkungen von Schadstoffen auf die Gehirnstruktur viel subtiler.



– LUFTVERSCHMUTZUNG IN DER STADT UND AUF DEM LAND: MÖGLICHE URSACHEN FÜR ALZHEIMER UND PARKINSON?

PARKINSON

Parkinson ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der die Bewegungskoordination gestört ist (Steifheit, Tremor, unkontrollierte Bewegungen). Sie wird bei 1,5% der über 65-jährigen festgestellt und ist auf eine Zerstörung einer bestimmten Art von Nervenzellen zurückzuführen. Betroffen sind vor allem Neurone die Dopamin enthalten und die in einem Bereich des Gehirns zu finden sind, den man als Schwarze Substanz (Substantia nigra) bezeichnet. Darüber hinaus lässt sich eine Anzahl von Begleitstörungen feststellen, besonders Verdauungsstörungen, Herz-Kreislaufkrankungen, sowie kognitive und mentale Störungen.

A - SPIELEN PESTIZIDE BEI PARKINSON EINE ROLLE?

Es wurde berichtet, dass das Risiko an Parkinson zu erkranken in ländlichen Gegenden höher ist. Dies wirft die Frage auf, welche Rolle Pestizide dabei spielen. Je nach Studie ist das Risiko durch eine erhöhte Exposition gegenüber Pestiziden an Parkinson zu erkranken zwischen 1,7- bis 7-fach erhöht. Wie belastbar sind diese Zahlen und woher kommen die großen Unterschiede? Risiken die mit Pestiziden verbunden sind betreffen nicht nur Menschen, die beruflich Kontakt mit den chemischen Verbindungen haben, sondern durch Verbreitung über Luft und Wasser, auch die in der Nähe wohnende Bevölkerung. Die Verwendung von Pestiziden zum Schutz vor Insekten in Wohnungen, ist eine weitere Hauptursache der Kontamination eines beträchtlichen Anteils der Weltbevölkerung. Daher werden heutzutage Pestizide und deren Metaboliten oft im menschlichen Körper festgestellt.

Es erweist sich im Allgemeinen jedoch als schwierig für Wissenschaftler, die Exposition gegenüber Pestiziden genau zu bestimmen, da man hier verlässliche Daten über die Umwelt sammeln und sie mit jedem einzelnen Menschen in Verbindung bringen müsste. Eine Analyse der Auswirkungen von Umwelteinflüssen auf chronische Krankheiten im Alter, wie z.B. Parkinson, ist darüber hinaus eine große Herausforderung, da die Exposition gegenüber Schadstoffen über Jahrzehnte hinweg, bzw. das ganze Leben lang stattgefunden haben kann. Im Rahmen solcher Studien wird das Gedächtnis der Menschen stark strapaziert, alte Erinnerungen sind anfällig für Verzerrungen. Außerdem sind die Patienten selten dazu in der Lage, zuverlässige oder sogar quantitative Angaben über die Qualität der eingeatmeten Luft im Laufe ihres Lebens zu machen.

§7 WELCHE ART VERSCHMUTZUNG FÜHRT ZU WELCHER NEUROTOXIZITÄT?

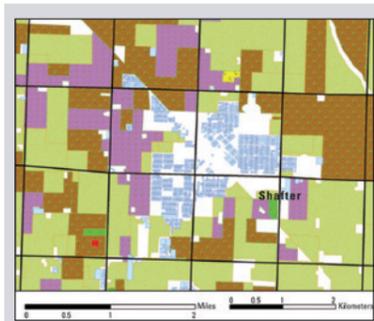


Diagramm 1
(Rull and Ritz 2003)
Karte über die Nutzung landwirtschaftlicher Parzellen in Shafter, Kern County, Kalifornien.
PLSS:
Public Land Survey System / System zur Einteilung öffentlichen Landes
Residential parcels/
Wohngebiete (blau)
Obstplantagen und Ernte:
Mandeln
Weintrauben
Äpfel
Kiwis
Pistazien
Pflaumen
Große Flächenkulturen

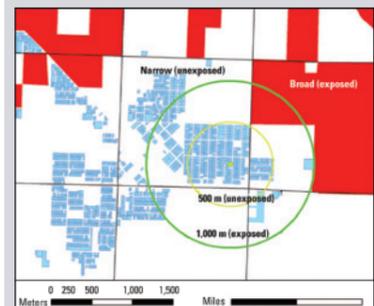


Diagramm 2
(Rull and Ritz 2003)
Beispiel für eine Exposition pro relativem Abstand einer Wohnung (gelber Punkt) zu Anbauflächen mit Parathion (rot).
Wohnhäuser (blau)
Expositionsbereiche, 1988
(rot)
Pufferbereich von 500 m
(gelb)
Pufferbereich von 1000 m
(grün)
PLSS-Bereiche
Public Land Survey System / System zur Einteilung öffentlichen Landes
Residential parcels/
Wohngebiete
Potenzielles Parathion
Anwendungsgebiete/
Potenzielle Anwendungsgebiete von Parathion.

(12)
PUR:
Pesticide
Report

B - BERECHNUNG VON EXPOSITION UND PARKINSON RISIKO: METHODISCHE FEHLER DER VERGANGENHEIT?

Die Exposition gegenüber Pestiziden zu messen und zu studieren erfordert eine enorme wissenschaftliche Hartnäckigkeit. Die Risikofaktoren, die die Expositionsrate gegenüber eines Schadstoffes mit einer Krankheit in Verbindung bringen, basieren oft auf alten Messungen und autobiographischen Informationen. Könnte es sein, dass die Schätzungen, die in der Vergangenheit in Regionen mit vielen Landwirtschaftsbetrieben durchgeführt wurden, zu ungenau waren? Diese Frage stellt sich das Team von Prof. Beate Ritz (University of California, Los Angeles), die dank eines einzigartigen Systems eine großangelegte Beobachtungsstudie durchführte, die präzise Berichte über die Verwendung von Pestiziden in Kalifornien verwendet.

Das System PUR12, das 1974 in Kalifornien eingerichtet wurde, erstellt detaillierte, räumliche Daten über die Verwendung von Pestiziden. Ziel war es unter anderem den genauen Abstand von Wohnungen und Arbeitsstätten zu belasteten Anbauflächen zu bestimmen. Mithilfe der Entwicklung eines hochwertigen Analysemodells seitens des Teams, das geographische Informationen in Zusammenhang mit der Verwendung von Pestiziden, sowie den Aufenthaltsort der Personen liefert, konnte mit großer Genauigkeit die durchschnittliche Exposition gegenüber bestimmten chemischen Verbindungen ermittelt werden. Außerdem wurden diese Daten mit Fragebögen über die sonstigen chemischen Verbindungen, die regelmäßig von den befragten Personen verwendet wurden kombiniert.

Die Diagramme 1 und 2 zeigen den Untersuchungsansatz des Teams und heben die Verzerrungen hervor, die die vorherigen Schätzungen beeinflusst haben könnten. In der Übersicht in **Diagramm 1** zeigt der Farbcode die Art der angebaute Kulturen (Mandel, Apfel, etc.), die in einer landwirtschaftlichen Region Kaliforniens (Shafter, CA) angepflanzt werden. Die Wohngegenden sind in blau dargestellt. **Diagramm 2** zeigt eine Vergrößerung der Wohngebiete, sowie die mit Pestiziden belasteten Flächen in rot („Broad exposed“). Das Diagramm 2 veranschaulicht wie unterschiedlich die Exposition bewertet werden kann.

In vergangenen Studien wurde die Fläche erst grob gerastert (schwarzes Gitter) und dann anschließend Wohnungen in Feldern mit Pestiziden als belastet klassifiziert - solche in benachbarten Feldern als unbelastet. Ganz offensichtlich ist dies eine sehr ungenaue Methode. Selbst eine feinere Rasterung wird nicht den Abstand einer bestimmten Wohnung (gelber Punkt) zu belasteten Flächen erfassen oder die Nachbarschaftsverhältnisse und Wind- bzw. Wasser-vermittelte Ausbreitungen berücksichtigen können. Besonders problematisch sind ganz grobe Rasterungen, die nur auf der Postleitzahl der Wohnadressen beruhen und dadurch nur mit allergrößter Vorsicht bewertet werden können.

Das Team um Prof. Ritz versuchte dieses Problem zu lösen indem Kreise mit verschiedenem Abstand (Pufferzonen) um die Wohnung eines Probanden (gelber Punkt) gezogen wurden. Die gelbe Wohnung im Zentrum hat bis zu einem Abstand von 500 m (gelber Kreis) keine belastete Parzelle („500m unexposed“), ist aber bei „1000 m exposed“. Diese Methode erlaubt also im Prinzip beliebig genau Nachbarschaftsverhältnisse, sowie mögliche Belastungen von Wohnungen und Arbeitsstätten zu quantifizieren.

C - WENN SICH VERSCHMUTZUNG UND GENETISCHES ERBE GEGENSEITIG BEEINFLUSSEN

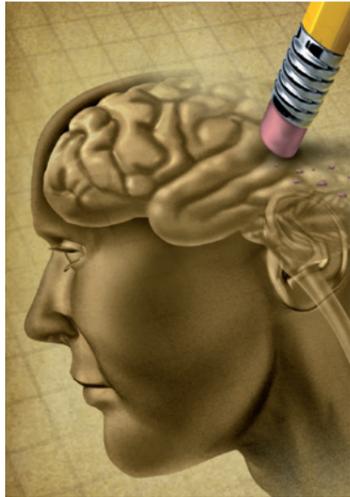
Unter der Verwendung der oben genannten Methoden, wurden und werden epidemiologische Studien durchgeführt. Es zeigte sich bisher, dass eine erhöhte Exposition von Pestiziden nicht alleine für ein erhöhtes Parkinsonrisiko verantwortlich sein kann. Die Auswertung zeigte eine Verbindung zwischen den verschiedenen Risikofaktoren (genetisch, umweltbedingt, etc.), sowie dem Gesundheitszustand der untersuchten Bevölkerungsgruppe. Mittels dieser Daten können weitere Risikofaktoren mit der potenziellen Entwicklung von Parkinson in Korrelation gebracht werden. Die Daten werden nicht nur für Patienten, die von dieser Krankheit befallen sind, sondern auch für die gesunden „Zeugen“, gesammelt.

Das Team von Prof. Ritz zeigte weiterhin, dass das Risiko für Parkinson durch eine Exposition gegenüber Paraquat und Maneb, zweier Schadstoffe, die zusammen reagieren, ansteigt. In einer langen Studie namens PEG, die von 2001 bis heute dauert und die eine Auswahl an ca. 800 Testpersonen (ungefähr 50% davon Patienten und 50% Zeugen) umfasst, zeigte dasselbe Team, dass die Erhöhung des Risikos vom individuellen Erbgut der Personen abhängt. Einige Gene weisen dabei eine erhöhte Sensibilität für die Entwicklung der Krankheit als Antwort auf Schadstoffe auf. Es ist daher sehr unwahrscheinlich, dass ein einziger Schadstoff oder eine einzige Ursache die Parkinson Krankheit verursachen. Die Studien zeigen jedoch, dass möglicherweise neurotoxische Umwelteinflüsse zusammen mit dem Erbgut interagieren und so das Risiko dieser neurodegenerativen Krankheit erhöhen können.



(13)
Parkinson's Gene
and Environment:
Umwelt und Gene bei
der Parkinson-Krankheit.

§7 WELCHE ART VERSCHMUTZUNG FÜHRT ZU WELCHER NEUROTOXIZITÄT?



ALZHEIMER

Mexico City, die Hauptstadt Mexikos mit knapp 20 Mio. Einwohnern, wird auf drei Seiten von Bergen eingerahmt. Die Mehrheit der Bevölkerung ist jeden Tag den Abgasen von 4 Mio. Autos ausgesetzt, die oft aus minderwertigem Kraftstoff kommen. Die auf 2240 m Höhe gelegene Stadt verfügt über eine relativ sauerstoffarme Luft, die zu einer unvollständigen Verbrennung der Kohlenwasserstoffe führt und dadurch viel Ruß produziert. Außerdem ist Mexico City wegen ihres Breitengrades und starker Sonneneinstrahlung hohen Mengen an Ozon und anderen Gasen ausgesetzt, die Smog bilden. Da sich Ruß hydrophob (wasserscheu) verhält, wird es schlecht durch Niederschläge ausgewaschen und daher in großen Mengen von den Menschen eingeatmet.

In Mexico City liegt die Prävalenz von Alzheimer, einer neurodegenerativen Krankheit, die einen progressiven und bleibenden Verlust der Gehirnfunktionen und des Gedächtnisses verursacht, bei 7,3% der Bevölkerung. Seit 20 Jahren führt das Team von Prof. Lilian Calderon jedes Jahr eine Forschungskampagne in Mexico City durch, um Daten in einer der am meisten verschmutzten Städte der Welt zu sammeln. Sie sammelten anatomische und biologische Daten aus Autopsien, die an streunenden Hunden, aber auch an Menschen durchgeführt wurden. Die Ergebnisse daraus zeigen eine Präsenz von PM2.5 und Nanopartikeln in der Leber und den Lymphdrüsen¹⁴, aber auch im Gehirn. Hinzu kommen anatomische Wunden des Darmepithels, wodurch ein direkter Zugang zum Blutkreislauf entsteht. Feinstaub wurde auch im Gewebe der Nase gefunden, die ein Zugang zum Gehirn ermöglichen könnte wie bereits erwähnt. In vielen Organen einschließlich des Gehirns wurden chronische Entzündungsprozesse festgestellt. Im Gehirn bezeichnet man das als „Neuroinflammation“. Diese Neuroinflammation hängt mit der chronischen Luftverschmutzung zusammen, da sie nicht in Hunden gefunden wurde, die in Gegenden mit weniger Luftverschmutzung lebten. In Blutproben von Kindern wurden zahlreiche Moleküle identifiziert, die bereits auf eine Entzündung im Blutkreislauf hindeuten. Diese Moleküle werden nicht nur mit Entzündungen sondern bei älteren Menschen auch mit neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer in Verbindung gebracht.

Wie schon erwähnt, sollte man jedoch festhalten, dass die Präsenz dieser „Marker“ für neurodegenerative Krankheiten noch kein Beweis für einen kausalen Zusammenhang zur Entstehung von Alzheimer darstellt. Keine epidemiologische Studie konnte bis jetzt den Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Alzheimer in Mexico City beweisen. Allerdings wirft die Entdeckung von Neuroinflammation in Gegenden mit hoher Luftverschmutzung die Frage auf, welche Auswirkungen dies auf das Gehirn hat.

^[14] Die „Fitnessstudios“ des Immunsystems in denen die Immunzellen gegen Krankheitserreger kämpfen.

§8 DIE NEUROINFLAMMATION: EINE IMMUNREAKTION IM GEHIRN



Das Immunsystem besteht aus verschiedenen Organen und Zellarten, die eng zusammenarbeiten um den Organismus zu schützen. Wenn das Immunsystem einen feindlichen Organismus (Bakterien, Viren, Parasiten) oder (durch Krebs) entartete Zellen erkennt, setzt ein komplexer Verteidigungsmechanismus ein. Der Feind wird erkannt, abgegrenzt und dann zerstört. Vereinfacht kann man sagen, dass das Immunsystem in einen **angeborenen Teil** und einen erlernten oder **adaptiven Teil** untergliedert werden kann, der sich erst im Laufe des Lebens entwickelt.

Das **angeborene Immunsystem** setzt sich aus verschiedenen Arten von Zellen zusammen, die im Blut zirkulieren, und die dazu fähig sind bei einer Infektion körperfremde Zellen zu erkennen (z.B. Bakterien, die durch eine Wunde in den Körper kommen) und diese zu schwächen. Die Bakterien werden teilweise „eingefangen“ und den Zellen des adaptiven Immunsystems „vorgestellt“, die dann spezifische Antikörper produzieren können, die speziell gegen den Angreifer gerichtet sind. Der erste Kontakt eines Krankheitserregers mit Zellen des angeborenen Immunsystems induziert eine „inflammatorische“ Antwort. Hierbei werden Moleküle freigesetzt, die zum einen andere Immunzellen an den Ort der Infektion locken und zum anderen einen ganzen Prozess in Gang bringen, der schließlich die angreifenden Bakterien oder Viren in Körper und Wunde zerstört. Außerdem verstärken einige dieser Moleküle die Durchblutung des verletzten Gewebes und erhöhen die Permeabilität der Blutgefäßwände. Daher die lokale Erwärmung entzündeter Regionen und der Begriff „Entzündung“.

Trifft man im Laufe des Lebens auf einen neuen Krankheitserreger, kann sich die adaptive Immunität an dessen Eigenschaften anpassen und eine Immunreaktion gegen diesen Erreger auslösen. Das Immunsystem erinnert sich später an die erlernte Reaktion und kann sich fortan relativ schnell und wirksam gegen diesen Erreger verteidigen. Dieser Mechanismus ist Grundlage für die Effektivität von Impfungen.

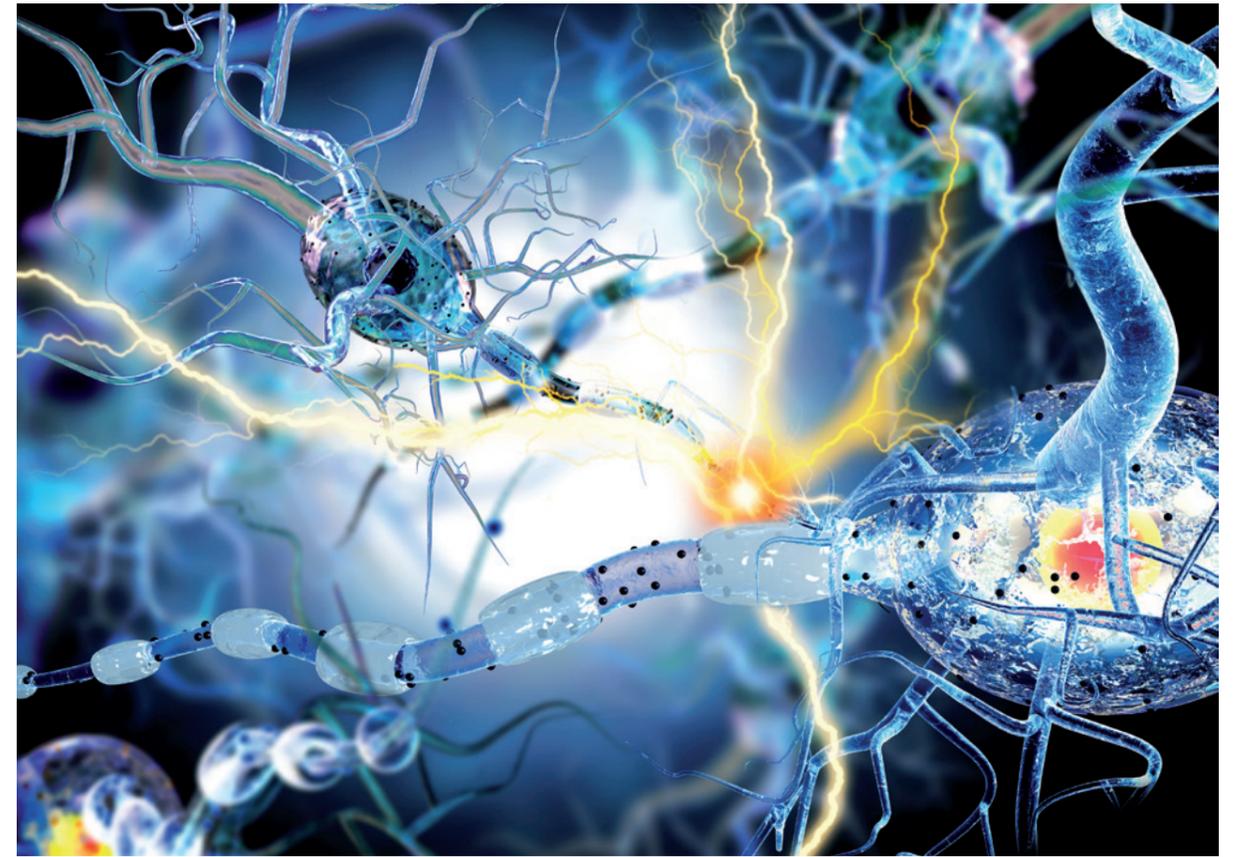
Wie werden Eindringlinge eliminiert? Unter anderem spielt hier die chemische Oxidation eine wichtige Rolle, die Eiweiße denaturiert und Funktionsuntüchtig macht. Für den infizierten Organismus ist es wichtig, diese Phänomene zu kontrollieren und zu begrenzen, damit sie sich nicht gegen den Organismus selbst richten. Das ist die Aufgabe der Entzündungshemmung, wobei verschiedene Moleküle den Entzündungsprozess umkehren und wieder alles in Richtung Normalzustand bringen.

Dank der neuesten wissenschaftlichen Fortschritte kennen wir inzwischen eine Vielzahl von Wirkstoffen, die bei der Aktivierung des angeborenen Immunsystems beteiligt sind. Der Organismus erkennt eine gewisse Anzahl an gemeinsamen körpereigenen molekularen Motiven und unterscheidet diese von Fremdkörpern, wie z.B. von viralem oder bakteriellem Genmaterial. Die Reaktionen des Immunsystems werden auch von bestimmten Molekülen ausgelöst, die sich normalerweise gut verpackt innerhalb von Zellen befinden. In Wunden werden Zellen zerstört, so dass Inhaltstoffe austreten. Aber auch Bakterien oder Viren zerstören oft Körperzellen, so dass die Inhaltstoffe zerstörter Zellen freigesetzt werden und so dem Immunsystem das Problem signalisieren. Nicht nur die Angreifer, sondern auch freigesetzte „intrazelluläre“ Moleküle zerstörter Zellen lösen eine Immunreaktion aus.

Es gibt also eine ganze Reihe inflammatorischer Prozesse, deren gemeinsames Hauptziel es ist Erreger und zerstörte Zellen zu beseitigen. Einige Wissenschaftler haben den Term „Alarmine“ vorgeschlagen, um „Indikatoren für Wunden“, die den Alarm auslösen (siehe Diagramm 3) zu bezeichnen.

– EIN EIGENES IMMUNSYSTEM IM GEHIRN

Im Allgemeinen ist das Gehirn relativ isoliert vom Immunsystem. Der Zugang der Immunzellen zum Gehirn ist sehr begrenzt und wird genau kontrolliert. Da im erwachsenen Gehirn von Säugern (einschließlich des Menschen) keine neuen Nervenzellen mehr gebildet werden können, bzw. nur in sehr eingeschränktem Maße, müssen Neurone von systemischen Immunreaktionen so gut es geht geschützt werden. Das Gehirn hat daher seine „eigenen“ speziellen Immunzellen, die als „Mikroglia“ bezeichnet werden. Die Funktion dieser Zellen lässt sich mit dem angeborenen Immunsystem vergleichen:



Sie reagieren auf körperfremde Zellen und Stoffe, sowie auf Stoffe aus zerstörtem Gewebe. Die Mikrogliazellen üben im Gehirn eine strenge Überwachung des Hirngewebes aus. Sie haben Fortsätze, die sich tentakelartig bewegen können, um ihre nähere Umgebung genau zu beobachten.

Jegliche Krankheitserreger, die ins Gehirn eindringen, können dank der Mikrogliazellen, erkannt und zerstört werden. In den letzten Jahrzehnten wurde gezeigt, dass die meisten entzündungsfördernden Signalmoleküle des peripheren angeborenen Immunsystems ebenfalls von der Mikroglia produziert und freigesetzt werden können. Falls das passiert, spricht man von einer „Neuroinflammation“.

Eine Neuroinflammation ist immer gefährlich für das Nervensystem, da Reparaturprozesse im Gehirn nur sehr eingeschränkt stattfinden. Man beobachtet neuroinflammatorische Phänomene bei ganz verschiedenen Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson, Depression, AIDS, Schlaganfall, Multiple Sklerose, Autismus, Schädeltrauma, Golfkriegssyndrom und ALS, um nur einige davon zu nennen. Man muss allerdings erwähnen, dass aktuell die Meinungen der verschiedenen Forscher über den Ursprung der Neuroinflammation bei den genannten Krankheiten (Ursache oder Folge?) deutlich auseinandergeht. Trotzdem sind sich die Wissenschaftler einig, dass chronische Neuroinflammation für Neurone schädlich ist: Die neuroinflammatorischen Prozesse können Neurone angreifen und zerstören (Neurodegeneration), ähnlich wie sie es mit den Krankheitserregern machen.



– SIND LUFTSCHADSTOFFE DAZU FÄHIG EINE CHRONISCHE NEUROINFLAMMATION HERBEIZUFÜHREN?

DIE WIRKUNG VON METALLEN

Das Team von Nasser Zawia (University of Rhode Island, USA), hat gezeigt, dass Primaten und Nagetiere, die in jungen Jahren Schwermetallen ausgesetzt wurden Gedächtnisdefizite zeigen und typische Moleküle der Alzheimer Krankheit produzieren, wenn sie älter werden. Das Fatale daran: Die Symptome zeigten sich zwar erst im fortgeschrittenen Alter, waren aber dann besonders deutlich, wenn eine chronische Exposition bereits in sehr jungen Jahren stattfand. Was genau bewirken die Schwermetalle im Gehirn?

Das Team hat Phänomene epigenetischer Veränderungen der DNA durch Schwermetalle (siehe Info-Box 3) aufgezeigt. Die Schwermetalle bewirken Veränderungen der chemischen Struktur der DNA von Neuronen. Interessanterweise entsteht dadurch eine gewisse Ähnlichkeit zur Struktur bakterieller DNA. Infolge dieser Veränderungen wird die betroffene DNA der Neurone von den Immunzellen möglicherweise als Alarm angesehen. Normalerweise reagieren Rezeptoren des angeborenen Immunsystems (TLR, Toll-like-Rezeptoren) auf die DNA von zerstörten oder verdauten Bakterien um damit das adaptive Immunsystem zu alarmieren. Auch Neurone können in intrazellulären Kompartimenten TLRs exprimieren, die im Fall eines Viren- oder Bakterienbefalls zu einem chemischen Hilferuf, oder zu zellulärem Selbstmord führen kann (Apoptose). Die oben beschriebene veränderte zelleigene DNA kann möglicherweise durch die

(15)
D.h. in einem kontrollierten
Umfeld, außerhalb
eines Organismus.



Ähnlichkeit zu einer Bakteriellen DNA falschen Alarm auslösen und eine inflammatorische Reaktion in Gang setzen. Dieses Phänomen wurde bei Blei festgestellt, aber auch bei Quecksilber und Kadmium. Andere Wirkstoffe wie Aluminiumsalze sind dazu fähig, die inflammatorische Antwort direkt auszulösen, ohne dabei eine epigenetische Veränderung der DNA zu bewirken.

DIE WIRKUNG VON DIESEL

Das Team von Prof. Michelle Block (University of Indiana, Indianapolis) untersuchte die Toxizität von Dieselpartikeln im Gehirn von Nagern¹⁵. Die Forscher konnten beobachten, dass Dieselpartikel zu inflammatorischen und oxidativen Reaktionen führen können, die Dopamin-Neurone angreifen, dieselben Neurone, die auch Opfer der Parkinson-Krankheit werden. Passend dazu wurde beobachtet, dass Mikroglia in der Schwarzen Substanz (der Dopaminregion) besonders empfindlich auf Dieselpartikel reagiert. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind aber noch weitgehend unklar.

Können diese Partikel tatsächlich direkt in das Gehirn eindringen? Wenn dem so ist, geschieht dies über die Blut-Hirnschranke oder auf olfaktorischem Wege (wie oben angedeutet)? Obwohl PM im menschlichen Gehirn nachgewiesen wurde, deuten einige Befunde darauf hin, dass die Schadstoffe erst eine systemische Entzündung im Körperkreislauf auslösen. Diese könnte dann sekundär eine Neuroinflammation im Gehirn auslösen. Bei Entzündungen lockert sich die Blut-Hirnschranke, so dass Feinstaub als Folge der Entzündung ins Gehirn gelangen könnte und nicht die Ursache der Neuroinflammation darstellt.

Sind Dieselpartikel direkt für die Aktivierung der Mikroglia verantwortlich oder wechselwirken sie mit Nervenzellen, die dann sekundär eine chronische Entzündung auslösen? Eine chronische Neuroinflammation hat leider das Potenzial, das Gehirn in einen unkontrollierbaren Teufelskreis zu führen. Die Schädigung der Zellen führt zur Freisetzung von Alarminen, die wiederum Immunreaktionen im Gehirn verstärken und somit den Inflammationsprozess aufrechterhalten (siehe Diagramm 3 & Diagramm 4). Des Weiteren kann eine Neuroinflammation im Gegensatz zu einer peripheren Entzündung (außerhalb des Nervensystems) Monate dauern, selbst wenn der Erreger, der die Entzündung verursacht längst verschwunden ist. Die anti-inflammatorischen Eigenschaften des Gehirns scheinen fragiler oder beschränkter zu sein, als in der Peripherie. Auch gibt es Anzeichen dafür, dass sie sich bei verschiedenen Menschen deutlich unterscheiden.

Schließlich lässt sich feststellen, dass das Problem der Luftverschmutzung durch das Phänomen der „Adsorption“ verkompliziert wird. Hierbei verbindet sich ein Molekül mit einem anderen und beide könnten gemeinsam die Blut-Hirnschranke überqueren. So fanden Wissenschaftler aromatische Kohlenwasserstoffe auf Feinstaubpartikeln (PMs) im Gehirn. Mehr als 300 chemische Verbindungen haben die Fähigkeit, sich mit Dieselpartikeln zu verbinden, was die Komplexität des Problems deutlich verstärkt.

Gibt es einen analogen Prozess bei anderen Krankheiten wie Alzheimer? Inwiefern wird dieser Prozess durch andere Parameter wie der genetischen Grundausstattung einer Person beeinflusst?



DIE DNA

enthält die Erbinformation, die jedem Menschen eigen ist. Diese Bibliothek, die wir alle in uns tragen, enthält die Informationen, mit Hilfe derer die Zellen unseres Körpers ihre tägliche Arbeit verrichten. Das Alphabet der DNA enthält erstaunlicherweise nur 4 Buchstaben: A, T, C und G, die 4 unterschiedliche Nucleotide bezeichnen. Alle Gene der DNA bestehen aus einer charakteristischen Abfolge dieser 4 Nucleotide. Die Komplexität der Informationen entsteht durch die Länge des menschlichen Genoms (Erbgut), welches aus mehr als 3 Milliarden Nucleotiden besteht. Bei einem Text aus Normseiten (1500 Zeichen pro Seite) entspricht dies 2 Millionen Seiten - ein sehr langes Buch also! Jede Zelle hat eine eigene vollständige Kopie dieses Buches. Der genetische Unterschied zwischen zwei nicht verwandten Menschen beträgt typischerweise ca. 0.1%. Dies entspricht Sequenzabweichungen von ca. 3 Millionen Nucleotiden. Je nach Vorkommen und Kombination der Unterschiede (Mutationen) im genetischen Code - dem Inhalt des Buchs - können manche dieser Veränderungen wirkungslos sein. Andere aber können erhebliche positive oder negative Konsequenzen haben, die sich auf Körperfunktionen und Empfindlichkeiten gegenüber Krankheiten auswirken.

DIE EPIGENETIK

bezieht sich auf alle Veränderungen der DNA ohne Veränderungen der Gensequenz. Im Allgemeinen beeinflusst Epigenetik die „Lesbarkeit“ der Gensequenzen, ohne jedoch direkt den Text selber zu verändern. Die Lesbarkeit oder Zugänglichkeit der DNA verändert sich ganz natürlich im Laufe der Kindheitsentwicklung und im Laufe des Lebens. Aber auch durch Umwelteinflüsse können epigenetische Veränderungen entstehen, die sogar in bestimmten Fällen vererbt werden. Oft handelt es sich hierbei um chemische Veränderungen in der näheren Umgebung der DNA. Umwelteinflüsse können durch epigenetische Veränderungen der DNA die Lesbarkeit von genetischer Informationen verändern, und so im Prinzip großen Einfluss auf die Funktion des Organismus haben.



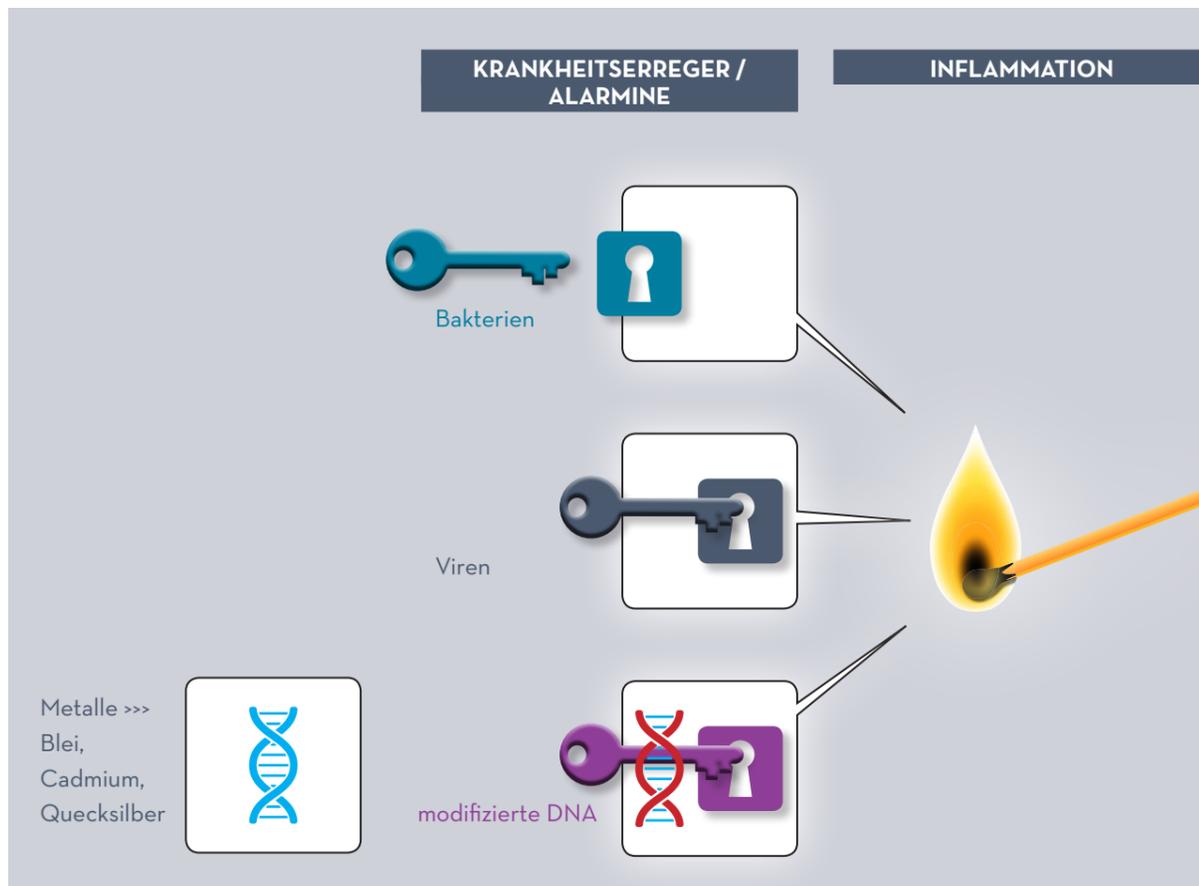


Diagramm 3 zeigt schematisch die Auslösung einer Entzündung als Antwort auf Krankheitserreger und Alarmine. Die Zellen des Immunsystems haben die Fähigkeit, Krankheitserreger wie Bakterien (hier: blauer Schlüssel) oder Viren (grauer Schlüssel) zu erkennen. Diese Erreger werden dank der Präsenz von speziellen Rezeptoren (hier: Türschlösser), die auf der Oberfläche aber auch im Inneren der Zellen liegen. Sobald ein Rezeptor des angeborenen Immunsystems einen Krankheitserreger erkennt (die Schlösser), wird eine ganze Reihe chemischer Reaktionen ausgelöst, die dann erfolgreich Signalmoleküle freisetzen. Diese Entzündung löst weitere Reaktionen aus, die dazu beitragen, den Krankheitserreger zu vernichten. Es zeigte sich, dass Schwermetalle zu epigenetischen Veränderungen der DNA führen können (siehe Info-Box 3). Die veränderte DNA hat dann die Rolle eines Alarmins: Wenn das Immunsystem sie erkennt, kann eine Entzündung ausgelöst werden.

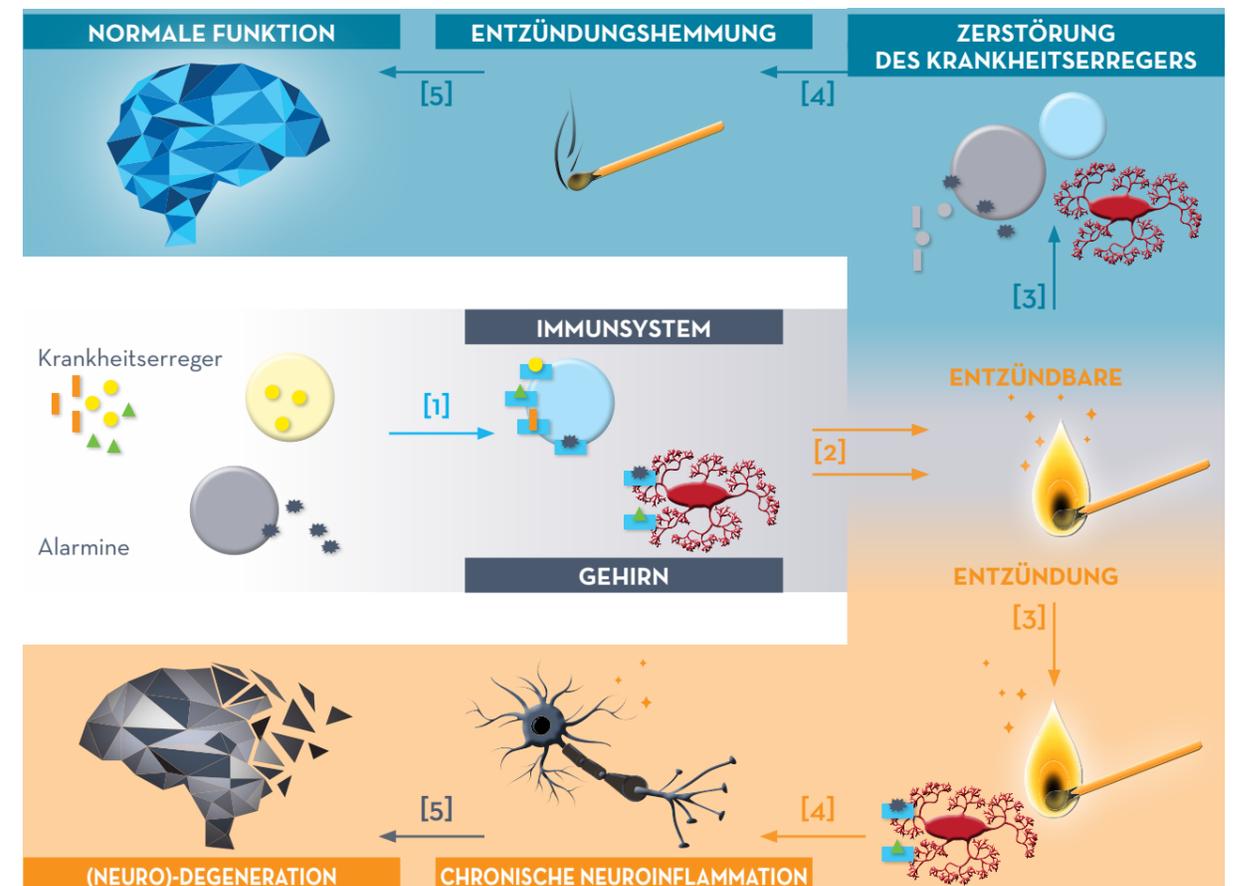


Diagramm 4

[1] Die Krankheitserreger (Bakterien - orange, oder Viren - gelb), die in der Umgebung oder im Inneren der Zellen, die sie infizieren, präsent sind (hier: ein Virus im Inneren einer Zelle, in blassgelb abgebildet), werden von speziellen Zellen des Immunsystems (hellblau) identifiziert **[1]** Die gleichen Zellen sind auch dazu fähig, bestimmte Signale (grau) zu erkennen, die eine Schädigung des Gewebes (beschädigte Zelle in grau) signalisieren. Die Alarmine bewirken dadurch eine **[2]** Produktion und Freisetzung Entzündungsfördernder Moleküle (orangefarbene Sterne). Diese locken andere Zellen des Immunsystems zur Verstärkung an, und lösen gleichzeitig Reaktionen aus, die zur Zerstörung (**[3]** oberer Teil, rechts) der erkannten Krankheitserreger und/oder der infizierten Zellen (grau) führen. Wenn ein effizienter entzündungshemmender Prozess (**[4]**, oberer Teil, in blau) nicht sofort eingreift, gelangt der Organismus in einen Zustand chronischer Entzündung (**[4]**, unterer Teil, in orange), der zu einem schädlichen Umfeld für die Zellen führen kann und dadurch eine Degeneration der Neuronen auslöst (**[5]**, unterer Teil, in grau). Man spricht hier von einer Neuro-Inflammation. Dieser Zustand trägt sich selbst, vor allem durch die Ansammlung von Zelltrümmern, die selber wieder Immunreaktionen auslösen. Die andauernde Präsenz von Schadstoffen im Gehirn (grüne Dreiecke) könnte auch eine permanente Stimulation einer Entzündung sein. Es existiert noch kein Konsens darüber, inwiefern eine Neuroinflammation für das Auslösen von neurodegenerativen Krankheiten verantwortlich ist. Einige Wissenschaftler sind der Meinung, dass eine Neuroinflammation die Ursache ist, andere wiederum sehen in ihr nur eine Konsequenz, z.B. als Reaktion auf den neuronalen Zelltod.

SCHLUSS

Abschließend lässt sich sagen, dass neue Studien auf einen Zusammenhang zwischen Umweltverschmutzung und neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen hindeuten. Jedoch wird die Untersuchung dieser sehr komplexen Problematik noch viel Arbeit benötigen. Zum einen, da epidemiologische Studien beträchtliche Schwierigkeiten mit sich bringen. Zum anderen hängt die Toxizität natürlich von der Art der Schadstoffe ab, sowie von der Konzentration der Schadstoffe und der Dauer der Exposition. Sie hängt aber auch von Interaktionen zwischen verschiedenen Schadstoffen ab, wobei es hier unzählig viele Kombinationen gibt. Schließlich sind die neurotoxischen Mechanismen der Schadstoffe sehr unterschiedlich und hängen von vielen Bedingungen ab.

Einige Gifte können direkte Wirkungen auf Neurone haben, so wie z.B. n-Hexan, das direkt die Integrität der neuronalen Struktur angreift.

Allerdings haben viele Schadstoffe wie Metalle und Dieselpartikel wahrscheinlich eher indirekte toxische Wirkungen. Es wurde gezeigt, dass diese Schadstoffe dazu in der Lage sind, das Immunsystem zu aktivieren und eine Entzündung auszulösen. Die Wege und Bedingungen einer solchen Aktivierung sind heutzutage oft noch undurchsichtig. Wenn die Aktivierung der Mikrogliazellen – ein gehirneigenes Immunsystem – chronisch wird, kann dies zu einer lange anhaltenden Neuroinflammation führen. Derartige Zusammenhänge stellen große Risikofaktoren für das Gehirn dar (neurodegenerative Krankheiten), da im erwachsenen Gehirn nur sehr eingeschränkt neue Nervenzellen nachgebildet werden können. Reparaturprozesse sind daher sehr viel komplizierter und weniger ausgeprägt, als in anderen Organen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine chronische Neuroinflammation ursächlich zur Parkinson-Krankheit beiträgt, aber vielleicht auch andere neurodegenerative Prozesse auslösen oder verschlimmern könnte. Diese Frage ist heute noch unbeantwortet.

Schadstoffe scheinen das Risiko verschiedener neurologischer Störungen wie Parkinson zu erhöhen. Die Anfälligkeit für diese Schadstoffe hängt aber von individuellen genetischen Vorbedingungen ab, so wie vom Alter und von verschiedenen Umweltbedingungen (Stress, Ernährung, Infektion, etc.). Wenn auch die epidemiologischen Daten ein wertvolles Mittel bleiben, um das potenzielle Risiko bestimmter Schadstoffe zu eruieren, so können sie jedoch nicht zusätzliche wissenschaftliche Ansätze ersetzen, die notwendig sind, um giftige Prozesse zu identifizieren. Trotz großem Aufwand und großer Kosten, könnte sich herausstellen, dass nicht nur akute, sondern auch chronische Auswirkungen der Umweltverschmutzung (lange Exposition gegenüber schwachen Dosen) in Zukunft mehr und mehr im Labor unter definierten Bedingungen untersucht werden müssen, um definitiv die Toxizität bestimmter Schadstoffe abschließend zu klären.

BIBLIOGRAFIE

Die nachfolgend genannten Artikel sind keinesfalls erschöpfend aller in dieser Broschüre verwendeten Arbeiten. Sie dienen lediglich als Referenz für einige der wichtigsten Artikel der Autoren, die teilweise in dieser Broschüre genannt wurden. Besagte Forschungsarbeiten wurden auf Englisch veröffentlicht.

- Block, M. L. and L. Calderon-Garciduenas (2009). «Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease.» Trends Neurosci 32(9): 506-516.
- Jung, C. R., et al. (2015). «Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan.» J Alzheimers Dis 44(2): 573-584.
- Rull, R. P. and B. Ritz (2003). «Historical pesticide exposure in California using pesticide use reports and land-use surveys: an assessment of misclassification error and bias.» Environ Health Perspect 111(13): 1582-1589.
- Spencer, P. S., et al. (2010). «Neurotoxic cycad components and Western Pacific ALS/PDC.» Ann Neurol 68(6): 975-976; author reply 976.
- Anenberg, S. C., et al. (2017). «Impacts and mitigation of excess diesel-related NOx emissions in 11 major vehicle markets.» Nature 545(7655): 467-471.
- Di, Q., et al. (2017). «Air Pollution and Mortality in the Medicare Population.» New England Journal of Medicine 376(26): 2513-2522.

neurex
neuroscience upper-rhine network

NEUREX BROSCHÜRE

„NEUROWISSENSCHAFTEN
& ÖFFENTLICHKEIT“ N°1

UMWELTVERSCHMUTZUNG

& HIRNERKRANKUNGEN:

AKTUELLE ERKENNTNISSE

AUTOR

DR. PASCALE PIGUET

NEUREX

BIRMANNSGASSE 8
UNIVERSITÄT BASEL
CH-4055 BASEL - SCHWEIZ
Pascale.piguet@unibas.ch

ÜBERARBEITUNG DER DEUTSCHEN AUSGABE

PROF. DR. JOSEF BISCHOFBERGER
UNIVERSITÄT BASEL - SCHWEIZ

VERÖFFENTLICHT VON NEUREX
PARC D'INNOVATION
BLD GONTHIER D'ANDERNACH
F-67400 ILLKIRCH - FRANKREICH

HERAUSGEBER

DR. PAUL PÉVET

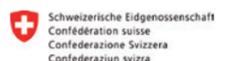
DANKSAGUNGEN

Wir bedanken uns bei unseren Partnern: Program Interreg V Upper Rhine «Transcending borders with every project», Neurex, CNRS, INSERM, Université de Strasbourg, Région Grand Est, Département du Bas-Rhin, Département du Haut-Rhin, Eurométropole Strasbourg, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Bernstein Center Freiburg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Freiburg, Neurozentrum Freiburg, Universität Freiburg, Universität Basel, Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Kanton Basel-Stadt, Kanton Basel-Landschaft, Confédération suisse.

Der Autor bedankt sich bei:
Domitille Boudard, Stéphanie Klipfel
& Laurent Nexon
für das ausführliche Lektorat dieses Dokuments

Gestaltung: Martine Landat

NeuroCampus



NEURO-
WISSENSCHAFTEN
& ÖFFENTLICHKEIT

WWW.NEUREX.ORG



neurex
neuroscience · upper-rhine · network

