

# Forschungsbericht FZKA-BWPLUS

## Polychlorierte Biphenyle (PCB) und geschlechtsgebundene kognitive Funktionen bei Kindern im Einschulalter: Zusammenhänge mit peri- und postnataler PCB-Belastung

Gerhard Winneke  
&  
Jens Walkowiak

Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Abt. Neuro- u. Verhaltenstoxikologie  
Leiter: Prof. Dr. Gerhard Winneke

Förderkennzeichen BWB 99010

Die Arbeiten des Programms Lebensgrundlage Umwelt und ihre Sicherung werden mit  
Mitteln des Landes Baden-Württemberg gefördert

Dezember 2002

<b>INHALT</b>	<b>Seite</b>
Motivation und Rationale	3
Aufgabenstellung	3
Planung und Ablauf des Vorhabens	4
Gesamtplanung	4
Düsseldorfer Studienelement	6
Leipziger Studienelement	6
Wissenschaftlicher Stand an den angeknüpft wurde	6
Fragestellung	10
Zusammenarbeit mit anderen Stellen	12
Beitrag der Ergebnisse zu den Zielen des Forschungsprogramms	13
Ergebnisse	13
1. Beschreibung	13
2. Hypothesenprüfung	15
2.1 Persistenzhypothese (Düsseldorf)	15
2.2 Persistenzhypothese (Leipzig)	17
2.3 PCB-korrelierte geschlechtsspezifische Unterschiede	18
2.4 Ergebnisdiskussion	20
Voraussichtlicher Nutzen der Ergebnisse	22
Zwischenzeitlich bekannt gewordene Fortschritte anderer Gruppen	22
Literatur	23

## Motivation und Rationale

Polychlorierte Biphenyle (PCB) sind persistente organische Verbindungen, die bis Ende der 70er Jahre in großem Umfange in geschlossenen und offenen Systemen Verwendung fanden, im Laufe der 70-80er Jahre jedoch schrittweise mit einem Produktions- und weitgehenden Verwendungsverbot belegt wurden. Sie sind aufgrund ihrer Biopersistenz heute noch in praktisch allen Umweltmedien nachweisbar, auch, wenngleich in stetig abnehmenden Konzentrationen, in Körperflüssigkeiten (Blut, Muttermilch). Von besonderer umweltmedizinischer Relevanz sind PCB-Belastungen in Muttermilch, da der Säugling, relativ zum Erwachsenen und auf Körpergewicht bezogen, eine um ca. 2 bis 3 Größenordnungen höhere PCB-Aufnahme aufweist. Von aktuellem öffentlichen Interesse sind inhalative PCB-Belastungen aus Raumluft in öffentlichen Gebäuden (z.B. Schulen, Krankenhäusern), die von PCB-haltigen Dichtungsmassen/Farbanstrichen herrühren. Das umweltmedizinische Risiko derartiger Innenraumbelastungen wird kontrovers diskutiert.

Wirkungsseitig ist in Tierversuchen ein breites Spektrum beschrieben, wobei Wirkungen auf das Immunsystem und die Leber, Wirkungen auf Hormonsysteme, Kanzerogenität sowie Reproduktions- und Neurotoxizität nachgewiesen wurden (UBA, 1998). Aus humanepidemiologischen Untersuchungen liegen Befunde zur entwicklungsbezogenen Neurotoxizität der PCB vor. Hierbei handelt es sich in erster Linie um zwei US-amerikanische Studien an Kinderkohorten vom Lake Michigan einerseits und aus North Carolina andererseits, sowie um neuere Untersuchungen aus den Niederlanden. Die Befundlage ist in wichtigen Einzelheiten uneinheitlich. Während in North Carolina PCB-assoziierte neuromotorische Defizite nur in den ersten zwei Lebensjahren nachweisbar waren, zeigten die Kinder der Michigan-Kohorte vorwiegend Defizite der kognitiven Entwicklung, die im Alter von 7 Monaten, 4 Jahren bis hin zum 11. Lebensjahr beschrieben wurden. In den holländischen Untersuchungen aus Rotterdam und Groningen ließen sich subtile PCB-korrelierte entwicklungsneurologische Defizite bis zum Alter von 18 Monaten sowie negative Zusammenhänge zwischen PCB-Belastung und mentaler Entwicklung im Alter von 42 Monaten nachweisen (Patandin et al., 1999). Wir selbst konnten ebenfalls PCB-assoziierte

Entwicklungsrückstände der mentalen Entwicklung bis zum Alter von 42 Monaten in unserer Düsseldorfer Kohorte beobachten (Walkowiak et al., 2001).

Über die solchen Entwicklungsdefiziten zugrunde liegenden Mechanismen herrscht weitgehend Unklarheit. Sicher ist jedoch, dass PCB zu der Gruppe von Umweltkontaminanten gehören, denen aufgrund vorwiegend experimenteller Erfahrungen endokrine Wirkungen zugeschrieben werden können. Insbesondere sind Wirkungen auf Schilddrüsen- und auf Sexualhormone beschrieben worden (Brouwer et al., 1999; Damstra et al., 2002). Es ist derzeit unklar, ob derartige endokrine Effekte Grundlage der oben skizzierten entwicklungsneurologischen Defizite sein können (Winneke et al., 2002).

## Aufgabenstellung

Neben den Unsicherheiten in bezug auf die Bedeutung endokriner Wirkungen als einer möglichen Grundlage entwicklungsneurologischer PCB-Wirkungen bestehen auch Widersprüche hinsichtlich der Persistenz derartiger Entwicklungsdefizite. Während z.B. in der Michigan-Studie PCB-korrelierte kognitive Defizite über das vierte Lebensjahr hinaus bis in das elfte Lebensjahr beschrieben wurden (Jacobson and Jacobson, 1997), konnten in der holländischen Kohorte bei mindestens vergleichbar hoher PCB-Belastung (Longenecker et al., 2002) im Schulalter für die Gesamtgruppe keine PCB-assoziierten Beeinträchtigungen mehr nachgewiesen werden (Vreugdenhill et al., 2002). Aus den geschilderten Diskrepanzen und klärungsbedürftige Unsicherheiten ergeben sich für unsere Untersuchung folgende Fragestellungen:

1. Ergeben sich aus der Messung sexuell dimorpher kognitiver Funktionen bei Kindern im Einschulalter Hinweise auf PCB-assoziierte Veränderungen geschlechtsgebundener kognitiver Leistungen?
2. Persistieren PCB-korrelierte entwicklungspsychologische Defizite über das Alter von 3 ½ Jahren hinaus bis zum Einschulalter?

### **Planung und Ablauf des Vorhabens**

Eine wichtige Grundlage dieses Vorhabens ist eine Geburtskohorte von ursprünglich 171 Kindern, die zwischen 1993 und 1995 in Zusammenarbeit mit den geburtshilflichen Abteilungen dreier Düsseldorfer Kliniken rekrutiert worden waren. Die PCB-Belastung dieser Kinder war aus Nabelschnurblutproben, Muttermilchproben und Seren bestimmt worden, die im Alter von 42 Monaten für einen Teil der Kohorte gewonnen werden konnten. Bestimmt wurden die drei Marker- kongenere 138, 153 und 180, nach den an anderer Stelle beschriebenen Methoden (Walkowiak et al., 2001). Die hieran beteiligten analytischen Labors waren für die Blutbestimmungen die Abteilung für Analytische Chemie des Medizinischen Instituts für Umwelthygiene in Düsseldorf (Leiter: Prof. Dunemann), sowie für die PCB-Bestimmung aus Muttermilchproben die Abteilung für Umwelttoxikologie der Landesanstalt für Natur und Umwelt des Landes Schleswig Holstein (Leiter: Dr. Heinzow). Für die Nachuntersuchungen im Alter von 6 Jahren standen prinzipiell nur noch die ca. 100 Kinder zur Verfügung, die zuletzt im Alter von 3 ½ Jahren untersucht worden waren.

Zum Zwecke der Stichprobenerweiterung wurde die Möglichkeit genutzt, eine an der Universitätskinderklinik Leipzig (Dr. Borte) in Zusammenarbeit mit dem Umweltforschungszentrum Halle/Leipzig (Prof. Herbarth) im Rahmen der LARS-Studie etablierte Kohorte zu nutzen, die allerdings im Vergleich zur Düsseldorfer Kohorte ca. 12 Monate jünger war, und über die darüber hinaus weder entwicklungspsychologische Vorinformationen noch umfassende Daten zum sozioökonomischen Umfeld vorlagen. Aus dieser Kohorte lagen partiell Nabelschnurseren sowie Milchproben (Kolostrumproben) vor, die zur PCB-Bestimmung genutzt werden konnten.

Die räumliche Trennung beider Kohorten machte es erforderlich, aus logistischen Gründen einige Durchführungskonzessionen zu machen, auf die im folgenden verwiesen wird. Dabei wird das Vorgehen in Düsseldorf und das in Leipzig wegen örtlicher Besonderheiten getrennt dargestellt.

### **Gesamtplanung**

In vorangehenden Planungsgesprächen mit Prof. Steingrüber vom Institut für Medizinische Psychologie der HHU Düsseldorf wurden unter Beachtung der Fragestellung zunächst die Zielgrößen unter den Kategorien allgemeiner kognitiver Status, geschlechtsgebundene Leistungen, sowie Sprachfunktionen festgelegt. Diese Zielgrößen sind in Tabelle I aufgeführt.

Der K-ABC (Kaufman Assessment Battery for Children; Kaufman & Kaufman, 1983; Melchers & Preuß, 1994) ist ein Intelligenztest für das Alter 2;6 bis 12;5 Jahre, der stärker als andere Tests den Prozeß der Lösungsfindung akzentuiert und weniger den Aufgabeninhalt. Von uns genutzt wurden die „Skala einzelheitlichen Denkens (SED)“, die „Skala ganzheitlichen Denkens (SGD)“ und deren Zusammenfassung, die „Skala intellektueller Fähigkeiten (SIF)“. Er ist auf einem Mittelwert von 100 und eine Standardabweichung von 10 normiert. Konzeptuell ist der SIF einem IQ vergleichbar. Geschlechtsunterschiede werden nicht erwartet. Dieser Test dient ausschließlich der Prüfung der Persistenzhypothese.

**Tabelle I: Neuropsychologische Zielgrößen der Untersuchung**

Test	Funktion
K-ABC	Intelligenz
Zahlensymboltest (ZS) des HAWIK <sup>1)</sup>	Wahrnehmungsgeschwindigkeit
Handdominanztest = HDT	Händigkeit
Wortfindung aus HSET <sup>2)</sup>	Wortflüssigkeit
Position im Raum aus DTVP-2 (A) <sup>3)</sup>	räumliches Denken
Räumliche Beziehung aus DTVP-2 (B) <sup>3)</sup>	räumliches Denken
Achenbach CBCL <sup>4)</sup>	Verhaltensbeschreibung
1) Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder; (2) Heidelberger Sprachentwicklungstest 3) Developmental Test of Visual Perception; 4) Child Behavior Checklist (nur in Düsseldorf verwendet)	

Der Zahlensymboltest (ZS) ist ein Subtests aus dem „Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder (HAWIK) und verlangt das rasche und korrekte Zuordnen von Zeichen zu Symbolen. Er mißt primär die Wahrnehmungsgeschwindigkeit und Mädchen sollten hier besser abschneiden als Jungen (Collaer & Hines, 1995).

Der Hand-Dominanztest (HDT; Steingrüber, 1976) ist ein Papier-Bleistifttest, mit dem über die Rechts/Links-Dichotomie hinausgehend die Ausprägung der Händigkeit gemessen wird. In unserem Falle wurde nur eine der drei visuomotorischen Aufgaben (Spuren nachzeichnen) vorgegeben. Der HDT ist für das Alter 6 bis 10 Jahre normiert. Jungen sollten einen höheren Grad an Linkshändigkeit aufweisen (Collaer & Hines, 1995).

Der Subtest „Wortfindung“ entstammt dem „Heidelberger Sprachentwicklungstest (HSET; Grimm & Schöler, 1991)“ und mißt Wortflüssigkeit. Der HSET ist für die Altersgruppe 3 bis 9 Jahre einsetzbar und Normwerte sind vorhanden. Hinsichtlich der Wortflüssigkeit sollten Mädchen besser abschneiden als Jungen.

Die Untertests „Position im Raum (A)“ und „Räumliche Beziehungen (B)“ entstammen beide dem „Developmental Test of Visual Perception (DTVP-2; Hammill et al., 1993). Es werden die Lösung räumlich strukturierter Aufgaben in 2-dimensionalen Achsen verlangt (z.B. Bildung komplexer Figuren mit Dreiecken). Der DTVP ist für die Altersspanne 4 bis 10 Jahre geeignet. Normen liegen für Deutschland nicht vor. Jungen sollten hier besser abschneiden als Mädchen, wenngleich markante Geschlechtsunterschiede vorrangig für mentale Rotationen dreidimensionaler Objekte gefunden wurden (Collaer & Hines, 1995).

Die Child Behavior Checklist (CBCL) nach Achenbach et al. (1987) ist ein Instrument zur Beurteilung kindlichen Verhaltens durch die Mutter. Sie gliedert sich in acht Syndromskalen, die aufgrund von Faktorenanalysen zu folgenden drei Gruppen zusammen gefasst werden: (1) Internalisierende Störungen (sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, Angst/Depressivität), (2) Externalisierende Störungen (delinquentes und aggressives Verhalten), (3) Aufmerksamkeitsstörungen (motorische Unruhe, Impulsivität, Konzentrationsstörungen). Im Hinblick auf Geschlechtsunterschiede erwartet man für Mädchen höhere Werte zu (1) und niedrigere Werte zu (2).

Die logopädische Basisprüfung zur Erfassung klinisch auffälliger Sprachstörungen und die Verhaltensbeschreibungen durch die Mütter mit der „Achenbach Child Behavior Checklist = CBCL“ wurden nur in der Düsseldorfer Kohorte durchgeführt.

Neben den oben genannten Zielgrößen wurde aufgrund der im Rahmen der bisherigen Studien gemachten Erfahrungen festgelegt, dass in beiden Untersuchungsteilen erneut die Qualität des häuslichen Umfeldes mit der HOME-Skala erfasst werden sollte. Darüber hinaus, soweit nicht schon vorhanden (Düsseldorf), auch die verbale Intelligenz der jeweiligen Mütter mit dem Wortschatztest des HAWIE.

### **Düsseldorfer Studienelement**

Für die Untersuchungen an Kindern der Düsseldorfer Kohorte standen insgesamt drei Untersucher zur Verfügung: Eine Diplompsychologin (K. Sucker) für die Erfassung des häuslichen Umfeldes, ein Diplompsychologe (J. Walkowiak) für die Durchführung des Kaufman-Tests und des Zahlen-Symbol-Tests aus dem HAWIK (Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder), sowie eine Logopädin (Frau Meiners) für die logopädischen Basisuntersuchungen sowie die weiteren Tests zur Erfassung geschlechtsgebundener Leistungen.

Die Erprobung dieser Testbatterie in der gegebenen personellen Zuordnung erfolgte zwischen August und Oktober 1999 an Kindern der betreffenden Altersstufe, die z.T. in Kindergärten und z.T. aus dem Bekanntenkreis gewonnen wurden. Die eigentlichen Untersuchungen fanden unter Berücksichtigung des Geburtsdatums ( $\pm 6$  Wochen) zwischen Dezember 1999 und Juli 2001 statt. Dabei bildeten die beiden Diplompsychologen ein Untersuchungsteam, während die Logopädin ihre Untersuchungstermin separat organisierte.

### **Leipziger Studienelement**

Aus einer Grundgesamtheit von insgesamt 475 Kindern der LARS-Stichprobe, die zwischen dem 04. 12. 1994 bis 13. 03. 1996 geboren worden und zu anderen Zwecken rekrutiert worden waren, wurde unter Beachtung des Geburtsdatums, des Vorhandenseins von mindestens entweder einer Nabelschnur- oder einer Milchprobe bzw. von 4-Jahres-Serum, sowie unter Berücksichtigung relevanter Einschlusskriterien (Geburtsgewicht  $\geq 2500$  g, Apgarscore mindestens 8) insgesamt 132 Kinder vorausgewählt. Von diesen konnten zwischen Dezember 2000 und Dezember 2001 schließlich 93 Kinder entwicklungspsychologisch untersucht werden. Es sei schon hier darauf verwiesen, dass die Unvollständigkeit dieses Datensatzes, der zu Beginn der Untersuchungen nicht vorhersehbar war, zur Folge hatte, dass für die einzelnen Analysen dieser Untersuchung deutlich weniger als 93 Kinder zur Verfügung standen. Hierauf wird an den entsprechenden Abschnitten dieses Berichts noch zurück zu kommen sein.

Diesen Untersuchungen ging eine Einarbeitungsphase für den Hauptuntersucher (J. Birnstengel) mit Vergleichsuntersuchungen in Düsseldorf voraus. Die Zusatzuntersuchungen zur Erfassung der Qualität des häuslichen Umfeldes mit der HOME-Skala und des mütterlichen Verbal-IQ konnten erst verspätet zwischen Oktober 2001 und März 2002 durch eine entsprechend eingearbeitete Diplomandin (S. Prinzler) durchgeführt werden. Mit Ausnahme der logopädischen Basisuntersuchungen und der Datenerhebung mit der Achenbach CBCL war das Untersuchungsprogramm mit dem in Düsseldorf identisch.

### **Wissenschaftlicher Stand, an den angeknüpft wurde**

Polychlorierte Biphenyle (PCB) bilden eine Familie von maximal 209 Einzelsubstanzen, Kongenere genannt. Das PCB-Molekül besteht aus zwei miteinander verbundenen Benzolringen und die einzelnen Kongenere unterscheiden sich hinsichtlich Zahl und Ort der Chlorsubstitution voneinander. Technisch und in Umweltmedien liegen die PCB allerdings stets als komplexe Kongenergemische vor, was die Analytik und vor allem die toxikologische Bewertung erschwert.

Wegen ihrer Toxizität und ihrer Bioresistenz wurde die Produktion und Verwendung der PCB in den meisten Industrieländern Ende der 70er Jahre bis Mitte der 80er Jahre verboten, so dass ihre Konzentration in fast allen Umweltmedien, darunter nicht zuletzt auch in der Muttermilch stetig zurückgegangen ist (Schade und Heinzow, 1998). Trotzdem stellt sich die Frage nach der gesundheitlichen Bedeutung der auch heute noch ubiquitär in der Umwelt nachweisbaren PCB (siehe z.B. PCB-Expositionen aus Dichtungsmassen oder Farbanstrichen in Innenräumen) mit besonderer Dringlichkeit. Zur Beantwortung dieser Frage können umweltepidemiologische Untersuchungen beitragen, die weltweit heute in größerer Zahl vorliegen. Hierzu gehören neben zwei Massenvergiftungen in Japan im Jahre 1968 (Yusho) und in Taiwan im Jahre 1979 (Yusheng), bei denen zwischen ein und zweitausend Erwachsene unfreiwillig gegenüber hohen PCB-Konzentrationen (und anderen halogenierten Verbindungen) über vergiftetes Reisöl exponiert worden waren, mindestens 6 Kohortenstudien an Kindern. In diesen Studien wurden in relevanten Körperflüssigkeiten des Menschen gemessene PCB-Konzentrationen im Bereich der Hintergrundbelastung mit Entwicklungsparametern, hauptsächlich mit Parametern der neurologischen und der neuropsychologischen Entwicklung in Beziehung gesetzt (Schanz, 1996).

Bei diesen 6 Kohortenstudien handelte es sich um zwei frühe US-amerikanische Untersuchungen aus Michigan bzw. North Carolina, und eine noch nicht abgeschlossene neue Studie aus dem Staat New York (Oswego-Studie) und um drei Europäische Studien, nämlich die holländische Muttermilchstudie, eine Dänische Studie auf dem Faröer Inseln, und um unsere Düsseldorfer Studie, die mit den Kohorten aus Holland und den Faröer Inseln zusammen Teil einer im Europäischen Rahmen koordinierten multizentrischen Studie waren. Während in der Michigan-Studie gesunde Mutter-Kind-Paare aus Familien mit erhöhtem Fischverzehr aus dem Lake Michigan, und in der Oswego-Studie entsprechend aus den großen Seen rekrutiert wurden, handelte es sich bei den übrigen Untersuchungen um Studien der unspezifisch über die Nahrung exponierten Allgemeinbevölkerung. All diese Studien sind durch PCB-Belastungen im Hintergrundbereich charakterisiert. Sie sind in Tabelle 1 skizziert und werden im folgenden ausführlicher beschrieben.

Im Rahmen der Michigan-Studie (Jacobson et al., 1990) wurden aus über 8000 Müttern, die ein gesundes Kind zur Welt gebracht hatten, 313 für die Studie ausgewählt, die unterschiedlichen Fischverzehr in den letzten 6 Jahren angegeben hatten. Darüber hinaus wurden Kontrollmütter rekrutiert, die angaben, niemals Fisch aus dem Lake Michigan gegessen zu haben. PCB wurden im mütterlichen Serum und im Nabelschnurserum, sowie in der Milch stillender Mütter bestimmt; die Muttermilchproben wurden 6 Tage bis 4 ½ Monate nach der Geburt gewonnen. Aufgrund des damaligen Standes der Analytik gelang der PCB-Nachweis nur in 30 % der Nabelschnurproben. Neurologisch-neuropsychologische Untersuchungen fanden zum Zeitpunkt der Geburt, im Alter von 5 und 7 Monaten, sowie mit 4 und 11 Jahren statt. Die Hauptergebnisse dieser Langzeitstudie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Das visuelle Gedächtnis (Visual recognition memory = VRM) zeigte im Alter von 7 Monaten negative Zusammenhänge mit dem PCB-Gehalt im Nabelschnurserum, aber nicht mit dem PCB-Gehalt in der Muttermilch. VRM gilt als ein Maß der frühen kindlichen Intelligenz (Fagan und Dettermann, 1992).
2. Im Alter von 4 Jahren ergaben sich negative Zusammenhänge zwischen dem PCB-Gehalt im Nabelschnurserum und verschiedenen Gedächtnismaßen;
3. Bei den 11-Jährigen zeigten sich negative Zusammenhänge zwischen den Intelligenzmaßen und einem Expositionsindex, der PCB-Gehalte im mütterlichen Serum im Nabelschnurserum und in der Milch umfasste.

Zu prinzipiell ähnlichen Ergebnissen kommt anscheinend die zur Zeit noch laufende Oswego-Studie, aus der bislang nur Ergebnisse von Kindern bis zum Alter von 12 Monaten veröffentlicht worden sind (Stewart et al., 2000; Darwill et al., 2000). Auch in dieser Studie wurden die Versuchsgruppen primär unter dem Aspekt des Verzehrs von Fischen aus den großen amerikanischen Seen ausgewählt, und PCB-Gehalte im Nabelschnurserum und in der Muttermilch gemessen. Im Alter von 6 und 12 Monaten zeigten sich negative Zusammenhänge zwischen dem PCB-Gehalt im Nabelschnurblut und der über das VRM-Maß erfassten frühen Intelligenzentwicklung.

Im Rahmen der in North-Carolina durchgeführten Studie (Rogan et al., 1986; Gladen et al., 1988) wurden 880 gesunde Mutter-Kind-Paare aus der Allgemeinbevölkerung untersucht, wobei mehr als 700 noch für Folgeuntersuchungen bis zum Alter von 5 Jahren verfügbar blieben. Da PCB-Gehalte im Nabelschnurserum nicht nachweisbar waren, wurden sie in der Milch stillender Mütter kurz nach der Geburt, sowie später bis zum Alter von 12 Monaten gemessen. Die neurologisch-neuropsychologische Entwicklung der Kinder wurde in regelmäßigen Abständen von 6 bis 12 Monaten nach der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren erfasst. Schwache Reflexe (Hyporeflexie), schlaffe Muskelspannung (Hypotonizität) und eine verzögerte motorische Entwicklung zeigten negative Zusammenhänge mit dem PCB-Gehalt in frühen Muttermilchproben, jedoch waren diese Zusammenhänge nur bis zum Alter von 24 Monaten erkennbar. Die mit den Bayley-Skalen erfasste mentale und motorische Entwicklung war auf keiner Altersstufe negativ mit dem PCB-Gehalt in der Muttermilch assoziiert.

In der holländischen Muttermilch-Studie wurden in den Städten Groningen und Rotterdam jeweils 200 gesunde Mutter-Kind-Paare rekrutiert. Die Hälfte davon waren gestillte Säuglinge, die andere Hälfte Flaschenkinder. Vier PCB-Kongenere wurden im mütterlichen Serum und im Nabelschnurserum, und zusätzliche Kongenere sowie eine Reihe von Dioxinen in frühen Muttermilchproben bestimmt. Im Alter von 3, 7 und 18 Monaten wurde der neurologische Status nach Prechtl/Touwen sowie die motorische und mentale Entwicklung erfasst. Die wesentlichen Ergebnisse zeigen folgendes Bild (Huisman et al., 1995; Koopman-Esseboom et al., 1994):

1. Der neurologische Status zeigt negative Zusammenhänge mit PCB-Gehalten im mütterlichen Plasma, aber nicht mit Dioxin in der Milch im Alter von 2 Wochen und 7 Monaten
2. Die motorische Entwicklung war relativ zu den PCB-Gehalten im mütterlichen Plasma im Alter von 3 und 7 Monaten verzögert
3. Mit 18 Monaten zeigten sich negative Zusammenhänge zwischen dem neurologischen Status sowie der Bewegungsflüssigkeit und PCB-Gehalten im Nabelschnurplasma
4. Keine Zusammenhänge ergaben sich zwischen den Ergebnissen im Fagan-Test (VRM) und der neonatalen PCB-Belastung im Alter von 3 und 7 Monaten.

Im Rahmen der europäischen PCB-Studie wurden zusätzlich zu den genannten holländischen Kohorten zwei weitere Kohorten mit jeweils 170 gesunden Mutter-Kind-Paaren gebildet und zwar eine dänische Kohorte von den Faröer Inseln (Steuerwald et al., 2000) und eine deutsche Kohorte aus Düsseldorf (Winneke et al., 1998, Walkowiak et al., 2001). Neben entwicklungsneurologischen Untersuchungen im Alter von zwei Wochen und 42 Monaten wurden die Kinder dieser beiden neugebildeten Kohorten im Alter von 7 Monaten hinsichtlich des visuellen Gedächtnisses (VRM), sowie im Alter von 7, 18 und 30 Monaten hinsichtlich der mentalen/motorischen Entwicklung mit den Bayley-Skalen, sowie mit 22 Monaten hinsichtlich der frühen Intelligenzentwicklung (Kaufman-Skalen) untersucht.

**Tabelle II: Übersicht über neuroepidemiologische Studien zur Wirkung von PCB auf die neuropsychologische Entwicklung von Kindern**

Studiengebiet	Zeitraum der Kohortenrekrutierung	Quelle der PCB-Exposition	Eirkungsrelevante PCB-Matrix	Neurologisch-/Neuropsychologische Hauptwirkungen	Wirkungspersistenz	Wirkungsrelevante Expositionsphase	Referenzen
North Carolina	1978 - 1982	Nahrung (unspezifisch)	Muttermilch	Hypotonie Hyporeflexie	Bis 24 Monate	Pränatal	Rogan et al.(1986) Gladen et al (1988)
Michigan	1980 - 1981	Fischverzehr aus Lake Michigan	Nabelschnurblut Expositionsindex (Blut,Milch)	7 Mo: VRM 4 Jahre: Gedächtnis 11 Jahre: Intelligenz	Bis 11 Jahre	Pränatal	Jacobson et al. (1985) Jacobson et al. (1990) Jacobson & Jacobson (1996)
New York	1991 - 1994	Fischverzehr aus den Great Lakes	Nabelschnurblut	Geburt: abnorme Reflexe 6 Monate: VRM 12 Monate: VRM	Bislang nur bis 12 Monate untersucht	Pränatal	Stewart et al. (2000) Darvill et al. (2000)
Faröer Inseln	1994 - 1995	Überwiegend marine Nahrung (Pilotwale)	Nabelschnurblut Schwangerenblut	Keine Effekte	entfällt	entfällt	Steuerwald et al. (2000)
Groningen/Rotterdam (Holland)	1990 - 1992	Nahrung (unspezifisch)	Schwangerenblut Muttermilch	7/18 Monate: Subtile Neurologische Defizite 42 Monate: Kognitive Defizite	Bis 42 Monate nachgewiesen	Pränatal	Huisman et al. (1995) Koopman-Esseboom et al. (1996) Patandin et al. (1999)
Düsseldorf	1993 - 1995	Nahrung (unspezifisch)	Muttermilch Blut im Alter von 42 Monaten	7 – 30 Monate: Verzögerte motorische/mentale Entwicklung 42 Monate: Reduzierte Intelligenz (K-ABC)	Bislang bis 42 Monate untersucht	Pränatal Postnatal	Winneke et al. (1998) Walkowiak et al. (2001)

Abkürzungen: VRM = Visual Recognition Memory; K-ABC = Kaufman Achievement Battery

Im Rahmen dieser europäischen Studie wurden die zwei bereits vorhandenen holländischen Kohorten im Alter von 42 Monaten sowohl entwicklungsneurologisch, als auch bezüglich ihrer Sprachentwicklung und der Intelligenz nachuntersucht. Der gemeinsame Nenner für die neonatale Exposition waren PCB-Gehalte im Nabelschnur- und im mütterlichen Plasma sowie in frühen Muttermilchproben, die im Alter von durchschnittlich zwei Wochen gewonnen worden waren. In den holländischen Kohorten ergeben sich negative Zusammenhänge zwischen der kognitiven Entwicklung und, wenngleich weniger ausgeprägt, in der Sprachentwicklung und den PCB-Gehalten im mütterlichen Plasma im Alter von 42 Monaten (Patandin et al., 1999). Demgegenüber zeigten sich bei den Kindern von den Faröer Inseln keinerlei Zusammenhänge zwischen PCB-Gehalten und neurologisch-neuropsychologischen Entwicklungsmaßen (Steuerwald et al., 2000). Auf die Ergebnisse der Düsseldorfer Studie, die wesentliche Grundlage der hier berichteten Untersuchungen darstellt, wird weiter unten noch genauer eingegangen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die postnatale motorische oder neurologische Entwicklung, vereinzelt aber auch die kognitive Entwicklung, negative Zusammenhänge mit der neonatalen PCB-Exposition zeigt, dass aber die wirksame PCB-Matrix (mütterliches Plasma, Nabelschnurplasma oder frühe Muttermilch) sich in den einzelnen Studien unterschiedlich darstellt. Auch liegen zur Frage der Effektpersistenz uneinheitliche Ergebnisse vor. So etwa werden aus der Michigan-Studie negative Zusammenhänge mit der neonatalen PCB-Belastung bis zum Alter von 11 Jahren berichtet (Jacobson & Jacobson, 1996), während in der North Carolina-Studie keine über 24 Monate hinaus reichenden negativen PCB-Effekte beschrieben wurden (Gladen et al., 1988).

Die Ergebnisse der Düsseldorfer Untersuchungen, die im folgenden genauer dargestellt werden, ordnen sich insgesamt befriedigend gut in das bisher skizzierte Gesamtbild ein, zeigen jedoch auch Besonderheiten, auf die im folgenden kurz eingegangen wird. Dies vor allem im Hinblick auf die hier thematisierten Fragen.

## FRAGESTELLUNG

### ***Frage I: Entwicklungspsychologische PCB-Wirkungen und ihre Persistenz***

Wie oben dargestellt, ist die Frage nach der Persistenz PCB-bedingter Entwicklungsdefizite über das Kleinkindalter hinaus noch nicht sicher beantwortet. Die Düsseldorfer Kohortenstudie bot die Möglichkeit, dieser Frage bis ins Schulalter hinein genauer nachzugehen. Einzelheiten der Studie sind an anderer Stelle beschrieben (Walkowiak et al., 2001). In aller Kürze: 171 gesunde Mutter-Kind-Paare wurden zwischen 1993 und 1995 rekrutiert; in 141 Fällen lagen PCB-Werte im Nabelschnurvollblut und in 126 Fällen in frühen Muttermilchproben vor. Diese Kinder wurden mit 7, 18, 30 und 42 Monaten entwicklungspsychologisch untersucht. Bis zum Alter von 30 Monaten wurden die international etablierten Bayley-Skalen (Bayley Scales of Infant Development = BSID) und im Alter von 42 Monaten die Kaufman-Skalen (Kaufman Assessment Battery for Children = K-ABC) eingesetzt. Im Einklang mit den zuvor genannten Studien im internationalen Schrifttum wurden die Zusammenhänge zwischen der neonatalen PCB-Belastung (Summe der Indikatorkongenerne 138, 153 und 180) und den neuropsychologischen Entwicklungsmaßen statistisch mit Hilfe multipler Regressionsanalysen überprüft.

Von Beginn der Rekrutierung bis zum Studienende im Alter von 3 ½ Jahren verkleinerte sich der Stichprobenumfang von zunächst 171 bis auf schließlich 116. Verantwortlich hierfür waren entweder abnehmendes Interesse der teilnehmenden Familien, Wegzug mit unbekanntem oder zu weit entferntem Wohnort. Trotz dieses Schrumpfungsprozesses veränderte sich die Kohortenstruktur nur unwesentlich. Allerdings zeigte sich ansatzweise, dass Familien, die bis zum Schluss an der Studie teilnahmen, einen höheren Bildungsgrad aufwiesen. Dies entspricht den Erfahrungen bei langdauernden prospektiven Studien.

**Tabelle III: Düsseldorf Kohorte: PCB-Konzentrationen in Körperflüssigkeiten**

<b>PCB-Konzentration</b>	<b>N *</b>	<b>5 %</b>	<b>25 %</b>	<b>Median</b>	<b>75 %</b>	<b>95 %</b>
<b>ΣPCB Nabelschnur</b> <sup>1)</sup> [ng/ml]	<b>141</b>	0.11	0.28	<b>0.39</b>	0.50	0.83
<b>ΣPCB Milch</b> [ng/g Fett]	<b>126</b>	173	294	<b>404</b>	535	679
<b>ΣPCB 42 Monate</b> <sup>2)</sup> [ng/ml]	<b>92</b>	0.23	0.49	<b>1.22</b>	1.87	3.35

<sup>1)</sup> Σ (138, 153, 180) im Vollblut; <sup>2)</sup> Σ (138, 153, 180) im Serum

*\*) unterschiedliche (N) durch teils unvollständige Angaben*

Die in der perinatalen Periode im Nabelschnurblut und in der Muttermilch gemessenen PCB-Konzentrationen sowie diejenigen, die im Alter von 42 Monaten gemessen worden waren, sind als Perzentilwerte in Tabelle III dargestellt. Diese Tabelle zeigt außerdem den Einfluss der Stilldauer. Erwartungsgemäß nehmen die PCB-Konzentrationen im Serum der 42 Monate alten Kinder mit der Stilldauer deutlich zu und erreichen schließlich Werte, die bei den 4 Monate und länger gestillten Kindern etwa 5 mal höher sind als bei den nicht gestillten Kindern.

Zum Zwecke der analytischen Prüfung des Zusammenhangs zwischen neonataler PCB-Belastung und Maßen der neuropsychologischen Entwicklung wurden Regressionsanalysen gerechnet, und dabei im Rahmen eines optimierten Modells folgende Störgrößen berücksichtigt: Schulabschluss der Eltern, Geschlecht, mütterliche Intelligenz, Körpermassenindex der Mutter, sowie Qualität des häuslichen Umfeldes (HOME-Skala). Letztere ist in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse. Es handelt sich um ein aus einem US-amerikanischen Modell übernommenes Instrument, das von Walkowiak (2000) an deutsche Verhältnisse adaptiert und für den deutschen Sprachraum validiert wurde. In halbquantitativer Form werden im Rahmen eines etwa einstündigen Gespräches mit der primären Bezugsperson (typischerweise die Mutter) im häuslichen Umfeld die für die mentale und motorische Entwicklung eines Kindes wichtigen Anregungsbedingungen in der Familie erfasst.

Es zeigten sich bei vier Untersuchungen im Alter von 7, 18, 30 (Bayley-Skalen) und 42 Monaten (Kaufman-Skalen) PCB-korrelierte Beeinträchtigung der mentalen und der motorischen Entwicklung in Bezug auf den PCB-Gehalt der Muttermilch, die ab dem 30. Lebensmonat statistisch gesichert waren. Zugleich nahm während des Untersuchungszeitraumes der positive Einfluß der Qualität des häuslichen Umfeldes auf die mentale/motorische Entwicklung zu und übertraf in seiner Ausprägung ab dem 30. Lebensmonat erwartungsgemäß die negativen Effekte der PCB-Belastung deutlich (Walkowiak et al., 2001).

Ausgangsbasis für die Prüfung der Persistenzhypothese waren die mit den Kaufman-Skalen (K-ABC) im Alter von 42 Monaten erzielten Ergebnisse mit deren Hilfe zu prüfen war, ob die dort beobachteten negativen PCB-Assoziationen anhand desselben Meßinstrumentes noch mit 72 Monaten (Einschulungsalter) Bestand haben würden oder nicht. Um die durch eine zu erwartende weitere Schrumpfung des Stichprobenumfangs befürchtete Powerminderung aufzufangen, war die Einbindung von Kindern einer Leipziger Kohorte eingeplant (s. oben), bei denen partiell ebenfalls neonatale PCB-Belastungen aus Muttermilch- oder Nabelschnurproben gemessen werden konnten.

## **Frage II: Endokrin vermittelte PCB-Wirkungen: Änderung geschlechtstypischer kognitiver Leistungen**

PCB gehören zu den Umweltstoffen mit endokrin störenden Wirkungen („endocrine disruptors“), wobei neben der Wirkung auf Schilddrüsenhormone zunehmend auch Wirkungen auf Sexualhormone thematisiert werden (Damstra et al., 2002). Vorliegende Daten stützen sich meist auf rezeptorvermittelte (anti) östrogene oder – weniger bedeutsam – (anti) androgene Effekte anhand von Rezeptorbindungsstudien in vitro. Zunehmend finden jedoch in diesem Zusammenhang auch enzymatische vermittelte Wirkungen auf Sexualsteroiden Interesse, wobei besonders (Umwelt)chemikalien als Aromatase-Hemmer untersucht werden. Aromatase CYP450 wandelt C19 -Androgene (Testosteron = T) in aromatische C18-Estrogene ( $17\beta$ -Estradiol = E) um, und zwar in der Peripherie ebenso wie im Gehirn. Für die Hirnentwicklung (zumindest von Nagern) ist dies insofern von erheblicher Bedeutung, als diese Konversion die „männliche“ Richtung der Hirnentwicklung determiniert. Eine Hemmung der Aromataseaktivität (AA) bei genetisch männlichen Nagern bewirkt somit eine Entwicklungsänderung sexuell dimorpher Hirnregionen in weiblicher Richtung mit entsprechenden, irreversiblen Verhaltensänderungen.

So etwa konnte gezeigt werden, daß pränatal appliziertes Nikotin bei männlichen, nicht jedoch weiblichen Feten die AA hemmt, den perinatalen T-peak stark abschwächt und postnatal feminisiertes Verhalten (gesteigerte Süßpräferenz) induziert (Lichtensteiger & Schlumpf, 1985; von Ziegler et al., 1991). Entsprechende Befunde konnten in unserem Labor für PCB bei Ratten erhoben werden (Hany et al., 1999). Dabei erwies sich ein dem Kongenerenspektrum von Humanmilch nachgestelltes PCB-Gemisch als wirksamer als ein technisches Arochlorgemisch. Die männlichen Nachkommen der mit dem „umweltrelevanten“ PCB-Gemisch im Gestationszeitraum behandelten Muttertiere zeigten in der präoptischen Region AA-Hemmung und postnatal im Alter von 180 Tagen eine den weiblichen Nachkommen vergleichbar gesteigerte Süßpräferenz.

Diese Befunde sind Ausgangspunkt unserer Fragestellung. Auch wenn die Verhältnisse beim Menschen weniger gut gesichert und Interaktionen mit sozialen Faktoren im weitesten Sinne von großer Bedeutung sind, so ist doch bekannt, daß sich Jungen und Mädchen auch in einigen kognitiven Leistungen zuverlässig voneinander unterscheiden, und daß als biologische Grundlage hierfür der Einfluß von Sexualhormonen in den frühen Stadien der Hirnreifung in Frage kommt (Collaer & Hines, 1995). In diesem Sinne prüfen wir orientierend die Arbeitshypothese, daß sich Geschlechtsunterschiede kognitiver Leistungen bei erhöhten perinatalen PCB-Belastungen relativ zu niedrigen Werten in dem Sinne verändern, daß die Leistungen von Jungen denen der Mädchen ähnlicher werden, während für Mädchen eine entsprechend gezielte Richtung aus unseren Ergebnissen nicht ableitbar ist.

### **Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

Die PCB-Bestimmungen in den Muttermilchproben wurden im Labor für Umwelttoxikologie (Leiter: Dr. Birger Heinzow) der Landesanstalt für Natur und Umwelt Schleswig-Holstein in Flintbeck (jetzt: Abt. für Umweltgesundheit und Toxikologie der Landesanstalt für Gesundheit und Arbeitssicherheit Schleswig-Holstein) durchgeführt. Die Rekrutierung und Charakterisierung der Kinder der Leipziger Kohorte erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung Immunologie (Leiter: Dr. Michael Borte) der Universitätskinderklinik Leipzig und der Sektion Expositionsforschung und Epidemiologie (Prof. Olf Herbarth) des UFZ Halle/Leipzig, wobei letztere vor allem Zusatzinformationen zur besseren Charakterisierung der Kinder und ihrer Familien beisteuerten. Die Festlegung der Testbatterie im Hinblick auf die Erfassung geschlechtsgebundener Leistungen erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Psychologie der HHU (Prof. Dr. Hans-J. Steingrüber).

### **Beitrag der Ergebnisse zu den Zielen der Förderprogramms**

Die Förderung dieses Vorhabens erfolgte im Rahmen des Baden-Württemberg Programms „Lebensgrundlage Umwelt und ihre Sicherung (BWPLUS)“, und hier insbesondere im Teilbereich „Gesundheitliche Beeinträchtigungen durch anthropogene Umweltbelastungen“. Unsere Ergebnisse (s. unten) zeigen, dass PCB-induzierte kognitive Entwicklungsstörungen, die bis zum Alter von 42 Monaten signifikant erkennbar sind, nicht bis in das Einschulalter hinein persistieren. Unabhängig davon, ob es sich hier um echte Effektrückbildung oder um Effektkompensation handelt – einiges spricht für letzteres (s. unter Ergebnisdiskussion) -, ist dies ein unter public health-Aspekten bedeutsamer Befund, da hierdurch begründeten Sorgen stillender Mütter rational begegnet werden kann, und Stillempfehlungen entsprechend gestaltet werden können.

Unsere Untersuchungen haben keinen Beleg dafür gefunden, dass PCBs als eine hormonell wirksame Stoffgruppe in der Umwelt, im Bereich aktueller Expositionen Veränderungen geschlechtsspezifischer kognitiver Leistungen induzieren können. Möglicherweise waren jedoch die von uns untersuchten Kinder noch nicht alt genug, um diese Frage mit Aussicht auf Erfolg untersuchen zu können. Die Problematik verdient aus unserer Sicht jedoch weitere Aufmerksamkeit.

### **Ergebnisse**

#### **1) Beschreibung**

Der Umfang der in beiden Städten untersuchten Kohorten ist für verschiedene Randbedingungen in Tabelle IV zusammengefasst. Obwohl die Zahl der insgesamt untersuchten Kinder sich in beiden Orten nicht wesentlich unterscheidet (109 gg 93), ist dennoch die Zahl auswertungsrelevanter Kinder in Leipzig relativ zu Düsseldorf z.T. deutlich reduziert. Insbesondere fehlen in der Leipziger Kohorte in größerem Umfang PCB-Werte sowie Angaben zur Schulbildung der Eltern.

Vergleicht man die Medianwerte der PCB-Konzentrationen ( $\Sigma$  138, 153, 180) in den jeweiligen Körperflüssigkeiten der Leipziger Kinder (Tab. V) mit denen der Düsseldorfer

**Tabelle IV:** *Stichprobenumfänge und verschiedene Schnittmengen der Kohorten aus Düsseldorf und Leipzig*

Stichprobenumfang	Düsseldorf	Leipzig
N (PCB-Werte aus Muttermilch)	126	104
N (PCB-Werte aus Nabelschnurproben)	141	92
N (PCB-Werte aus 42/48-Monatsseren)	92	63
N (psychologisch untersuchte Kinder)	109	93
N (untersuchte Kinder mit Milch-PCB)	86	59
N (untersuchte Kinder mit Nabelschnur-PCB)	85	52
N (untersuchte Kinder mit 42/48 Monatsseren-PCB)	73	33
N (untersuchte Kinder mit HOME-Werten)	84	83
N (untersuchte Kinder mit Angaben elterlicher Schulbildung)	108	65
N (untersuchte Kinder mit mütterl. IQ)	106	67
N (untersuchte Kinder mit Milch-PCB u. HOME)	75	54
N (untersuchte Kinder mit Nabel-PCB u. HOME)	74	51
N (untersuchte Kinder mit Milch-PCB u. elterliche Bildung)	87	39
N (untersuchte Kinder mit Nabel-PCB u. elterliche Bildung)	86	43
N (untersuchte Kinder mit PCB u. mütterlicher IQ)	85	41
N (untersuchte Kinder mit Nabel-PCB u. mütterlicher IQ)	84	44

**Tabelle V:** PCB-Konzentrationen in Milch/Serum-Proben Leipziger Kinder

	$\Sigma$ (138, 153, 180) im Nabelschnur-Serum (ng/ml)		$\Sigma$ (138, 153, 180) im 4-Jahres-Serum (ng/ml)		$\Sigma$ (138, 153, 180) in Milch (Kolostrum) (ng/g Fett)	
	Alle Proben	Proben untersuchter Kinder	Alle Proben	Proben untersuchter Kinder	Alle Proben	Proben untersuchter Kinder
<b>N</b>	92	52	63	33	104	59
<b>25 %</b>	0.13	0.13	0.13	0.20	128	132
<b>Median</b>	<b>0.15</b>	<b>0.15</b>	<b>0.39</b>	<b>0.45</b>	<b>187</b>	<b>168</b>
<b>75 %</b>	0.27	0.27	0.63	0.70	247	243

Kohorte (Tab. III) so fällt auf, daß diese deutlich geringer sind und nur etwa 30 – 50% der Düsseldorfer Werte betragen. Ein weiterer Unterschied zwischen der Düsseldorfer und der Leipziger Untersuchung ist in diesem Zusammenhang darin zu sehen, dass in Leipzig die PCB-Gehalte in Milch und Nabelschnurserum zu lediglich  $r = 0.18$  ( $n = 31$ ;  $p = 0.34$ ) mit einander korreliert waren, während in der Düsseldorfer Kohorte der Zusammenhang mit  $r = 0.57$  ( $p < 0.0001$ ) prägnanter war und in erwarteter Höhe lag. Da die analytische Methodik und die beteiligten Labors (Düsseldorf/Flintbek) in beiden Fällen identisch waren, müssen außeranalytische Gründe (Lagerung, Matrix, Probenzustand o.ä.) für diese Diskrepanz verantwortlich sein. Auch ist retrospektiv nicht sicher zu klären, welcher Datensatz (Milch oder Nabelschnurserum) valide gewesen ist. Da andererseits aber die PCB-Gehalte in Serumproben (Nabelschnur gg. 4-Jahres-Serum) zu immerhin 0.44 ( $n = 34$ ;  $p = 0.009$ ) mit einander korreliert waren, spricht einiges für die grössere Validität der Serumwerte. Möglicherweise ist Kolostrum als PCB-Matrix anders zu bewerten als reife Muttermilch.

Die Gegenüberstellung der Düsseldorfer und der Leipziger Ergebnisse für den Kaufman-Test (K-ABC) und die HOME-Skala (s. Tab. VIa, b) zeigt, dass im Mittel die Leipziger Werte deutlich unter denen der in Düsseldorf erzielten Werte liegen, im Falle der K-ABC Gesamtskala (SIF) um fast eine Standardabweichung (SD), im Falle der HOME-Skala um 0.62 SD; beide Unterschiede sind statistisch bedeutsam ( $p < 0.01$ ). Ob und in wie weit hier inhaltliche Zusammenhänge bestehen ist unklar; Untersucherunterschiede sind trotz Einweisung nicht sicher auszuschließen.

**Tabelle VIa:** Endergebnisse des K-ABC und der HOME-Skala (Düsseldorf)

	<b>Kaufman-ABC</b>			<b>HOME</b>
	SED <sup>1)</sup>	SGD <sup>2)</sup>	SIF <sup>3)</sup>	
<b>Mittelwert</b>	<b>114.3</b>	<b>111.5</b>	<b>112.3</b>	<b>47.5</b>
<b>SD</b>	11.8	15.2	10.3	5.4
<b>MIN</b>	57	59	79	26
<b>MAX</b>	135	134	133	55
<b>N</b>	92			93

<sup>1)</sup> einzelheitliches Denken; <sup>2)</sup> ganzheitliches Denken; <sup>3)</sup> intellektuelle Funktionen (IQ-Äquivalent)

**Tabelle VIb:** Endergebnisse des K-ABC und der HOME-Skala (Leipzig)

	Kaufman-ABC			HOME
	SED <sup>1)</sup>	SGD <sup>2)</sup>	SIF <sup>3)</sup>	
<b>Mittelwert</b>	<b>103.9</b>	<b>106.6</b>	<b>104.9</b>	<b>44.1</b>
<b>SD</b>	11.6	10.0	8.2	5.6
<b>MIN</b>	76	83	80	27.0
<b>MAX</b>	127	130	123	52.0
<b>N</b>	93			84

<sup>1), 2), 3)</sup> s. oben Tab. IV

Hinsichtlich der für die Untersuchung etwaiger geschlechtstypischer PCB-Effekte ausgewählten Testverfahren sind Mittelwerte und Streuungen für beide Städte und Geschlechter getrennt in Tabelle VII zusammen gefasst. Es zeigt sich auch hier, dass die in Leipzig erhobenen Werte durchgängig kleiner sind als die Düsseldorfer Werte. Mit Ausnahme des HDT mit sehr großen Streuungen und des DTVP-2 sind – auch ohne formale Prüfung – fast alle Unterschiede als statistisch signifikant anzusehen, wenn man die aus den Standardabweichungen gemäß der Formel  $[95\text{-KI} = (Sd/\sqrt{n-1}) \times t]$  abzuleitenden 95%-Konfidenzintervalle zugrunde legen würde. Das lässt auf Untersuchereffekte schließen.

## 2) Hypothesenprüfung

### 2.1 Persistenzhypothese (Düsseldorf)

Hier galt es zu prüfen, ob die im Alter von 3 ½ Jahren PCB-korrelierten Effekte im Kaufman-Test (K-ABC) auch im Schuleintrittsalter noch nachweisbar sein würden. Während mit 3 ½ Jahren noch 92 Kinder untersucht werden konnten standen für die Untersuchungen mit 6 Jahren nur noch 70 Kinder zur Verfügung. Die Hausuntersuchungen zum K-ABC (JW) und zur Qualität des häuslichen Umfeldes mit der HOME-Skala (KS) wurden von zwei gut eingearbeiteten Diplom-Psychologen durchgeführt.

**Tabelle VII:** Geschlechts- und Ortsvergleich für weitere Testvariablen

JUNGEN	HAWIK-ZS		HDT		HSET-Wort		DTVP-2 (A)		DTVP-2 (B)	
	Düss	Leip	Düss	Leip	Düss	Leip	Düss	Leip	Düss	Leip
<b>Mittelwert</b>	10.6	9.3	7.5	4.8	60.8	55.4	11.5	11.6	15.0	11.7
<b>SD</b>	2.6	2.8	11.4	16.1	8.1	6.8	3.6	2.1	3.6	3.2
<b>N</b>	56	48	59	48	64	49	64	49	64	49

MÄDCHEN	s.o.									
	Düss	Leip								
<b>Mittelwert</b>	11.2	11.3	8.8	1.8	62.4	53.2	12.4	12.4	16.0	13.1
<b>SD</b>	2.7	3.0	13.3	14.7	8.6	8.0	3.3	2.3	2.9	3.4
<b>N</b>	32	37	32	39	45	40	45	39	45	40

Die Liste der potentiellen Konfounder/Kovariaten war mit der der Voruntersuchung (Walkowiak et al., 2001) identisch. Im einzelnen wurden im ersten Schritte berücksichtigt: Alter zum Untersuchungszeitpunkt, Geburtsgewicht, Alkohol/Tabakkonsum der Mutter in der Schwangerschaft (ja/nein), der Apgar-Score (8, 9 od. 10), neonatale Erkrankungen (insbesondere Gelbsucht), Spontangeburt (ja/nein), vorherige Schwangerschaften, Bleigehalt im Nabelschnurblut, chronische Erkrankungen, Stilldauer (in Monaten), Schulabschluss der Eltern (höchster von Vater od. Mutter), Berufsstatus der Eltern (10 Kategorien nach Ganzeboom & Treiman, 1996), Body-Mass-Index der Mutter, mütterlicher IQ (Wortschatztest aus dem HAWIE), HOME (18 Monate), sowie HOME (72 Monate).

Die regressionsstatistische Datenanalyse erfolgte mit dem Programmpaket SAS (Version 8.01). Die Modellbildung erfolgte entsprechend dem früheren Vorgehen zweistufig, nämlich theoriegeleitet im ersten Schritt und datengesteuert im zweiten. Daraus ergab sich folgendes Modell: Geschlecht, Schulbildung der Eltern, mütterlicher IQ, Geburtsgewicht, Stilldauer, HOME (18 Mo) sowie HOME (72Mo). HOME (72) bzw. PCB wurden alternativ bei der Prüfung der entsprechenden Effekte eingesetzt.

**Düsseldorfer Kohorte:** Zunächst galt es zu prüfen, ob die durch die Schrumpfung verkleinerte Stichprobe sich in ihren Expositionsmerkmalen verändert hatte, insbesondere hinsichtlich der Extrema. Dies war, wie Tabelle XIII zeigt, nicht oder nur marginal der Fall. Die adjustierten Regressionskoeffizienten ( $\beta \pm SE$ ), die den Zusammenhang zwischen  $\Sigma$  PCB und K-ABC-Ergebnissen (SIF) beschreiben waren nicht signifikant und lauteten  $-1.50 \pm 2.01$  ( $t = -0.75$ ,  $p = 0.023$ ) für PCB in Milch (pränataler Einfluss) und  $-1.18 \pm 1.30$  ( $t = -0.91$ ,  $p = 0.18$ ) für PCB im 42-Monats-Serum. In der Ausgangsuntersuchung im Alter von 42 Monaten hatten die entsprechenden Zusammenhänge noch  $-4.30 \pm 2.23$  ( $t = -1.93$ ,  $p = 0.028$ ) für PCB in Milch und  $-2.65 \pm 1.32$  ( $t = -2.01$ ;  $p = 0.025$ ) im 42-Monats-Serum betragen (Walkowiak et al. 2001).

Demgegenüber war der positive Einfluss der durch den HOME erfassten Qualität des häuslichen Umfeldes weiterhin prägnant und statistisch hoch bedeutsam. Die Verhältnisse für das Schuleintrittsalter für die Faktoren  $\Sigma$  PCB und HOME veranschaulicht am besten

**Tabelle XIII:** PCB Konzentrationen in Milch und Serum auf den zwei Altersstufen in der Ausgangskohorte und in der geschrumpften Follow-up-Kohorte im Schuleintrittsalter (72 Monate)

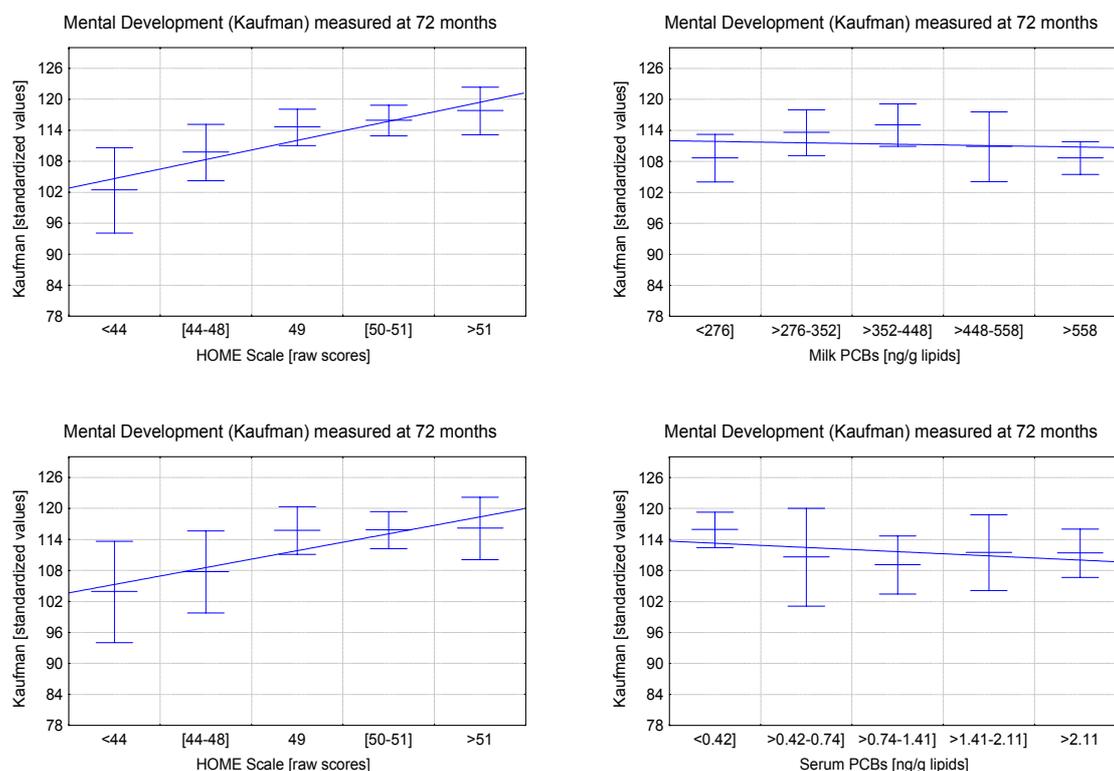
<b>PCB-Konzentrationen (<math>\Sigma</math> 138, 152, 180 = <math>\Sigma</math> PCB)</b>				
<b>Perzentile</b>	<b>N*</b>	<b>5%</b>	<b>Median</b>	<b>95%</b>
<b>Ausgangs-Kohorte</b>				
Milch PCB (ng/g Fett)	126	173	404	679
Serum PCB mit 42 Monaten (ng/mL)	92	0.23	1.22	3.35
<b>Kohorte mit 72 Monaten</b>				
Milch PCB (ng/g Fett)	75	185	398	698
Serum PCB mit 42 Monaten (ng/ml)	65	0.21	1.19	3.22
*) Unterschiedliche Stichprobenumfänge aufgrund z.T. fehlender Messwerte.				

Abbildung 1. In dieser Abbildung sind die Werte der jeweiligen Einflussgrößen in Quintilklassen (je 20% der Stichprobe) auf der x-Achse dargestellt. Man erkennt unschwer, dass sich für den HOME (links) der standardisierte K-ABC Gesamtwert vom unteren zum oberen Quintil um fast oder sogar um mehr als eine Standardabweichung ( $SD = 15$ )

zunimmt, während die Abnahme mit steigendem PCB-Gehalt (rechter Teil der Abbildung) vergleichsweise marginal ist. Wir können demnach feststellen, dass der im Alter von 42 Monaten noch deutlich und signifikant nachweisbare negative Zusammenhang zwischen der perinatalen bzw. postnatalen PCB-Belastung und der frühen kindlichen Intelligenz im Schuleintrittsalter nicht mehr erkennbar ist. Da hierfür offensichtlich nicht der reduzierte Stichprobenumfang verantwortlich sein kann – schließlich sind die Regressionskoeffizienten selbst betroffen –, und auch nicht durch Schrumpfung erzeugte Veränderungen der PCB-Verteilung, müssen andere Gründe hierfür verantwortlich sein, auf die im Diskussionsteil detailliert eingegangen wird.

## **2.2 Persistenzhypothese (Leipzig)**

Eine vergleichbar stringente Prüfung wie im Falle der Düsseldorfer Kohorte war naturgemäß hier nicht möglich, da nur eine einzige Ergebnismessung im Alter von 72 Monaten vorlag. Hier galt es, den Zusammenhang zwischen den PCB-Werten aus Perinatalproben (Kolostrummilch, Nabelschnur, 4-Jahresserum) und den K-ABC-Werten der Einschulkinder zu überprüfen, wobei ein dem Leipziger Datensatz angemessenes Regressionsmodell zu bilden war. Ausdrücklich sei darauf hingewiesen, dass es sich bei den Milchproben um zum Zeitpunkt der Geburt gewonnene „Vormilch (Kolostrum)“ handelte, die sich in wesentlichen Bestandteilen (Eiweiß, Casein, Carotin, Vitamin C) von reifer Muttermilch unterscheidet. Ob



**Abbildung 1:** Die Abbildung zeigt „Dosis-Wirkungs-Beziehungen“ fuer den K-ABC-Wert auf der Ordinate und den Werten der HOME-Skala (links) und der  $\Sigma$  PCB (rechts) in Milch (oben) bzw. in Serum (42 Monate; unten) in Quintilklassen auf der Abszisse. Es handelt sich um Störgrößen-adjustierte Werte.

dies einen Einfluss auf den PCB-Gehalt und seine analytische Erfassung gehabt haben kann, muss derzeit offen bleiben. Hier sei nochmals auf den geringen korrelativen Zusammenhang zwischen  $\Sigma$ PCB in (Vormilch) Kolostrum und Nabelschnur-Serum verwiesen (s. oben). Auch ist zu betonen, dass diese Kohorte in der Kinderklinik Leipzig zu anderen Zwecken rekrutiert worden war, so dass nicht alle für unsere Fragestellung relevanten

Informationen von allen Kindern vorlagen, was z.T. zu erheblich reduzierten Stichprobenumfängen führte.

Aus den vorhandenen oder im Nachgang gewonnenen Informationen wurde in Anlehnung an das Düsseldorfer Vorgehen im zweistufigen Verfahren ein Regressionsmodell gebildet, das Geschlecht, Schulabschluss von Mutter od. Vater (Maximum), Verbal-IQ (Wortschatztest) der Mutter, Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt sowie HOME (72 Monate) umfasste. Die Ergebnisse dieser Analysen zeigt Tabelle IX.

**Tabelle IX:** Ergebnisse der Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen  $\Sigma$ PCB und K-ABC-Leistungen in der Leipziger Stichprobe

PCB-Matrix	N	$\beta^*)$	SE $_{\beta}$	t	p
Vormilch	25	7.68	3.08	2.50	0.02
Nabelschnur	30	-0.41	1.91	-0.21	0.83
4-Jahres-Serum	21	-0.24	1.62	-0.15	0.88

\*) adjustiert für Geschlecht, Schulabschluss (Eltern), Wortschatz (Mutter), Alter (Mutter), HOME (72 Monate)

Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen ein heterogenes Bild, wobei aber auf die geringen Stichprobenumfänge, die aus partiell fehlenden Grunddaten resultieren, verwiesen sei. Unerwartet ist natürlich der signifikant positive Zusammenhang zwischen  $\Sigma$  PCB in der Vormilch, der sowohl mit allen Literaturbefunden und den Ergebnissen der Düsseldorfer Kohorte kontrastiert. Die verbleibenden Ergebnisse für  $\Sigma$  PCB im Nabelschnur- bzw. im 4-Jahresserum sind schwach und insignifikant negativ. Es sei schon an dieser Stelle darauf verwiesen, dass die den einzelnen Regressionen zu Grunde liegenden Stichproben je nach Verteilung der Grund- und Störgrößendaten unterschiedlich zusammengesetzt sind. Die allen Analysen gemeinsame Schnittmenge an Kindern ist klein.

### **2.3 PCB-korrelierte geschlechtsspezifische Unterschiede**

Die Überprüfung dieser Hypothese erfolgte anhand der Variablen Wortfindung (HSET), Position im Raum (DTVP-A), Räumliche Beziehungen (DTVP-B), Zahlensymboltest (ZS des HAWIK) und Handdominanz (HDT) sowie von Verhaltensauffälligkeiten nach dem Mutterurteil anhand der Achenbach CBCL-Skalen. Die Beschreibung dieser Verfahren und ihre Begründung im vorliegenden Zusammenhang wurde im Anschluss an Tabelle I (Seiten 3 – 4) gegeben. Die statistische Prüfung erfolgte durch Vergleich der adjustierten Mittelwerte

**Tabelle X:**  $\Sigma$  PCB in **Milch** (Düsseldorf) bzw. **Kolostrum-Milch** (Leipzig). Dargestellt sind adjustierte Mittelwerte und Vertrauensbereiche (95%-KI) für Mädchen (w) und Jungen (m) in den Subgruppen mit hohen bzw. niedrigen PCB-Werten (bezogen auf den Median der Gesamtgruppe)

TEST	$\Sigma$ PCB > Median				$\Sigma$ PCB < Median		
	m/w	N	Mittelwert	95% - KI	N	Mittelwert	95% - KI
HSET	w	63	<b>60.7</b>	58.0 – 63.5	14	<b>56.9</b>	47.2 – 66.6
	m	63	<b>61.3</b>	58.6 – 64.0	16	<b>57.0</b>	48.1 – 65.9
DTVP-A	w	63	<b>11.4</b>	10.3 – 12.5	13	<b>14.7</b>	10.6 – 18.8
	m	63	<b>11.2</b>	9.9 – 12.4	16	<b>14.1</b>	10.2 – 17.9
DTVP-B	w	63	<b>14.0</b>	12.9 – 15.1	14	<b>18.9</b>	15.0 – 22.7
	m	63	<b>13.6</b>	12.4 – 14.8	16	<b>18.1</b>	14.3 – 21.8
ZS (HAWIK)	w	65	<b>10.8</b>	10.0 – 11.6	14	<b>11.3</b>	8.5 – 14.1
	m	65	<b>10.7</b>	9.8 – 11.6	17	<b>10.2</b>	7.5 – 12.9
HDT	w	67	<b>8.6</b>	4.8 – 12.4	14	<b>0.7</b>	-12.7 – 14.1
	m	67	<b>10.1</b>	5.8 – 14.4	17	<b>0.3</b>	-13.0 – 13.6

für Jungen und Mädchen in den Teilgruppen mit erhöhten bzw. niedrigen PCB-Werten in Vormilch und Nabelschnurserum. Diese Teilgruppen wurden durch Medianhalbierung der betreffenden PCB-Werte gewonnen, wobei die Düsseldorfer und die Leipziger Kohorten gemeinsam betrachtet wurden. Die entsprechenden Vergleiche finden sich in den Tabellen X und XI.

**Tabelle XI:**  $\Sigma$  PCB im **Nabelschnurserum** für die kombinierte Stichprobe (Düsseldorf/Leipzig). Dargestellt sind *adjustierte Mittelwerte und Vertrauensbereiche (95%-KI)* für Mädchen (w) und Jungen (m) in den Subgruppen mit hohen bzw. niedrigen PCB-Werten (Median-Halbierung).

TEST	$\Sigma$ PCB > Median				$\Sigma$ PCB < Median		
	m/w	N	Mittelwert	95% - KI	N	Mittelwert	95% - KI
HSET	w	48	<b>59.3</b>	56.9 – 61.7	32	<b>60.0</b>	57.0 – 63.0
	m	48	<b>59.9</b>	57.6 – 62.2	33	<b>61.0</b>	58.2 – 63.9
DTVP-A	w	48	<b>12.2</b>	11.2 – 13.2	32	<b>11.9</b>	10.7 – 13.1
	m	48	<b>12.0</b>	11.1 – 12.9	33	<b>12.2</b>	11.0 – 13.3
DTVP-B	w	48	<b>15.1</b>	14.1 – 16.0	32	<b>14.3</b>	13.2 – 15.5
	m	48	<b>15.0</b>	14.1 – 15.9	33	<b>14.6</b>	13.5 – 15.7
ZS (HAWIK)	w	51	<b>10.9</b>	10.2 – 11.7	34	<b>10.8</b>	9.9 – 11.8
	m	51	<b>10.9</b>	10.2 – 11.6	35	<b>10.7</b>	9.9 – 11.6
HDT	w	52	<b>5.6</b>	1.8 - 9.4	34	<b>6.3</b>	1.5 – 11.1
	m	52	<b>7.3</b>	3.6 – 10.9	34	<b>9.4</b>	4.7 – 14.0

Auf das Problem der Vergleichbarkeit von Muttermilch- und Kolostrum-Milch als PCB-Matrix wurde bereits mehrfach hingewiesen. Insofern, und unter zusätzlicher Beachtung sehr kleiner Stichproben, sind die in Tabelle X aufgelisteten Werte unter der Arbeitshypothese geschlechtstypischer PCB-Wirkungen mit Vorbehalt zu betrachten. Dies trifft auf die in Tabelle XI (Nabelschnurwerte) aufgeführten Werte nicht in gleichem Maße zu. Trotz dieser Unterschiede ergeben sich im Vergleich der Ergebnistendenzen beider Tabellen keine Diskrepanzen. Es zeigt sich nämlich, dass in beiden Fällen in der Kategorie „PCB < Median“ keine bemerkenswerten geschlechtstypischen Unterschiede zu verzeichnen sind, und dass die Veränderungen in der Gruppe mit erhöhten PCB-Werten für beide Geschlechter gleichförmig auftreten. Diese Gleichförmigkeit veranlasste uns, keine über die Darstellung der 95%-Vertrauensbereiche hinausgehende zufallskritische Datenanalyse ins Auge zu fassen. Somit lassen sich in diesen Daten keinerlei Hinweise auf PCB-korrelierte geschlechtstypische Veränderungen kognitiver Leistungen erkennen.

Die nur in der Düsseldorfer Kohorte erhobenen Daten zu Verhaltensauffälligkeiten anhand der Achenbach CBCL-Skalen sind in ihren Verteilungskennwerten für die Bereiche „Internalisierende Störungen“, „Aufmerksamkeitsprobleme“ und „Externalisierende Störungen“ für Jungen und Mädchen sowie geringe und hohe PCB-Belastung in Tabellen XII (Milch) und XIII (Nabelschnur-Serum) dargestellt.

Die in beiden Tabellen dargestellten Ergebnisse sind im wesentlichen unauffällig, wobei auch hier auf die z.T. sehr kleinen Stichprobenumfänge in den einzelnen Subgruppen (Mädchen/Jungen sowie hohe/niedrige PCB-Belastung) hinzuweisen ist. Jedoch sollte doch darauf verwiesen werden, dass die Ergebnisse zu internalisierenden Störungen in der Milchgruppe (Tabelle XII) aus folgenden Gründen hypothesenentsprechend sind: Zum einen zeigen die Mädchen erwartungsgemäß im Mütterurteil höhere Werte als Jungen (stärkerer Rückzug, mehr Depressivität), wobei dieser Unterschied unter Beachtung der Konfidenzintervalle statistisch allerdings nur grenzwertig ist. Zum anderen steigen die Werte der Jungen von der niedrigen zur hohen PCB-Belastung signifikant an, während die der Mädchen unverändert bleiben. Im Gesamtbild ist dies jedoch ein isolierter Befund, zumal

**Tabelle XII:**  $\Sigma$  PCB in **Muttermilch** (Düsseldorf). Dargestellt sind adjustierte Mittelwerte und Vertrauensbereiche (95%-KI) für Mädchen (w) und Jungen (m) in den Subgruppen mit hohen (PCB > Median) bzw. niedrigen (PCB < Median)  $\Sigma$  PCB-Werten.

CBCL-Skala	$\Sigma$ PCB > Median				$\Sigma$ PCB < Median		
	m/w	N	Mittelwert	95% - KI	N	Mittelwert	95% - KI
Internalisierende Störungen	w	11	<b>50.0</b>	45.3 – 54.7	15	<b>50.0</b>	45.9 – 54.0
	m	24	<b>53.6</b>	50.2 – 57.0	22	<b>46.4</b>	42.8 – 50.0
Aufmerksamkeits-Störungen	w	11	<b>50.5</b>	49.0 – 52.1	15	<b>52.6</b>	51.3 – 54.0
	m	24	<b>55.5</b>	53.6 – 57.4	22	<b>52.1</b>	50.0 – 54.1
Externalisierende Störungen	w	11	<b>53.9</b>	51.1 – 56.7	15	<b>55.7</b>	53.3 – 58.1
	m	24	<b>55.8</b>	53.5 – 58.1	22	<b>53.7</b>	51.3 – 56.1

**Tabelle XIII:**  $\Sigma$  PCB in **Nabelschnurserum** (Düsseldorf). Dargestellt sind adjustierte Mittelwerte und Vertrauensbereiche (95%-KI) für Mädchen (w) und Jungen (m) in den Subgruppen mit hohen (PCB > Median) bzw. niedrigen (PCB < Median)  $\Sigma$  PCB-Werten.

CBCL-Skala	$\Sigma$ PCB > Median				$\Sigma$ PCB < Median		
	m/w	N	Mittelwert	95% - KI	N	Mittelwert	95% - KI
Internalisierende Störungen	w	14	<b>47.0</b>	43.5 – 50.6	10	<b>50.7</b>	46.4 – 54.9
	m	31	<b>50.4</b>	47.1 – 53.8	16	<b>50.6</b>	45.9 – 55.3
Aufmerksamkeits-Störungen	w	14	<b>52.3</b>	50.3 – 54.3	10	<b>52.3</b>	50.0 – 54.7
	m	31	<b>53.9</b>	51.8 – 56.0	16	<b>55.4</b>	52.5 – 58.3
Externalisierende Störungen	w	14	<b>53.9</b>	51.4 – 56.4	10	<b>55.0</b>	52.0 – 57.9
	m	31	<b>55.0</b>	53.0 – 57.0	16	<b>54.8</b>	52.1 – 57.6

vergleichbare Tendenzen bei den Ergebnissen zu PCB im Nabelschnurserum nicht zu erkennen sind. Auffallend und unerwartet ist die Tatsache, dass für den Komplex externalisierender Störungen (Aggressivität, Delinquenz) die erwarteten höheren Werte bei Jungen relativ zu Mädchen nicht auftreten

## **2.4 Ergebnisdiskussion**

Die zwei mit diesen Untersuchungen zur Überprüfung vorgesehenen Hypothesen, behandelten (1) die Möglichkeit PCB-korrelierter geschlechtsspezifischer Wirkungen auf der Grundlage endokriner Effekte [(anti-) estrogene od. (anti-) androgene Wirkungen], sowie (2) die Frage nach der Persistenz PCB-korrelierter mentaler Entwicklungsdefizite.

Für die Hypothese zu (1) konnten hinsichtlich geschlechtsspezifischer kognitiver Leistungen keine und hinsichtlich geschlechtsspezifischer Verhaltensauffälligkeiten nur begrenzt aussagefähige Befunde erhoben werden. Als mögliche Gründe hierfür sind zu diskutieren: (a) Die Hypothese ist biologisch unbegründet und/oder die PCB-Belastungen waren zu gering, um in den frühen Phasen der Hirnreifung entsprechende endokrin vermittelte Reifungsstörungen bewirken zu können. (b) Die eingesetzten Messverfahren waren ungeeignet. (c) Im Alter von 6 Jahren sind kognitive Funktionen noch nicht ausreichend geschlechtsspezifisch entwickelt, um robust nachweisbar zu sein. (d) Die Stichprobenumfänge in den Subgruppen waren zu klein. (e) Die Validität der analytischen Messungen ist zu unsicher, um subtile Effekte aufdecken zu können.

Zu (a) Diese Erklärung ist unwahrscheinlich. Zum einen interagieren PCBs mit einer Vielzahl endokriner Systeme, nicht zuletzt auch mit Sexualhormonen, wie aus den eingangs geschilderten Tierversuchen mit irreversiblen Änderungen geschlechtsspezifischer Manifestationen (Hany et al., 1999) deutlich wird. Zum anderen ist erst kürzlich bei Kindern

im Alter von 7.5 Jahren gezeigt worden, dass per Fragebogen bei den Müttern erfasstes Spielverhalten im Korrelation zu perinataler PCB/Dioxin-Belastung bei Jungen in Richtung auf Femininisierung, bei Mädchen in Richtung auf Maskulinisierung verändert war (Vreugdenhil et al., 2002a).

Zu (b, c, d) Diese Argumente zusammengefasst machen Sinn. Zumindest sind die geschlechtsspezifischen Unterschiede z.B. in Wortflüssigkeit, Lateralisierung und räumlich-konstruktiven Leistungen (z.B. mentale Rotationen dreidimensionaler Objekte) überwiegend erst bei Kindern nach der Pubertät ausreichend ausgeprägt, um sicher messbar zu sein. Somit wird für die von uns zusammen gestellten Leistungstests in unserer Altersgruppe und für die kleinen Stichproben (d) das Ausbleiben prägnanter Effekte im Sinne der Hypothese verständlich. Möglicherweise sind aber die grenzwertigen Effekte für die CBCL-Skala „internalisierende Störungen“ in der homogeneren Düsseldorfer Kohorte für die Muttermilchgruppe in diesem Sinne als Hinweis zu werten, dem weiter nachgegangen werden sollte.

Zu (e) Die unerwartet geringe Korrelation von PCB-Werten in der Kolostrum-Milch und im Nabelschnurserum in der Leipziger Kohorte machen diese Expositionsdaten zu einer unsicheren Basis für weitergehende Analysen.

Für die Hypothese zu (2) konnte in der Düsseldorfer Kohorte die Annahme bleibender Effekte eindeutig verworfen werden. Im Schulalter waren die mit 42 Monaten noch nachweisbaren negativen Korrelationen zur perinatalen PCB-Belastung nicht mehr erkennbar. Diese Ergebnisse entsprechen im wesentlichen neueren Ergebnissen aus den Niederlanden an Kindern im Einschulalter (Vreugdenhil et al., 2002b), widersprechen allerdings einer älteren Arbeit aus den USA an 11-jährigen (Jacobson & Jacobson, 1996). In der holländischen Studie waren die im Alter von 42 Monaten mit dem Kaufman-Test ermittelten negativen Korrelationen zur perinatalen PCB-Belastung ( $\Sigma$  118, 138, 153, 180) bei 6-Jährigen für die Gesamtgruppe (n = 376) mit den McCarthy-Skalen nicht mehr nachweisbar, jedoch traten in den Subgruppen junger Mütter bzw. von Familien mit geringer Schulbildung negative Assoziationen zur perinatalen PCB-Belastung auf. Die Autoren schließen, dass, global gesehen, negative entwicklungsneurologische PCB-Wirkungen nicht bis ins Schulalter persistieren, dass aber eine positive häusliche Stimulation die negativen PCB-Wirkungen kompensieren kann (allerdings waren die entsprechenden Interaktionen mit den HOME-Werten nicht signifikant).

In den US-amerikanischen Folgeuntersuchungen zur Michigan-Studie (Jacobson & Jacobson, 1996) waren bei den jetzt 11-jährigen Kindern der Originalkohorte (Jacobson et al., 1985) IQ-Defizite in Korrelation zu der perinatalen PCB-Belastung nachweisbar. Allerdings war das ursprüngliche Expositionsmaß (PCB im Nabelschnurserum) zu einem Expositionsindex aus PCB im Nabelschnurserum, PCB im mütterlichen Serum und PCB in Muttermilch modifiziert worden, so das, genau genommen, die Persistenzfrage hierdurch nicht untersucht wurde. Es fehlt nämlich der Beleg, dass der neu gebildete Index auch in den Originalanalysen im Alter von 7 Monaten und 4 Jahren wirkungsrelevant war.

Hinsichtlich unserer eigenen Ergebnisse ist festzustellen, dass weder die kleineren Stichproben noch etwa eine durch die Stichprobenschumpfung von 42 auf 72 Monate veränderte PCB-Verteilung für das Ausbleiben von PCB-Effekten verantwortlich waren. Tatsächlich waren nicht nur die Signifikanzen verändert sondern vor allen die Steigungskoeffizienten der Dosis-Wirkungskurven gegen Null verschoben. Interpretativ bedeutsam ist wohl, dass in den Regressionsmodellen für die 72-Monatsdaten die Gewichtung einzelner Einflussgrößen (mütterliche Intelligenz, Schulbildung, HOME) relativ zu den 42-Monatsergebnissen deutlich verändert war. Insbesondere zeigten in den Analysen der Schulanfänger die Variablen mütterlicher Wortschatz (Verbal-IQ) und Schulbildung starke Zusammenhänge mit den K-ABC-Werte, während dies im Alter von 72 Monaten nicht der Fall war. Auch der HOME war mit 72 Monaten weit stärker mit der Zielgröße korreliert als mit 42 Monaten. Die entsprechenden Vergleiche anhand der F-Werte der Regressionsanalysen zeigt Tabelle XIV. Diese teils dramatischen Unterschiede legen die Hypothese nahe, dass im Alter von 72 Monaten, anders als noch mit 42 Monaten, wirkmächtige Anlage- und/oder

Umwelteinflüsse auf die Intelligenzentwicklung neu zum Tragen kommen, die die subtilen negativen PCB-Wirkungen überlagern und nicht mehr in Erscheinung treten lassen.

**Tabelle XIV:** *F-Werte aus Regressionsanalysen als Maße der Einflussstärke von Moderatoren der kognitiven Entwicklung im Alter von 42 und 72 Monaten*

VARIABLE	F-Wert (42 Monate)	F-Wert (72 Monate)
Wortschatztest/Mutter (IQ-Surrogat)	1.37 ( p = 0.2451)	12.88 ( p = 0.0007)
Schulabschluss (Eltern)	3.04 ( p = 0.0853)	13.07 ( p = 0.0006)
HOME (18 Monate)	11.22 ( p = 0.0013)	0.76 ( p = 0.3863)
HOME (72 Monate)	Nicht vorhanden	17.65 ( p = 0.0001)

Unseres Wissens ist dies erstmals so gezeigt worden und verdient weitere forschungsseitige Beachtung im Kontext entwicklungspsychologisch/umwelttoxikologischer Anstrengungen. Sollte diese Hypothese zutreffen, so könnte dies bedeuten, dass PCB-induzierte Defizite der Hirnreifung zwar bestehen bleiben, sich jedoch unter den Bedingungen, die die Entwicklung des Kindes determinieren, mit zunehmendem Alter gegenüber wirkstarken anderen Einflussfaktoren nicht mehr durchsetzen können. Hierfür spricht, dass sich in fast allen Tierversuchen (z.B. Hany et al., 1999; Kaya et al., 2002) durch prä-/perinatale PCB-Einwirkung induzierte Veränderungen hormoneller oder verhaltensseitiger Art als lang anhaltend bis bleibend gezeigt haben.

#### **Voraussichtlicher Nutzen/praktische Verwertbarkeit der Ergebnisse**

Der Befund, wonach es sich bei den bis zu 42 Monaten beobachteten PCB-Wirkungen im Bereich der kognitiven Entwicklung wohl eher um ein Entwicklungsverzögerung als um ein nicht kompensierbares Defizit handelt erleichtert die Diskussion mit besorgten Bürgern auf dem Gebiet der Innenraumbelastung mit PCB. Auch ist berechtigten Sorgen stillender Mütter hinsichtlich der Schadstoffübertragung auf Säuglinge fundierter zu begegnen als dies anhand der bislang vorliegenden Ergebnisse möglich war. Schließlich brauchen bestehende Stillempfehlungen nationaler und internationaler Gremien auf der Grundlage pädiatrischer Empfehlungen nicht modifiziert zu werden. Die Ergebnisse können als deutscher Beitrag in die derzeitige internationale Diskussion um „Pediatric Environmental Health“ eingebracht werden.

#### **Zwischenzeitlich bekannt gewordene Fortschritte anderer Gruppen auf diesem Gebiet**

In diesem Zusammenhang ist auf zwei weiter oben bereits erwähnte Veröffentlichungen holländischer Kollegen hinzuweisen:

- Vreugdenhil et al. (2002a) führten mit den McCarthy-Skalen (Intelligenztest) follow-up Untersuchungen an 376 Kindern der in Groningen (n = 187) und in Rotterdam (n = 189) rekrutierten gesunden Mutter-Kindpaaren im Schulalter (6 – 7 Jahre) durch. Bei diesen Kindern waren im Alter von 42 Monaten mit den Kaufman-Skalen PCB-korrelierte kognitive Entwicklungsrückstände festgestellt worden (Patandin et al., 1999). Beide Untersuchungen erfolgten im Rahmen der vom Medizinischen Institut für Umwelthygiene koordinierten Europäischen PCB-Studie (Koordinator: G. Winneke). Anders als in der Erstuntersuchung konnten in der Nachuntersuchung für die Gesamtgruppe keine PCB-assoziierten Rückstände mehr festgestellt werden. Dies entspricht unseren eigenen Befunden. Allerdings waren die holländischen Untersucher aufgrund ihres großen Kollektivs in der Lage, Subgruppen mit ausreichender Power zu bilden. So beschreiben sie signifikant negative PCB-Zusammenhänge bei Kindern junger Mütter und bei solchen mit niedrigem Verbal-IQ bzw. geringer Schulbildung. Die Autoren postulieren kompensatorische Wirkungen eines mental stimulierenden familiären Umfeldes.
- Die gleiche Gruppe (Vreugdenhil et al., 2002b) berichtet über Änderungen geschlechtsspezifischen Spielverhaltens von Kindern der Rotterdamer Kohorte (n = 207). Befragt wurden die Mütter der jetzt 7.5 Jahre alten Kinder mit einem speziellen

Fragebogen für geschlechtstypisches Spielverhalten, dem „Pre-School Activities Inventory (PSAI; Golombek & Rust, 1993). Im Mütterurteil waren bei Jungen höhere pränatale PCB-Werte signifikant mit demaskulinisiertem Spielverhalten, bei Mädchen signifikant mit eher maskulinisiertem Verhalten assoziiert.

### **Erfolgte/geplante Veröffentlichung der Ergebnisse**

Veröffentlichungen in peer-review Zeitschriften sind in Vorbereitung.

Folgende Beiträge sind auf Kongressen bisher vorgestellt worden:

- Winneke G., Krämer U., Walkowiak J. et al. (2002) Delay of neurobehavioral development following pre- and postnatal PCB-exposure: Persistent or reversible? Paper presented at 2<sup>nd</sup> International PCB-Workshop, 06 – 09. May 2002 in Brünn, Czech Republic. Abstract published in Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, Vol 365 Suppl., 2002
- Winneke G. (2002) Developmental effects of PCBs. Paper presented at the 8<sup>th</sup> Biannual Congress of the European society for Developmental, Perinatal & Pediatric Pharmacology, 25. – 28. Oct. 2002 in Liège, Belgien.

In beiden Fällen wurde im Acknowledgement u.a. auf die Förderung durch BWPLUS hingewiesen. Die Abstracts können zur Verfügung gestellt werden.

### **Literatur**

ACHENBACH T.M., EDELBROCK D., HOWELL D.T. (1987) Empirically based assessment of the behavioral/emotional problems of 2- and 3-year old children. *J Abnorm Child Psychol* 15, 629-650

BROUWER ,A., AHLBORG, U.G., v.d.BERG, M., BIRNBAUM, L. et al. (1995). Functional aspects of developmental toxicity of polyhalogenated aromatic hydrocarbons in experimental animals and human infants. *Europ J Pharmacol.* 293, 1-40

BROUWER A., LONGNECKER, M.P., BIRNBAUM, L.S., COGLIANO J., KOSTYNIAK, P., MOORE J., SCHANTZ S., WINNEKE, G. (1999) Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs. *Environ.Health Perspect.* 107, 639-649

CHEN, Y.C.J., Guo, Y., L., HSU, C.C., ROGAN, W.J. (1992). Cognitive development of Yu-Cheng (Oil Disease) children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA*, 268, 32-3218

COLLAER ML, HINES M (1992) Human behavioral sex differences: A role for gonadal hormones during early development? *Psychol Bull* 118, 55-107

CHEN, Y.J.,HSU, C.C. (1994). Effects of prenatal exposure to PCBs on the neurological function of children: a neuropsychological and neurophysiological study. *Dev. Med. Child Neurol.*, 36, 312-320

DAMSTRA T., BARLOW S., BERGMANN A., KAVLOCK R., van der KRAAK G. (2002) Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. – Geneva: WHO/IPCS

DARVILL T., LONKY E., REIHMAN J., STEWART P., PAGANO J. (2000) Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the Fagan test of infant intelligence. *Neurotoxicology* 21, 1029-1038

GLADEN, B.C., ROGAN, W.J., HARDY, P., THULLEN, J., TINGELSTAD, J., TULLY, M. (1988). Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J. Pediatr.*, 113, 991-995.

Golombok S., Rust S. (1993) The Pre-School Activities Inventory: as standardised assessment of gender role in children. *Psychol Assessment* 5, 131-136

HANY J., LILIENTHAL H., SARASIN A., ROTH-HÄRER A., FASTABEND A., DUNEMANN L., LICHTENSTEIGER W., WINNEKE G. (1999) Developmental exposure of rats to a reconstituted PCB-mixture or Arochlor 1254: Effects of organ weights, Aromatase activity, Sex hormone levels, and sweet preference behavior. *Tox.Appl.Pharmacol.*, 158, 231-243.

HUISMAN, M., KOOPMAN-ESSEBOOM, C., TOUWEN, B.C.L., et al. (1995). Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum. Dev.*, 41, 111-127.

JACOBSON, S.W., FEIN, G., JACOBSON, J.L. et al. (1985). The effect of intrauterine PCB exposure on Visual recognition memory. *Child. Develop.* 56, 853-860

JACOBSON, J.C., JACOBSON, S.W., HUMPHREY, H.E.B. (1990). Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J. Pediatr.*, 116, 38-45.

JACOBSON, J.L., JACOBSON, S.W. (1996) Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N. Engl. J. Med.* 335, 783-9.

Kaufman A.S., Kaufman A.L. (1983) Kaufman Assessment Battery for Children. American Guidance Service. Minnesota: Circle Press

Kaya, H., Hany, J., Fastabend, A., Roth-Härer, A., Winneke, G., Lilienthal, H. (2002). Effects of maternal exposure to a reconstituted mixture of polychlorinated biphenyls on sex-dependent behaviors and steroid hormone concentrations in rats: Dose-response relationships. *Tox. Appl. Pharmacol.* 178, 71-81

KOOPMAN-ESSEBOOM, C., MORSE, D.C., WEISGLAS-KUPERUS, N., LUTKE-SCHIPOLT, I.J., van der PAAUW, C.G., TUINSTRAN, L.G.M.Th., et al. (1994). Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res.*, 36, 468-473

LANTING, C.I., HUISMAN, M., MUSKIET, F.A.J., v.d. PAAUW, C.G., ESSED, C.E., & BOERSMA, E.R. (1998). Polychlorinated biphenyls in adipose tissue, liver and brain from nine stillborns of varying gestational ages. *Pediatric Res.* 44, 1-4

LONGNECKER M.P., WOLFF M.S., GLADEN B.C. et al. (2002) Comparison of polychlorinated biphenyl (PCB) levels across studies of human neurodevelopment. *Environ Health Perspect (im Druck)*

MELCHERS P., PREUSS U. (1994) Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC). Deutschsprachige Fassung, 2. Aufl.- Lisse: Swet & Zeitlinger

PATANDIN, S., LANTING, C.I., MULDER, P.G.H., BOERSMA, E.R., SAUER, P.J.J., & WEISGLAS-KUPERUS, N. (1999). Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr.* 134, 33-41

ROGAN, W.J., GLADEN, B.G. et al (1986). Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J. Pediatr.*, 109, 335-341

SCHADE G., HEINZOW B. (1998) Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human milk of mothers living in Northern Germany: current extent of contamination, time trend from 1986 to 1997, and factors that influence the level of contamination. *Sci Tot Environ* 215, 31-39

SCHANTZ, S.J. (1996). Developmental neurotoxicity of PCBs in humans: what do we know and where do we go from here? *Neurotoxicol. Teratol.*, 18, 217-228

STEINGRÜBER H.-J., LIENERT G.A. (1976) Hand-Dominanztest HDT.- 2. Aufl. Göttingen: Hogrefe.

STEUERWALD U., WEIHE P., JORGENSEN P.J., BJERVE K., BROCK J., HEINZOW B., BUDZ-JORGENSEN E., GRANDJEAN P. (2000) Maternal seafood diet, methyl mercury exposure and neonatal neurologic function. *J Pediatr* 136, 599-605

STEWART P., REIHMAN J., LONKY E., DARVILL T., PAGANO J. (2000) Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicol Teratol* 22, 21-29

VREUGDENHIL H.J., LANTING C.I., MULDER P.G.H., BOERSMA R.E., WEISGLAS-KUPERUS N. (2002a) Effects of prenatal PCB and background dioxin exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *J Pediatr.* 140, 48-56.

VREUGDENHIL H.J., SLIJPER F.M.E., MULDER P.G.H., WEISGLAS-KUPERUS N. (2002b) Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. *Environ Health Perspect* 110, A593-A598

WALKOWIAK J (2000) Häusliche Umwelt und frühkindliche Entwicklung. Ein Beitrag zur Etablierung der HOME-Skala in Deutschland. *Dissertation. HHU Düsseldorf*

WALKOWIAK J, WIENER JA, FASTABEND A, HEINZOW B, KRÄMER U, SCHMIDT E, STEINGRÜBER HJ, WUNDRAM S, WINNEKE G (2001) Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: Effects on psychodevelopment in early childhood. *The Lancet* 358, 1602-1607

WINNEKE G, BUCHOLSKI A, HEINZOW B, KRÄMER U, SCHMIDT E, WALKOWIAK J, WIENER JA, STEINGRÜBER HJ (1998) Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): cognitive and psychomotor functions in 7-months old children. *Tox Lett* 103/103. 423-428

WINNEKE G., WALKOWIAK J., LILIENTHAL H. (2002) PCB-induced neurodevelopmental toxicity in human infants and its potential mediation by endocrine dysfunction. *Toxicology (in press)*