

Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Abteilung: Neuro- und Verhaltenstoxikologie
amtierender Direktor: Prof. Dr. G. Winneke

**Zur Bedeutung einer prä-/perinatalen
PCB-Exposition für die neurologische und
körperliche Entwicklung von Neugeborenen:
Ergebnisse einer Kohortenstudie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Petra Kues

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Referent: Prof. Dr. G. Winneke

Korreferentin: Prof. Dr. A. Schuster

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	4
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abstract	8
1. Einleitung und Zielsetzung	9
1.1 Die Entwicklung des Neugeborenen	10
1.1.1 Beurteilung der Entwicklung des Neugeborenen	12
1.1.2 Untersuchungsmethoden	13
1.1.2.1 Anthropometrische Maße.....	13
1.1.2.2 Gestationsalter.....	15
1.1.2.3 Apgar.....	15
1.1.2.4 Neuromotorik – Muskeltonus und Reflexverhalten.....	16
1.1.3 Neurologische Entwicklungstests für Neugeborene	20
1.1.3.1 Der Neurologische Optimalitätsscore (NOS)	20
1.1.3.2 Neonatal Behaviour Assessment Scale (NBAS).....	22
1.1.3.3 General Movements	23
1.2 Polychlorierte Biphenyle (PCB)	25
1.2.1 Chemische Grundlagen.....	25
1.2.2 Umweltmedizinisch relevante Verbindungen.....	26
1.2.3 Physikalisch-chemische Eigenschaften	27
1.2.4 Verwendung.....	28
1.2.5 Vorkommen in der Umwelt und Aufnahme	30
1.2.6 Biotransformation, Elimination und Speicherung	33
1.2.6.1 PCB in der Muttermilch und die Belastung von Säuglingen.....	34
1.2.7 Grenzwerte.....	37
1.2.8 Toxische Wirkungen von PCB beim Tier	37
1.2.9 Wirkungen von PCB beim Menschen	39
1.2.10 Zusammenfassung bisheriger Humanuntersuchungen	42
2. Fragestellung	43
3. Methodik	44
3.1 Stichprobengewinnung	44
3.2 Durchführung der Untersuchung	45

3.3	Unabhängige Variablen	46
3.3.1	Bestimmung der polychlorierten Biphenyle (PCB).....	46
3.3.1.1	PCB im Nabelschnurblut	46
3.3.1.2	PCB in der Muttermilch.....	47
3.4	Konfundierende Variablen.....	47
3.4.1	Blei im Nabelschnurblut.....	47
3.4.2	Umstände der Geburt.....	48
3.4.2.1	Neonatale Erkrankungen.....	48
3.4.2.2	Apgar-Index	48
3.4.2.3	Anzahl der vorangegangenen Geburten	49
3.4.2.4	Schulbildung der Eltern	49
3.4.3	Umstände während der Schwangerschaft.....	49
3.4.3.1	Rauchen und Alkohol während der Schwangerschaft	49
3.4.3.2	Alter der Mutter und mütterlicher BMI vor der Schwangerschaft	50
3.5	Abhängige Variablen	50
3.5.1	Bewertung der neurologischen Entwicklung des Neugeborenen	50
3.5.1.1	Neurologische Optimalität im Alter von zwei Wochen.....	50
3.5.1.2	NOS-Subskala Reflexe	52
3.5.1.3	NOS-Subskala Tonus.....	52
3.5.1.4	Die Klinische Einschätzung des neurologischen Status nach Prechtl.....	52
3.5.1.5	Anthropometrische Daten	52
4.	Deskriptive Darstellung der Ergebnisse	54
4.1	Darstellung der Stichprobe.....	54
4.2	Verteilung der erfassten Umweltchemikalien.....	54
4.2.1	Zusammenfassung der deskriptiven Ergebnisse zu den Blei und PCB Messungen	57
4.2.2	Zusammenhänge zwischen den Parametern der PCB-Belastung	58
4.3	Die neurologische Entwicklung zwei Wochen nach der Geburt.....	58
4.3.1	Neurologische Optimalität im Alter von zwei Wochen	58
4.3.2	NOS-Subskalen: Reflexe und Tonus.....	59
4.3.3	Klinische Einschätzung nach Prechtl	59
4.3.4	Anthropometrische Daten.....	60

5.	Analyse der Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung und der Entwicklung des Neugeborenen.....	60
5.1	Korrelative Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung und Neurologischen Maßen im Alter von zwei Wochen	61
5.1.1	NOS-Subskala Reflexe.....	62
5.1.2	NOS-Subskala Tonus	62
5.1.3	Klinische Einschätzung	62
5.2	Korrelative Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung und Anthropometrischen Maßen bei der Geburt	63
5.3	Weitere korrelationsanalytische Betrachtungen	64
5.4	Festlegung der Regressionsmodelle	64
5.5	Multiple Regressionsanalysen	67
5.5.1	Neurologische Entwicklungsmaße	67
5.5.2	Anthropometrische Maße	75
6.	Diskussion.....	77
6.1	Expositionshöhe.....	78
6.2	Neurologische Entwicklung.....	80
6.3	Anthropometrie	84
6.4	Abschließende Diskussionsbemerkungen	87
7.	Zusammenfassung	89
8.	Literatur	90
	Anhang: Fragebogen zur Neurologischen Optimalität	

Abkürzungen

ADI	acceptable daily intake
BMI	body mass index
GM	General Movements
HCB	Hexachlorbenzol
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LBW	low birth weight infants
LD ₅₀ -Wert	Dosis, die für 50% der getesteten Tiere letal ist
NBAS	Neonatal Behavioral Assessment Scale
NOAEL	no observed adverse effect level
NOEL	no observed effect level
NOS	Neurologischer Optimalitäts Score
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
P ₅	5% der Verteilung (5-Perzentil)
P ₉₅	95% der Verteilung (95-Perzentil)
PBB	polybromierte Biphenyle
PCB	polychlorierte Biphenyle
OH-PCB	Hydroxy-Biphenyle
PCDD	polychlorierte Dibenzodioxine
PCDF	polychlorierte Dibenzofurane
PCN	Naphthaline
PCP	polychlorierte Chlorphenole
PCQ	Quaterphenyle
PMA	post menstruationem
TCB	Tetrachlorbiphenyl
TCDD	Tetrachlor-dibenzodioxin (Seveso-Dioxin)
TEF	Dioxin-Toxizitätsäquivalenzfaktor (bezogen auf TCDD)
TEQ	Toxizitätsäquivalenzwert
VLBW	very low birth weight infants
VVLBW	very very low birth weight infants
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Intrauterines Wachstum: Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang in Abhängigkeit vom Gestationsalter (SCHULTE, 1988, S. 7)	13
Abb. 2:	Einfache u. komplexe Reflexreaktionen im 1sten Lebensjahr (LARGO, 2001, S. 35)	16
Abb. 3:	Kopf- und Körperhaltung a in Bauchlage, b in Rückenlage, c beim Aufziehen und d im Sitzen in den ersten 6 Lebensmonaten (LARGO, 2001, S. 35)	18
Abb. 4:	Modell des PCB-Moleküls nach KOOPMANN-ESSEBOOM (1995), in WEIPERT (1999, S. 9)	24
Abb. 5:	Darstellung der Verteilung der Bleiexpositionswerte im Nabelschnurblut	56
Abb. 6:	Verteilung Σ PCB 138, 153, 180 im Nabelschnurblut	57
Abb. 7:	Verteilung Σ PCB 138, 153, 180 in der Muttermilch (10. bis 21. Lebenstag)	57
Abb. 8:	Zusammenhang zwischen den logarithmierten (\log_2) PCB-Expositionswerten gemessen im Nabelschnurblut und in der Muttermilch	59
Abb. 9:	Verteilung der Ergebnisse der Neurologischen Optimalitätsuntersuchung zwischen dem 10. und dem 21. Lebenstag	60
Abb. 10:	Zusammenhang zwischen den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen im Nabelschnurblut und dem Neurologischen Optimalitätsscore $[-1*\log_2(60,5\text{-NOS-2 Wochen})]$	62
Abb. 11:	Zusammenhang zwischen der postnatalen PCB-Belastung (Muttermilch, \log_2) und dem Neurologischen Optimalitätsscore $[-1*\log_2(60,5\text{-NOS-2 Wochen})]$	63
Abb. 12:	Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zum Neurologischen Optimalitätsscore zwischen dem 10. und 21. Lebenstag in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung im <u>Nabelschnurblut</u> und anderen Einflussgrößen	69
Abb. 13:	Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zum Neurologischen Optimalitätsscore zwischen dem 10. und 21. Lebenstag in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung in der <u>Muttermilch</u> und anderen Einflussgrößen	69
Abb. 14:	Zusammenhang zwischen der Bleibelastung gemessen im Nabelschnurblut und dem Neurologischen Optimalitätsscore [Rohwerte]	70

Abb. 15: Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse zum NOS-Subtest-Reflexe (gemessen 10.-21. Lebensstag) in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen im <u>Nabelschnurblut</u> und anderen Einflussgrößen	71
Abb. 16: Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse zum NOS-Subtest-Reflexe (gemessen 10.-21. Lebensstag) in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen in der <u>Muttermilch</u> und anderen Einflussgrößen	71
Abb. 17: Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse zum NOS-Subtest Tonus (gemessen 10.-21. Lebensstag) in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen im <u>Nabelschnurblut</u> und anderen Einflussgrößen.....	72
Abb. 18: Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse zum NOS-Subtest Tonus (gemessen 10.-21. Lebensstag) in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen in der <u>Muttermilch</u> und anderen Einflussgrößen	73
Abb. 19: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zur Klinischen Einschätzung (gemessen 10.-21. Lebensstag)in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen im <u>Nabelschnurblut</u> und anderen Einflussgrößen.....	74
Abb. 20: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zur Klinischen Einschätzung (gemessen 10.-21. Lebensstag)in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen in der <u>Muttermilch</u> und anderen Einflussgrößen	74
Abb. 21: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zum Geburtsgewicht in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten der PCB-Belastung gemessen im <u>Nabelschnurblut</u> und anderen Einflussgrößen	76
Abb. 22: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zur Körperlänge in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten der PCB-Belastung gemessen im <u>Nabelschnurblut</u> und anderen Einflussgrößen	77
Abb. 23: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zum Kopfumfang in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten der PCB-Belastung gemessen im <u>Nabelschnurblut</u> und anderen Einflussgrößen	77

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Apgar-Schema (SPEER, 2001, S. 391).....	15
Tab. 2:	Primitivreflexe und Lebensalter (DORLÖCHTER et al., 1999, S. 370; MANZKE & SIMON, 1995, S. 52; KURZ & ROSS, 1996, S. 23)	17
Tab. 3:	Entwicklungsspezifische Merkmale normaler GMs (HADDERS-ALGRA, 1996).....	23
Tab. 4:	Umweltrelevante PCB-Kongenere nach MCFARLAND & CLARK (1989)	26
Tab. 5:	Hauptquellen der PCB-Aufnahme und Abschätzung der mittleren täglichen Aufnahme von PCB mit der Nahrung in der Bundesrepublik (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995, S. 5).....	31
Tab. 6:	Referenzwerte für PCB in Humanblut (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999, S. 521) und in Frauenmilch (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999, S. 538) in der BRD	35
Tab. 7:	Toxische Wirkungen und biochemische Effekte von PCB im Tierexperiment (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999, S. 515).....	37
Tab. 8:	Kriterien bei der Bestimmung des Apgar-Score	49
Tab. 9:	Aspekte der Neurologischen Untersuchung des Neugeborenen	52
Tab. 10:	Übersicht über die erfassten Parameter und deren Erfassungszeitpunkte.....	54
Tab. 11:	Darstellung der Mittel- und Extremwerte sowie der Standardabweichungen und Mediane der Stichprobe	55
Tab. 12:	Darstellung der Blei- und PCB-Belastung der Kinder.....	58
Tab. 13:	Darstellung der anthropometrischen Daten, gemessen bei der Geburt.....	61
Tab. 14:	Darstellung der korrelativen Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung (gemessen im Nabelschnurblut bzw. in der Muttermilch) und den neurologischen Entwicklungsmaßen.....	64
Tab. 15:	Darstellung der korrelativen Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung im Nabelschnurblut und den anthropometrischen Maßen zum Zeitpunkt der Geburt..	64
Tab. 16:	Darstellung der korrelativen Zusammenhänge zwischen möglichen Störgrößen und der neurologischen Entwicklung des Neugeborenen zwischen dem 10. und 21. Lebensstag	66
Tab. 17:	Darstellung der korrelativen Zusammenhänge zwischen möglichen Störgrößen und der Klinischen Einschätzung sowie den anthropometrischen Daten, gemessen bei der Geburt	67
Tab. 18	Gemessene oder geschätzte Serumkonzentrationen von PCB 153 in Studien, in denen PCB-Konzentrationen und neurologische Entwicklung bei Kindern in Zusammenhang gebracht wurden (modifiziert nach LONGNECKER et al., 2003).....	80

Abstract

The objective of this study was to examine the effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) on the neurological and anthropometric development of the full-term neonate. To determine the degree of the pre-and perinatal body burden with PCBs, cord blood samples and early maternal milk samples, taken between the 10th and 21st day after birth, were analyzed. The sum of the three higher chlorinated PCBs congeners (IUPAC No. 138, 153 and 180) was considered as the exposure index.

The median PCB concentrations in the Duesseldorf cohort were for maternal milk: 404,5 (P₅: 173 to P₉₅: 679) ng/g fat, and for cord blood: 0,39 (P₅: 0,11 to P₉₅: 0,83) ng/ml. These, if compared with values from the international literature covering neuropediatric studies, are located at the upper end of the exposure scale for highly developed industrialized countries. Within this sample of neurologically healthy infants a statistically significant correlation between pre-and perinatal PCB exposure and the neurological development, which was measured according to the optimality concept (neurologic optimality = NO) of PRECHTL (1980) at the age of two weeks, was not found. The correlation was even slightly positive, even after consideration of relevant confounders within the multivariate analyses. This was also true for the NOS subscores reflexes and muscle tone, as well as for the integral clinical evaluation of the neurologic development.

According to these results, neither the prenatal nor the postnatal PCB exposure showed a significant relationship with the neurologic development in this study. Also no significant association between the prenatal PCB exposure and the intrauterine growth development assessed by the body weight, body length, and head circumference at time of birth could be found. A further evaluation of growth development in between the first ten days after birth was not done.

The results of this study are in accordance with much of the international literature which, as a whole, is rather inconsistent. In the final discussion the negative observations of this study regarding PCBs are, therefore confronted with pertinent findings worldwide. These reveal a considerable degree of controversy regarding PCB-related neurodevelopment and intrauterine growth.

1. Einleitung und Zielsetzung

Polychlorierte Biphenyle (PCB) sind Schadstoffe, die trotz Herstellungs- und Verwendungsverbote aufgrund ihrer Persistenz in der Umwelt eine große umweltmedizinische Bedeutung haben. Aktuelle Beurteilungsmaßstäbe mit Bezug auf die Wirkungen dieses Schadstoffes auf die menschliche Gesundheit werden z.T. immer noch überschritten (KRAFT, 2000). Die Exposition gegenüber PCB führt zu Hauterkrankungen, Leber-, Reproduktions- und Immuntoxizität und z.T. Kanzerogenität (KRAFT, 2000), und in mehreren Studien zeigen sich Hinweise, dass PCB die neurologische und neuropsychologische Entwicklung des Säuglings bzw. des Kleinkindes negativ beeinflussen können (LANDRIGAN, 2001; SCHANTZ et al., 2003). Durch die Europäische Gemeinschaft wurde 1992 im „Environment and Health“ Programm eine Kohortenstudie gefördert, mit der unter anderem die Wirkung von Polychlorierten Biphenylen in Hintergrundbelastungskonzentrationen auf die kindliche Entwicklung untersucht werden sollte. Teilergebnisse dieser Studien sind veröffentlicht (WINNEKE et al., 1998; WALKOWIAK et al., 2001).

In der vorliegenden Arbeit sollen einige weitere der im Rahmen dieser Studie („Neonatal PCB-Exposure and Neurodevelopmental Deficit: Application and Validation of Early Indicators of Deficit“) gewonnenen Ergebnisse im Hinblick auf die prä- und postnatale Exposition von gesunden Neugeborenen gegenüber PCB ausgewertet und mit der jeweiligen neurologischen und körperlichen Entwicklung in Zusammenhang gebracht werden. Hierzu wurden Kinder im Alter von zwei Wochen (10. bis 21. Lebenstag) mit Hilfe des Neurologischen Optimalitäts-Scores (NOS) untersucht. Außerdem wurden anthropometrische Daten erhoben.

Im folgenden werden die für das Verständnis der Arbeit relevanten Aspekte der Entwicklung des Neugeborenen und der hierbei bedeutsamen Methodiken dargestellt. Danach werden die polychlorierten Biphenyle im einzelnen vorgestellt und ihre Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung von Neugeborenen erläutert.

1.1 Die Entwicklung des Neugeborenen

Pränatal ist das ZNS trotz ausgeprägten fetalen Wachstums gering differenziert: Bis hin zum letzten Schwangerschaftstrimenon und im ersten Lebensjahr kann man eine exponentielle Vermehrung und Ausbildung der Nervenzellen feststellen. Zum Zeitpunkt der Geburt ist die Bildung der etwa 30-100 Milliarden Neuronen abgeschlossen (DORLÖCHTER et al., 1999). Aus jedem einzelnen Neuron wachsen einige Tausend kurze Fortsätze (Dendriten). Damit wird die Kommunikation der Zellen untereinander erhöht und potenziert. Die synaptische Vernetzung der Nervenzellen dauert bis zur Pubertät an. In den ersten zwei Lebensjahren wird durch die Myelinisierung, d.h. die Bildung von Markscheiden um die Nervenfasern herum, eine wesentliche funktionelle Verbesserung erreicht. Durch die Isolierung der Nervenfasern wird die Leitgeschwindigkeit erhöht. Diese Vorgänge stellen den Kern der Gehirnreifung dar.

Während der embryofetalen Entwicklung kann man mit Hilfe des Sonogramms bestimmte Reifungsprozesse, z.B. spontane Aktivitäten des Embryos, diagnostizieren. Zwischen der 9. und 14. Schwangerschaftswoche entwickeln sich alle Bewegungsmuster, die am Geburtstermin bei Neugeborenen zu beobachten sind. Sie werden kaum durch äußere Reize ausgelöst, sondern sind Ausdruck einer eigenen motorischen Aktivität. Hiermit wird die lebenswichtige Aufgabe erfüllt, die Bewegungsmuster einzuüben, die bei der Geburt auf Antrieb funktionieren müssen, wie z.B. das Atmen oder das Schlucken (LARGO, 2001).

Ab der 28. Schwangerschaftswoche kann man Reaktionen auf Licht oder Geräusche erkennen (DORLÖCHTER et al., 1999). Schadstoffe, wie beispielsweise PCB können hier Einfluss nehmen und unter anderem zu einer verzögerten neurologischen und psychomotorischen Entwicklung führen. Die klinische Abgrenzung einer normalen Entwicklung gegenüber einer Entwicklungsstörung bereitet bei mäßig auffälligen Neugeborenen jedoch oft erhebliche Probleme. Eine wesentliche Ursache für diese differentialdiagnostischen Probleme ist die große inter- und intraindividuelle Variabilität der neurologischen Entwicklung.

So wurden beispielsweise gesicherte Zusammenhänge zwischen geburtshilflichen Komplikationen und neonatalen neurologischen Befunden gefunden (PRECHTL, 1968; TOUWEN et al., 1980), aber die Relation zwischen diesen Komplikationen und späteren neurologischen Befunden werden innerhalb der ersten Lebensjahre rasch schwächer (PRECHTL, 1986).

Ganz anders stellt sich der Zusammenhang zwischen den frühen neurologischen Befunden aus der Neugeborenenzeit und den späteren neurologischen Befunden dar.

TOUWEN et al. (1982) konnte zeigen, dass die Kinder, die in den ersten Tagen und Wochen nach der Geburt distinkte neurologische Befunde aufweisen, zu einem späteren Zeitpunkt wieder neurologisch unauffällig sind. Für eine kleine Gruppe von Kindern kann sich dies aber

nach einiger Zeit wieder ändern und es entwickeln sich neue neurologische Symptome (PRECHTL UND BEINTEMA, 1968; HADDERS-ALGRA et al., 1986). Für die Gruppe der normalen Kinder gilt jedoch, dass nur ganz vereinzelt Individuen im Laufe der Zeit neurologisch auffällig werden, so dass in der Regel der normale Befund konsistent normal bleibt (PRECHTL, 1986). Aus diesen Gründen ist die statistische Korrelation zwischen frühen und späteren neurologischen Befunden bei Nachuntersuchungen sehr niedrig und nur bei genügend großen Gruppen signifikant. Allerdings kann man bei retrospektiven Untersuchungen von auffälligen Kindern feststellen, dass die überwiegende Mehrheit dieser Kinder auch schon in der ersten Lebenszeit neurologisch auffällig waren. Die Verlässlichkeit einer Langzeitprognose besteht nach PRECHTL (1986) also nur dahingehend, dass das frühzeitige Erkennen von neurologischen Risikokindern, die in kurzzeitigen Nachuntersuchungen weiter selektiert werden, die Identifikation von bleibend gestörten Kindern ermöglicht.

Die Tatsache des häufigen Verschwindens früher neurologischer Störungen wurde zunächst mit Hilfe des Plastizitäts-Prinzips erklärt, das besagt, dass das sich entwickelnde Nervensystem diese neurologischen Beeinträchtigungen kompensieren kann. Aus zahlreichen Tierversuchen weiß man jedoch heute, dass bei einer frühen Schädigung des Nervensystems aberrante Verbindungen entstehen, die später funktionell werden können und die verbliebenen Restfunktionen mehr stören, als dass sie den Ausfall ausgleichen (PRECHTL, 1986). Eine Beeinträchtigung der neurologischen Funktionen sollte also schon möglichst frühzeitig erkannt werden. Aufgrund des Problems der mangelnden Kontinuität der Entwicklung des Nervensystems ist die Definition von Normwerten und die Abgrenzung zum Abnormen äußerst schwierig. In der klinischen Praxis werden in der Regel geburtshilfliche und neonatale Komplikationen als Risikofaktoren für eine Störung der neuronalen Funktionen beschrieben. Dieses „Komplikations-Konzept“ hat jedoch den Nachteil, dass weder die Risikofaktoren noch die Risiko-Folgen genau definiert werden können und somit kaum einer quantitativen Erfassung im Hinblick auf die Intensität, Dauer und Grad der Gefährlichkeit zugänglich gemacht werden können. Moderne Entwicklungstheorien berücksichtigen die Variabilität der Entwicklung, indem sie die alten hierarchischen und deterministischen Stufenmodelle zugunsten der Annahme von „essentiellen Grenzsteinen“ verworfen haben. Eine Invariabilität der Entwicklung ist demnach pathologisch. Unter „essentiellen Grenzsteinen“ versteht man das Erreichen definierter fein- und grobmotorischer, emotional-sozialer und sprachlicher Fähigkeiten, die für eine normale Entwicklung notwendige Voraussetzung sind und die spätestens zu einem Zeitpunkt, bei dem 95% aller gleich alten Kinder diese Funktion aufweisen, vorliegen müssen, damit das Kind noch als normal entwickelt angesehen werden kann. Obwohl es keine allgemein verbindliche standardisierte Entwicklungsneurologie gibt,

hat man eine Reihe von Untersuchungsverfahren entwickelt, um den Schweregrad und das Erscheinungsbild eines Entwicklungsrückstandes bzw. einer neurologischen Auffälligkeit beurteilen zu können. Die Entwicklung des Neugeborenen ist als kontinuierlicher Prozess zu verstehen, der sich zwischen dem Nervensystem, den altersabhängigen Parametern und den jeweiligen Umweltanforderungen und Bedingungen vollzieht (HAVERKAMP, 1999).

1.1.1 Beurteilung der Entwicklung des Neugeborenen

Ein Lebendgeborenes gilt per definitionem vom ersten Atemzug (Schrei) an bis zum 28. Lebenstag (LT) als Neugeborenes. Die Säuglingsperiode beginnt mit dem 29. Lebenstag und dauert bis zum 12. Lebensmonat an. Die kindliche Entwicklung lässt sich mit Hilfe der folgenden drei Prozesse beschreiben (LARGO, 2001).

1. Wachstum: die Entwicklungsparameter nehmen quantitativ zu, z. B. Körpergröße, Muskelkraft.
2. Differenzierung: die Entwicklungsparameter verändern sich qualitativ, indem sie sich morphologisch und funktionell ausdifferenzieren, z. B. Ausbildung der Greiffunktion.
3. Spezifizierung: die Entwicklungsparameter werden mit der Anpassung an die Umwelt in ihrer Funktion festgelegt, z. B. die Motorik beim Aneignen des Schreibens.

In dieser Arbeit sollen Verfahren zur Beurteilung der Entwicklung des Neugeborenen nur kurz und anhand von ausgewählten Teilbereichen dargestellt werden. Diese Teilbereiche umfassen das Wachstum, die Neuromotorik und die Kognition.

Die Ermittlung der Körpermaße, die bei jeder kinderärztlichen Untersuchung vorgenommen wird, dient der Beurteilung der körperlichen Entwicklung. Abweichungen der Wachstumsrate werden als Hinweis auf eine krankhafte Störung gewertet. Die Motorik ermöglicht dem Kind, seine Umwelt gezielt zu manipulieren.

Aus entwicklungsneurologischer Sicht sind das Reflexverhalten, die Haltungskontrolle, die Greiffunktion und später die adaptiven Funktionen (z. B. Schreiben) von Bedeutung. In jeder Altersperiode finden sich spezifische motorische Aktivitäten. Unter Kognition wird die Fähigkeit verstanden, Informationen aus der Umwelt und des Organismus aufzunehmen und zu verarbeiten und in sinnvoller Weise auf diese zu reagieren. In den ersten zwei Lebensjahren sind es vor allem die sensomotorischen Fähigkeiten, die die Basis für konkrete Erfahrungen mit der Umwelt darstellen und damit die Voraussetzung schaffen, erste Vorstellungen über die soziale und gegenständliche Umwelt zu entwickeln (LARGO, 2001).

1.1.2 Untersuchungsmethoden

1.1.2.1 Anthropometrische Maße

Mit Hilfe von Somatogrammen und Perzentilenkurven wird das Wachstum des Neugeborenen anhand seiner Körpermaße (anthropometrische Maße) unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts beurteilt (siehe Beispiel in Abbildung 1).

Für ein normales Neugeborenes gelten folgende Körpermaße (SCHMIDT & PELZ, 1999):

- Körpergewicht: durchschnittlich 3.400g, 95% der Termingeborenen wiegen zwischen 2500 und 4600g, Jungen sind im Mittel ca. 200 g schwerer als Mädchen, Erstgeborene leichter als Nachgeborene.
- Körperlänge: durchschnittlich 50 cm, 95% der Termingeborenen haben eine Länge von 45 bis 55 cm, Mädchen und Erstgeborene sind im Mittel 1cm kürzer.
- Kopfumfang: durchschnittlich 35 cm, 95% der Termingeborenen haben einen Kopfumfang von 32,6 bis 37,2 cm.

Das folgende Beurteilungsschema für anthropometrische Daten stützt sich auf RANKE & VON HARNACK (1997) sowie auf SCHMIDT & PELZ (1999) und v. BISMARCK et al., (1999). Innerhalb der Somatogramme zeigen standardisierte Kurven, sogenannte Perzentilenkurven den jeweiligen Prozentrang einer definierten Normpopulation an. Zwischen dem 3. und dem 97. Perzentil liegt der Normbereich. Abweichungen davon bedürfen einer weiteren Beurteilung als „noch normal“ oder als pathologisch. Ein Perzentil von 97 bedeutet, dass von 100 Kindern eines bestimmten Alters 96 kleiner und 3 größer sind als das betreffende Kind. Aber auch wenn die Messparameter im Normbereich liegen, können Wachstumstendenzen, die bei einer langfristigen Betrachtung der Somatogramme erkennbar werden, ein abnormes Wachstumsverhalten aufzeigen. Wachstumsstörungen und ihre möglichen Ursachen lassen sich erschließen, indem man Größe und Gewicht zueinander in Beziehung setzt.

Die am Messtag erreichte Körpergröße, nicht aber das Lebensalter, sind für die Ermittlung des Soll-Gewichtes ausschlaggebend. Das „Norm“-Gewicht wird durch das 50. Gewichtsperzentil angezeigt. Ein Index für die Gewichtsabweichung ist der Quotient aus Ist- und Sollgewicht (Längensollgewicht in %). Ein Längensollgewicht unter 85% entspricht einem Untergewicht, über 120% wird als Übergewicht gewertet (RANKE & VON HARNACK, 1997). Die Gewichtszunahme beträgt im ersten Lebensvierteljahr 25 g täglich, im zweiten 20 g, im dritten 15 g, im vierten Vierteljahr 10 g. Das Kind sollte sein Geburtsgewicht im Alter von fünf bis sechs Monaten verdoppelt und am Ende des ersten Lebensjahres verdreifacht haben. Das Kind wiegt dann etwa 10 kg (SCHMIDT & PELZ, 1999).

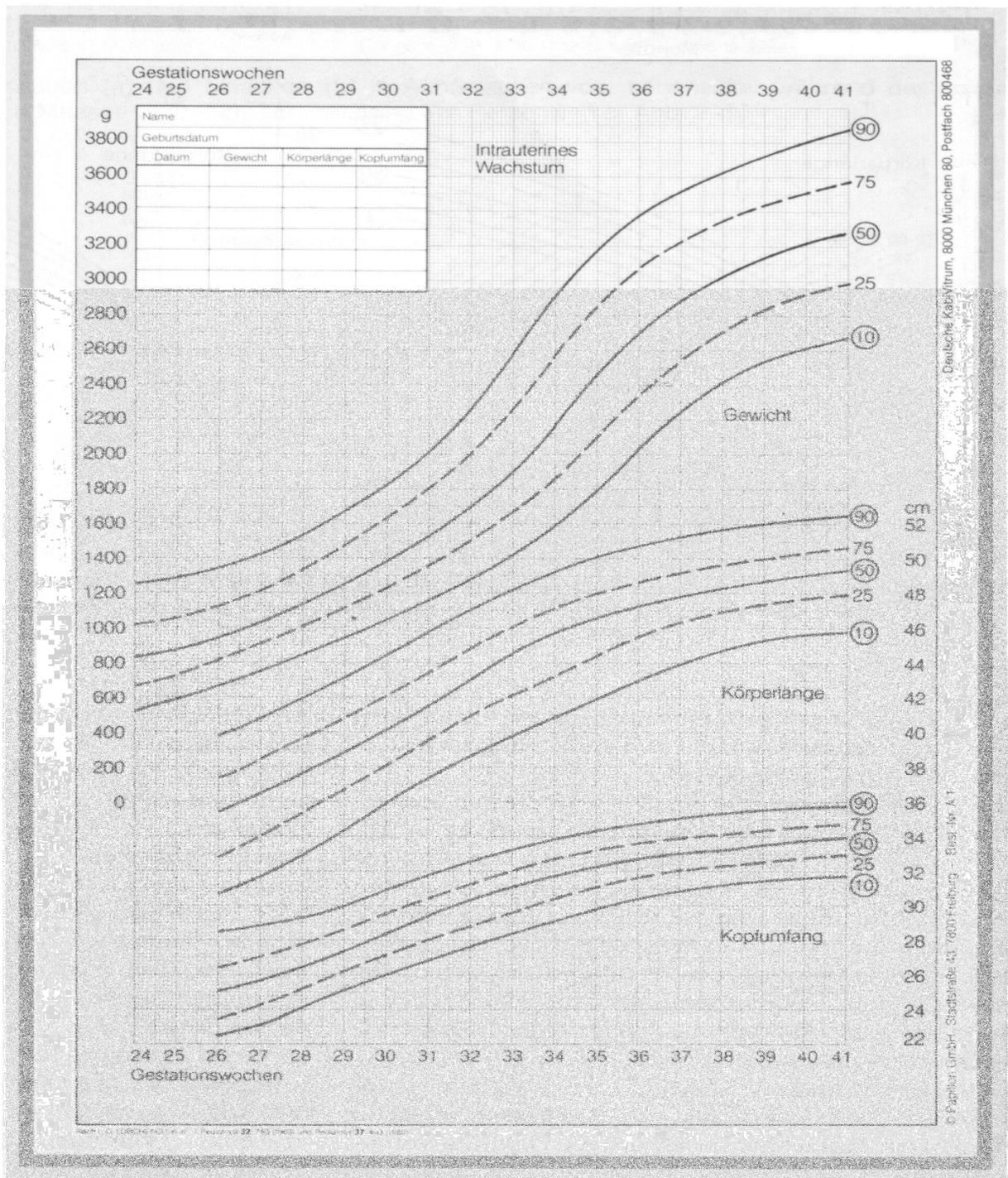


Abb. 1: Intrauterines Wachstum: Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang in Abhängigkeit vom Gestationsalter (SCHULTE, 1988, S. 7).

Beim eutrophen Neugeborenen liegt das Geburtsgewicht zwischen dem 10. und 90. Perzentil, beim hypotrophen Neugeborenen liegt das Geburtsgewicht zwei Standard-Perzentile unterhalb und beim hypertrophen Neugeborenen zwei Standard-Perzentile oberhalb der populationspezifischen intrauterinen Wachstumskurven. Als untergewichtiges Neugeborenes (low birth weight infants (LBW)) gelten Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2500g.

Bei einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g werden die Kinder als sehr untergewichtiges Neugeborenes (very low birth weight infants VLBW) und bei einem Geburtsgewicht von weniger als 1000g als extrem untergewichtiges Neugeborenes (very very low birth weight infants VVLBW) bezeichnet (v. BISMARCK et al., 1999).

Die Körperlänge wird mit dem sogenannten Stadiometer gemessen und aufgrund der größeren Genauigkeit bis zum zweiten Lebensjahr im Liegen ermittelt. Findet man Abweichungen kleiner der 3. Perzentile sollte der Verdacht auf Minderwuchs geäußert werden, bei Messungen größer der 97. Perzentile ist möglicherweise Hochwuchs zu diagnostizieren.

Die Längenzunahme beträgt im ersten Lebensjahr etwa 25 cm (SCHMIDT & PELZ, 1999). Bei der Geburt ist das Gehirn das größte Organ und der Kopf das größte Körperteil. Das Gehirn hat bei der Geburt bereits 30% seiner endgültigen Masse erreicht und wächst in den ersten beiden Lebensjahren besonders stark. Als indirekter Hinweis auf das Wachstum des Gehirns wird der frontookzipitale Kopfumfang gewertet, der auch im Rahmen der kindlichen Vorsorgeuntersuchungen regelmäßig gemessen wird. Ist der Kopfumfang im Vergleich zur Altersnorm zu klein, liegt eine Mikroenzephalie vor. Ist er zu groß, handelt es sich um eine Makroenzephalie (RANKE & VON HARNACK, 1997). Der Kopfumfang beträgt nach der Geburt 34 bis 36 cm. Hier ist die Zuwachsrate im ersten Lebensjahr am größten (SCHMIDT & PELZ, 1999).

1.1.2.2 Gestationsalter

Ein weiterer Anhaltspunkt für die Beurteilung der Entwicklung des Neugeborenen ist das Gestationsalter. Als Gestationsalter wird der Zeitraum zwischen dem ersten Tag der letzten Regelblutung und dem Tag der Geburt bezeichnet (ca. 280 Tage bzw. 40 Wochen). Die neonatale Motorik hängt sehr stark mit dem Gestationsalter des Kindes zusammen. So ist z.B. das Bewegungs- und Reflexmuster eines Frühgeborenen anders als beim reifen Neugeborenen (SCHMIDT & PELZ, 1999). Das Gestationsalter des reifen Neugeborenen reicht von der 37. vollendeten Schwangerschaftswoche bis zum Anfang der 42. Woche, das des Frühgeborenen ist geringer als 37 vollendete Wochen. Beim „übertragenen“ Neugeborenen ist das Gestationsalter größer als 293 Tage oder 42 vollendete Wochen und mehr (v. BISMARCK et al., 1999).

1.1.2.3 Apgar

Eine weiterer Indikator für die unmittelbare postnatale Vitalität eines reifen Neugeborenen ist der sogenannte Apgar-Score (APGAR, 1953), der in den ersten Minuten nach der Geburt (1., 5., 10. Minuten) bestimmt wird. Dabei werden fünf klinische Kriterien, die in drei Ausprägungen vorliegen können (siehe Tabelle 5), betrachtet. Je höher der Apgar-Score ist, desto besser ist der gesundheitliche Zustand des Kindes.

Die Bestimmung des Säure-Basen-Status ist ein fester Bestandteil und eine wesentliche Ergänzung der Zustandsbeurteilung des Kindes. Bei Frühgeborenen lässt sich der Apgar-Score nicht adäquat bestimmen, da der Muskeltonus und die Reflexerregbarkeit vom Gestationsalter abhängig sind.

Symptom	Apgarzahl*		
	0	1	2
Hautfarbe	blau oder weiß	Akrozyanose	Rosig
Atmung	Keine	langsam, unregelmäßig	Gut
Herzaktion	Keine	< 100	> 100
Muskeltonus	Schlaff	träge Flexion	Aktive Bewegung
Reflexe beim Absaugen	Keine	Grimassieren	Schreien

* Bestimmung nach 1, 5, 10 Minuten

Tab. 1: Apgar-Schema (SPEER, 2001, S. 391)

1.1.2.4 Neuromotorik – Muskeltonus und Reflexverhalten

Die sensomotorischen Funktionen sind auf allen vier Ebenen des Zentralnervensystems (Rückenmark, unterer Hirnstamm und Kleinhirn, Basalganglien, Hirnrinde) repräsentiert. Störungen der Entwicklung des Nervensystems beeinträchtigen also mit hoher Wahrscheinlichkeit vorwiegend die motorischen Leistungen. Im weiteren Verlauf des Lebens beeinträchtigen wiederum mögliche Bewegungsstörungen die psychointellektuelle und Verhaltensentwicklung des Kindes (SCHULTE, 1988). Daher stehen motorische Leistungstests bei der Beurteilung der neurologischen Entwicklung des Neugeborenen im Vordergrund.

Bei schweren Beeinträchtigungen der motorischen Entwicklung, besonders auf supraspinaler Ebene, muss immer auch mit einer Störung der sonstigen zentralnervösen Funktionen gerechnet werden. Die motorische Entwicklung sowie auch alle anderen neurophysiologischen Entwicklungsparameter vollziehen sich in Abhängigkeit vom Gestationsalter. Frühgeborene haben ganz andere Bewegungs- und Reflexmuster als reife Neugeborene. Das Vorhandensein und die Ausprägung der Spontanmotorik und der Reflexe zu einer definierten Lebenszeit sind für bestimmte Entwicklungsstufen charakteristisch, so dass sich aus dem motorischen Verhalten das Gestationsalter mit einer Genauigkeit von zwei bis drei Wochen ermitteln lässt. Diese sogenannten „Primitivreflexe“ (Abb. 2) sind entwicklungsabhängige Reflexe. Sie verschwinden allmählich mit zunehmender Ausreifung stammesgeschichtlich jüngerer ZNS-Strukturen (Neostriatum, Großhirnrinde, Pyramidenbahn) während des ersten Lebensjahres nach einem ganz bestimmten Zeitplan, der aber eine erhebliche Schwankungsbreite ausweist.

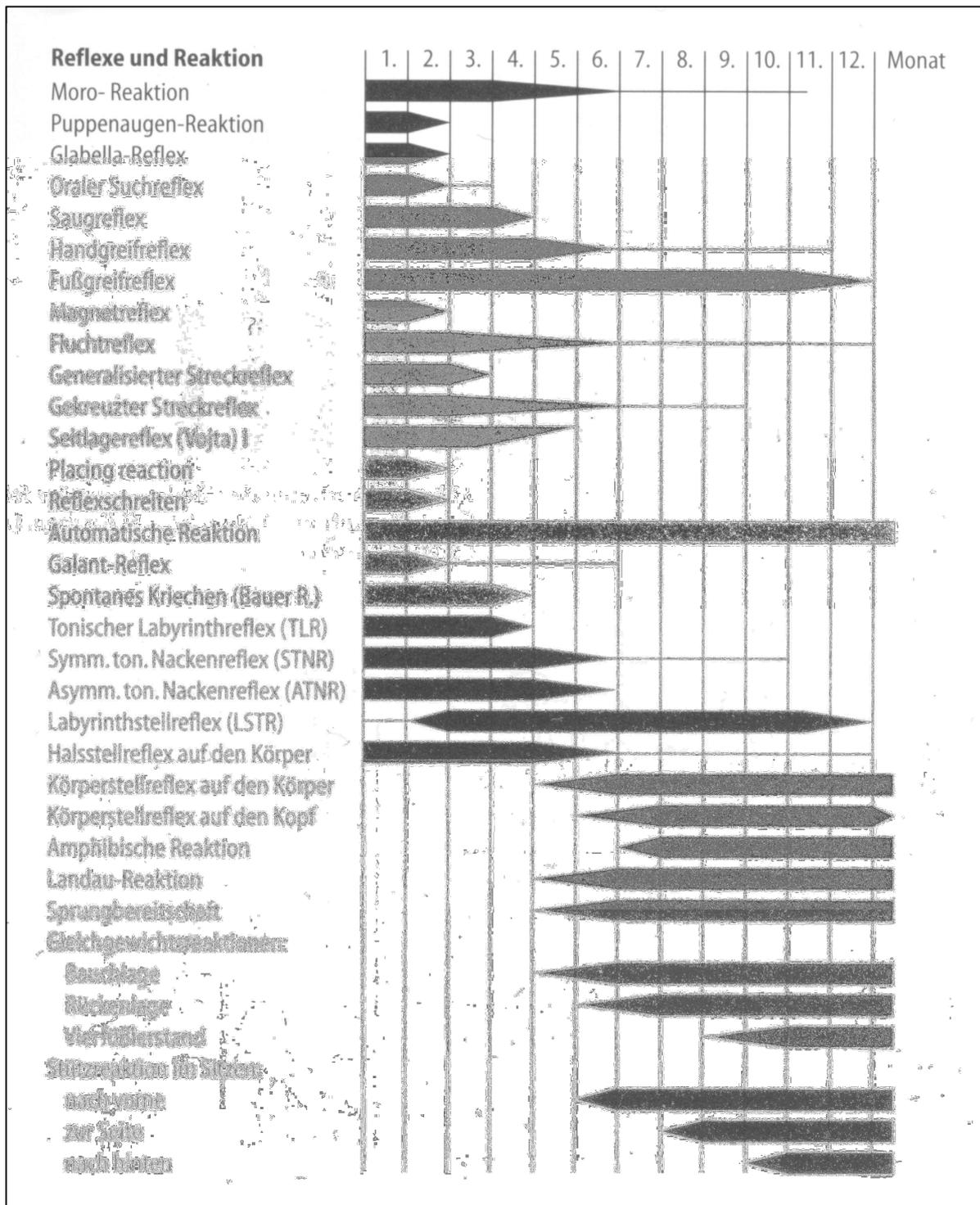


Abb. 2: Einfache u. komplexe Reflexreaktionen im ersten Lebensjahr (LARGO, 2001, S. 35)

Zu den Primitivreflexen zählen beispielsweise Reflexe der Nahrungsaufnahme, des Lage- und Bewegungssinns, Halte- und Stellreflexe (DORLÖCHTER et al., 1999). Einen Überblick über die wichtigsten Primitivreflexe gibt die folgende Tabelle 6:

Lebensmonat Reflexe

- 0-2 LM *Schreitphänomen*: automatisches Gehen, d.h. Auslösen von Schreitbewegungen, wenn das Kind senkrecht gehalten wird und mit den Füßen eine Unterlage berührt.
- 0-3 LM *Such(Rooting)-Reflex*: Mundöffnen und Hinwenden des Kopfes bei Berührung der Wange mit dem Finger; *Saugreflex*: Lippenberührung führt zu Spitzen des Mundes und kräftiger Saugbewegung.
- 0-5 LM Moro(Umklammerungs)-Reflex: bei einem lauten Geräusch, einer plötzlichen Erschütterung der Unterlage oder einem abrupten Zurückfallen des Kopfes werden die Arme ausgebreitet und die Finger gespreizt (1. Phase) und anschließend langsam wieder über der Brust zusammengeführt (2. Phase). Auch durch optische, akustische und starke taktile Reize (oder Erschütterung der Unterlage) auslösbar. Meist gefolgt von Weinen (stets am Ende der US durchführen) „Schreckreflex“.
- 0-5 LM *Palmargreifreflex*: Umfassen eines in die Handinnenfläche gelegten Fingers.
- 0-5 LM *Galantscher Rückgratreflex*: Der Säugling wird in Bauchlage in der Schwebelage gehalten und durch leichte Reizung bzw. Bestreichen der Haut in Höhe der Nieren zu einer Wirbelsäulenkrümmung und Beckenwendung gebracht.
- 0-6 LM *Asymmetrisch-tonischer Nackenreflex (ATNR)*: Durch Kopfdrehung ausgelöste Streckung der drehseitigen Extremitäten, Beugung der kontralateralen Extremitäten.
- 0-11 LM *Plantargreifreflex*: (siehe *Palmargreifreflex*) Bestreichung der Fußsohle
- 2-12 LM *Traktionsreflex*: Beim Hochziehen an den Armen wird das Mitnehmen des Kopfes bei leichter Beugung der Arme zumindest angedeutet.
- 4-12 LM *Landau-Reflex*: Der Säugling wird in Bauchschwebelage gehalten, wodurch eine Streckung von Extremitäten und Rumpf ausgelöst wird. Gleichzeitig wird der Kopf angehoben.

Tab. 2: Primitivreflexe und Lebensalter (DORLÖCHTER et al.,1999, S. 370; MANZKE & SIMON, 1995, S.52; KURZ & ROOS, 1996, S. 23)

Neben den Primitivreflexen kann man beim reifen Neugeborenen eine sehr charakteristische und ausdrucksstarke Spontanmotorik beobachten. So ist z. B. der Beugeonus der Extremitäten (Säbelfechterhaltung) vorherrschend, denn er entspricht der intrauterinen Haltung. Im Rahmen einer Untersuchung werden die spontanen Bewegungsmuster in Rücken- und Bauchlage, die Haltungskontrolle von Rumpf, Kopf und Extremitäten in verschiedenen Lagen sowie der aktive und passive Muskeltonus betrachtet.

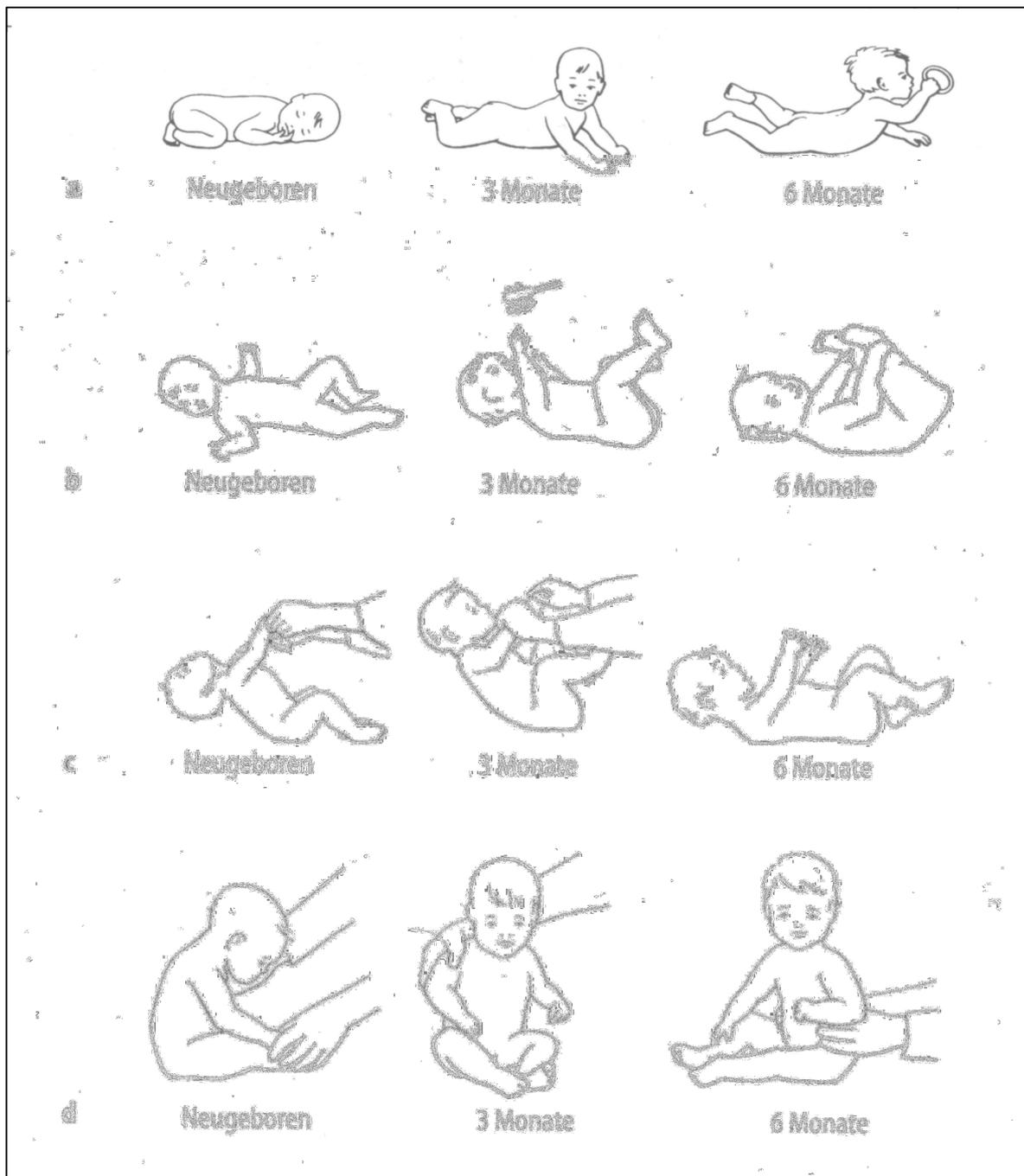


Abb. 3: Kopf- und Körperhaltung **a** in Bauchlage, **b** in Rückenlage, **c** beim Aufziehen und **d** im Sitzen in den ersten 6 Lebensmonaten (LARGO, 2001, S. 35)

Der Muskeltonus des Neugeborenen kann entweder zu stark (Hypertonie) oder zu gering (Hypotonie) ausgeprägt sein. Typische Symptome bei der Hypertonie sind ein extensierter, d.h. nach hinten überstreckter Kopf (Ophistotonus), eine starke Beugung von Armen und Beinen, „Fäusteln“, ein gesteigerter Widerstand gegen passive Bewegungen, viele Spontanbewegungen, oftmals verbunden mit einer Hyperexzitabilität, d.h. alle Reflexe sind lebhaft und überschießend auslösbar. Typisch bei der Hypotonie ist die „Froschhaltung“ (gestreckte Arme und Beine), ein verminderter Widerstand gegen passive Bewegungen, sowie wenige Spontanbewegungen (RIEGEL & LINDERKAMP, 1991).

Die Spontanmotorik beruht auf den fetalen Bewegungsweisen, die noch Wochen nach der Geburt unverändert vorhanden sind. Etwa zwei Monate nach der Geburt beginnt eine Umorganisation vieler Verhaltensmuster und sensorischer Fähigkeiten, wobei das zunächst fetale Repertoire in ein viel besseres an extrauterine Bedingungen angepasstes Verhalten verwandelt wird. Parallel mit der Entwicklung der Willkürmotorik verschwinden die neonatalen Bewegungsmuster zwischen dem dritten und vierten Lebensmonat (PRECHTL, 1986; HADDERSALGRA & PRECHTL, 1992). So erwirbt beispielsweise erst der Säugling zwischen der 6. und 8. Lebenswoche die Fähigkeit zur Kontrolle des Kopfes und erste willkürliche Greifbewegungen kann man zwischen dem 3. und 4. Lebensmonat beobachten (SCHULTE, 1988).

Im Rahmen der klinisch neurologischen Untersuchung, die auch später beim Säugling und beim Kleinkind in regelmäßigen Abständen wiederholt wird, werden die Reflexe und die Spontanmotorik des Neugeborenen getestet und beurteilt. Des weiteren wird die Funktion einzelner Hirnnerven beispielsweise anhand der Hinwendung zu Lärm- und Lichtquellen und dem Fixieren von Gegenständen (Pupillenmotorik; Bulbusbewegung) getestet und auch anhand der Vigilanz (Wachheit) beurteilt. Die Fontanelle wird auf Größe, Niveau, Spannung und Kopfumfang hin untersucht.

Im folgenden werden nun verschiedene neurologische Entwicklungstests dargestellt, die eine standardisierte Beobachtung von Neugeborenen und einen Vergleich mit altersspezifischen Referenzwerten ermöglichen. Eine universelle neurologische Untersuchungsmethode für Neugeborene gibt es jedoch nicht.

1.1.3 Neurologische Entwicklungstests für Neugeborene

1.1.3.1 Der Neurologische Optimalitätsscore (NOS)

Mit Hilfe der Neurologischen Untersuchungsmethode von PRECHTL (1977) kann der funktionale Zustand des Nervensystems bei termingerechten Neugeborenen beurteilt werden. Werden Anzeichen für eine Beeinträchtigung des Nervensystems gefunden, dann sollten die Neugeborenen in kurzen regelmäßigen Abständen weiterhin untersucht werden, um das Vorliegen einer dauerhaften Fehlentwicklung des Nervensystems frühzeitig diagnostizieren und einer Therapie zuführen zu können. Das Verfahren von PRECHTL ist also geeignet, um das Risiko einer neurologischen Schädigung beim Neugeborenen abschätzen zu können, aber eine direkte Diagnose einer vorhandenen Schädigung des Nervensystems bzw. die Vorhersage späterer Komplikationen ist nicht möglich. Dieser „Mangel an Validität“ im Hinblick auf eine langfristige Prognose geht zurück auf die theoretischen Vorstellungen PRECHTLs (1982) über die Entwicklung des Nervensystems. Seiner Ansicht nach ist ein termingerecht geborenes Kind mit komplexen neurologischen Mechanismen ausgestattet, die sich als Folge der

Anpassung an die spezifischen Bedingungen des extrauterinen Lebens verändern. Er hat beobachtet, dass sich die Entwicklung aller neurophysiologischen Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter vollzieht und dass das Vorhandensein und die Ausprägung bestimmter Bewegungs- und Reflexmuster für eine definierte Lebenszeit charakteristisch sind. Wie bereits erläutert wurde, verschwinden beispielsweise die sogenannten „Primitivreflexe“ mit zunehmender Ausreifung des ZNS während des ersten Lebensjahres nach einem ganz bestimmten Zeitplan. Ähnlich wie bei dem Konzept der „essentiellen Grenzsteine“, das jedoch erst Jahre später (MICHAELIS & NIEMAN, 1999) entwickelt wurde, hat PRECHTL (1968) eine Reihe neuronaler Funktionen ausgewählt und festgelegt, inwieweit das Vorhandensein und die Ausprägung dieser Funktionen für eine normale altersabhängige Entwicklung charakteristisch sind. Im Unterschied zu der vorher üblichen Auflistung von Risikofaktoren und daraus folgenden Einstufung in „normal“ und „pathologisch“, hat PRECHTL (1968) ein Konzept entwickelt, mit dem das Vorliegen günstiger (optimaler) Bedingungen beurteilt wird. Auf weitere Einzelheiten zum NOS soll an dieser Stelle nicht ausführlicher eingegangen werden und es wird daher auf den Methodenteil verwiesen.

1.1.3.1.1 Das Optimalitätsprinzip

Nach PRECHTL (1977) ist Optimalität nicht gleichzusetzen mit Normalität. Die Grenzen des Optimalen sind enger als die der Normalität und nicht alles, was nicht optimal ist, ist gleichzeitig pathologisch. Indem man das Optimalitätsprinzip anwendet, entgeht man der Ungewissheit der teilenden Linie zwischen normal und pathologisch. Dabei ist es äußerst wichtig, an der Definition der optimalen Bedingungen festzuhalten. Eine nicht-optimale Situation zeigt nur die Abwesenheit einer optimalen Voraussetzung an. Daher ist der von MICHAELIS et al. (1979) geprägte Begriff „reduzierte Optimalität“ weniger missverständlich.

Die Beurteilung „optimal“ ist z. B. dann zu vergeben, wenn bei Einhaltung standardisierter Untersuchungsbedingungen (Licht, Temperatur, Verhaltenszustand des Kindes („behavioral states“), etc.) eine mittelstarke Reaktion durch einen mittelstarken Reiz konsistent auslösbar ist. Eine maximale Reaktion wird nicht als optimal betrachtet, sondern als Hinweis auf eine Dysfunktion. Der Verdacht auf eine Dysfunktion würde mit einem Untersuchungsverfahren, das die Grenzen eines Systems austestet und maximale Reaktionen als die „beste“ Reaktion wertet, nicht erkannt werden. Mit Hilfe des Optimalitätskonzeptes lassen sich also Abweichungen in die eine oder andere Richtung aufdecken. Das endgültige Ergebnis der Neurologischen Untersuchung nach PRECHTL (1977) ist eine Zahl, die Summe aller als optimal beurteilten Items, die als Indikator für das Risiko des Vorliegens einer Schädigung des zentralen Nervensystems anzusehen ist.

1.1.3.2 Neonatal Behaviour Assessment Scale (NBAS)

Eingeführt wurde dieses Verfahren zur Verhaltensbeurteilung bei Neugeborenen von BRAZELTON & NUGENT (1995). Mit diesem Verfahren soll nicht nur das neurologische Reaktionsvermögen getestet werden, sondern auch die körperliche und emotionale Befindlichkeit des Neugeborenen beurteilt und damit individuelle Unterschiede zwischen den Kindern festgestellt werden. Im Zentrum dieser Verhaltensuntersuchung steht die Beurteilung des kindlichen Verhaltensrepertoires zur Initiierung und Steuerung der sozialen Interaktion mit der Bezugsperson (Mutter-Kind-Dyade). Die Skala soll bei termingerecht geborenen Kindern, die nicht vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren und nicht älter als 30 Tage sind, angewendet werden. Die Untersuchung dauert ca. 30-40 Minuten.

In der aktuellen Version besteht der Hauptteil des NBAS aus 28 Verhaltensvariablen, die auf einer neun-Punkte-Skala beurteilt werden, und 18 Reflex-Items, die mit Hilfe einer 4-Punkte Skala mit zusätzlicher Bewertung der Asymmetrie bewertet werden.

Mit den Verhaltens-Items werden spezifisch auszulösende Verhaltensmuster und 16 allgemeine Aspekte beurteilt, die, zusammen mit den Reflex-Items, konzeptionell sieben Kategorien zugeordnet werden:

1. Reflexe (Zahl abnormer Reflexe)
2. Stadium des Verhaltenszustandes (Erregungsniveau)
3. Autonome Regulation (physiologische Reaktionen auf Stress)
4. Motorik (Qualität von Muskeltonus und Bewegung)
5. Orientierung (Aufmerksamkeitsreaktion bei visuellen und auditiven Stimuli, wacher Zustand)
6. Regulierung des Verhaltenszustandes (Qualität der kindlichen Reaktion nach Erregung und Fähigkeit zur Kontrolle der Erregung als Reaktion auf Umweltreize)
7. Habituation (Reaktion auf Stimulation durch eine Rassel, Glocke, Licht und einen leichten Nadelstich mit anschließendem Nachlassen der Reaktion; leichter Schlafzustand)

Wie bei PRECHTL werden auch hier verschiedene Zustände des Kindes vorgegeben, in denen die einzelnen Untersuchungsschritte stattfinden sollen. Doch im Gegensatz zu PRECHTL, der mit Hilfe der „behavioral states“ den physiologischen Zustand des Kindes beschreibt, verwendet BRAZELTON den Begriff „states of consciousness“ zur Beschreibung des „Bewußtseinszustandes“ (arousal) des Kindes. Er geht davon aus, dass das Neugeborene seinen Bewußtseinszustand aktiv beeinflussen und damit Kontrolle über die eigenen Reaktionen auf die Umweltreize sowie auf interne Stimuli aufrechterhalten kann. Damit soll die Fähigkeit des Kindes zur Selbstorganisation beschrieben werden. Ein weiterer wesentlicher Unterschied

besteht darin, dass BRAZELTON die Häufigkeit des Wechsels der „states of consciousness“ während der Untersuchung zählt. Mit Hilfe dieses Aspektes soll das Temperament des Kindes charakterisiert werden oder seine Abweichung von der Norm.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit der BRAZELTON Skala die Reaktionen des Neugeborenen auf vielen verschiedenen Ebenen (Motorik, Kognitionen, soziales Verhalten, Temperament, Psychophysiologie) getestet werden. Damit soll das Vermögen des Kindes, sich im Angesicht der physiologischen Anforderungen der neuen extrauterinen Umwelt selbst zu organisieren, getestet und bewertet werden (PRECHTL, 1982). Nach PRECHTL (1982, S. 42) ist der „neurological part of the NBAS ... inadequate for the assessment of neural intactness or impairment“. BRAZELTON hat zwar seine Reflex-Items von PRECHTL und BEINTEMA (1968) übernommen, jedoch ohne den konzeptionellen Zusammenhang und den theoretischen Hintergrund zu berücksichtigen.

1.1.3.3 General Movements

Die Betrachtung der Qualität der spontanen Bewegungen („General Movements“; GMs) ist eine weitere von PRECHTL und seinen Mitarbeitern entwickelte neurologische Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Funktion des zentralen Nervensystems. Dabei werden mit einer Videokamera die spontanen Bewegungen des Kindes aufgezeichnet, analysiert und Bewertungskriterien zugeordnet. Normale GMs sind komplexe und variable Bewegungen, die Kopf, Rumpf, Arme und Beine einschließen. Sie sind schon im Alter von 7-8 Wochen postmentruationem (PMA) zu beobachten und sie stellen die am häufigsten gezeigte Bewegungsform während des fetalen Lebens dar. Nach der Geburt bleiben die GMs präsent bis zum Alter von 3-4 Monaten. Sie werden stufenweise durch zielgerichtetes motorisches Verhalten abgelöst. Die Bewegungsmuster der GMs verändern sich in Abhängigkeit von endogenen Reifungsprozessen, doch die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen sind bisher nicht bekannt.

Ungeachtet der altersabhängigen Veränderungen im Muster, sind normale GMs gekennzeichnet durch: einen allmählichen Bewegungsbeginn; eine Zu- und Abnahme der Bewegungsintensität; eine Beteiligung des gesamten Körpers, mit einer großen Variation im Hinblick auf die Zeit und Dauer der Bewegung der einzelnen Körperteile; einen komplexen Bewegungsablauf, d.h. bei einer Rotationsbewegung kann man zum Beispiel das Zusammenspiel von Extension und Flexion beobachten; Geschmeidigkeit der Bewegungen. Die zusammenfassende Bewertung der Komplexität, Vielfalt und Geschmeidigkeit der Bewegungen führt zu einer Klassifikation als „normal“, „leicht abnormal“ oder „definitiv abnormal“.

Bei der Entwicklung normaler GMs können drei Muster unterschieden werden (HADDERS-ALGRA, 1996, S. 40).

Muster	Zeitraum	Beschreibung
Vorzeitige GMs	vor der 36.-38. Woche PMA	Extrem variable Bewegungen, die viele Rumpfbewegungen enthalten
Krümmende, sich windende GMs	von der 36.-38. Woche PMA bis zur 6.-8. Woche postterm	Bewegungen mit einem ziemlich kraftvollen (energischen) („krümmenden“) Aspekt. Verglichen mit den vorzeitigen GMs, scheinen krümmende (sich windende) GMs, ein wenig langsamer zu sein und weniger Beteiligung des Rumpfes zu zeigen.
Zappelige GMs	von der 6.-8. Woche postterm bis zum 3.-4. Monat	Die Grundbeweglichkeit besteht aus einem kontinuierlichen Fluss von kleinen und eleganten Bewegungen, die unregelmäßig den ganzen Körper betreffen, z. B. Kopf, Rumpf und Extremitäten beteiligen sich bis zu einem ungefähr gleichen Ausmaß. Die kleinen Bewegungen können von großen (starken) und schnellen Bewegungen überlagert werden.

Tab. 3: Entwicklungsspezifische Merkmale normaler GMs (HADDERS-ALGRA, 1996)

„General Movements“ werden kaum durch äußere Reize ausgelöst, sondern sind vor allem Ausdruck einer eigenen motorischen Aktivität. Wie bereits weiter oben erläutert wurde, dienen sie dazu, diejenigen Bewegungsmuster einzuüben, die bei der Geburt auf Antrieb funktionieren müssen, wie z.B. das Atmen, das Saugen oder das Schlucken. Mit dieser Untersuchungsmethode können sowohl Feten und Frühgeborene, als auch termingerecht Geborene und 3-4 Monate alte Kinder untersucht werden. Hierbei steht nicht die Quantität der Bewegungen, sondern die Qualität der Bewegungsmuster im Vordergrund. Anhand der Veränderung der Qualität der Bewegungsmuster kann man zuverlässig auf pathologische Veränderungen des Gehirns schließen (HADDERS-ALGRA, 1996).

Bei der Analyse und Beurteilung der Bewegungsmuster wird nicht eine einzelne Bewegung eines spezifischen Körperteils, sondern das Bewegungsrepertoire des gesamten Körpers betrachtet. Auch hier definiert Prechtl wieder optimale Verhaltenszustände („states“) des Kindes, die bei der Untersuchung gegeben sein müssen. Bei der Untersuchung der General Movements ist die „aktive Wachheit“ (state 4) optimal. Die Beurteilung der Bewegungen erfolgt nach den Prinzipien der Gestaltwahrnehmung, auf Details soll jedoch in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden. Die Grundannahmen dieser Untersuchungstechnik lassen sich in zwei Tagen erlernen, aber um ein geübter Beurteiler zu sein, muss man ca. 100 Kinder untersuchen. Mit Hilfe von trainierten Untersuchern kann man eine Reliabilität (Beobachter-übereinstimmung) von mindestens 0,8 erreichen (HADDERS-ALGRA, 1996).

Im Gegensatz zu den bisher vorgestellten neurologischen Untersuchungstechniken ist diese Methode nicht invasiv, leichter und schneller durchzuführen, und damit besser geeignet für wiederholte Messungen.

PRECHTL konnte zeigen, dass sie im Gegensatz zu anderen neurologischen Untersuchungstechniken eine höhere Spezifität und eine höhere Sensibilität besitzt im Hinblick auf die Vorhersage einer neurologischen Schädigung im Alter von zwei Jahren (PRECHTL et al., 1997). Ein Vorteil ist außerdem, dass diese Methode auch intrauterin einsetzbar ist (KAINER, 2000).

1.2 Polychlorierte Biphenyle (PCB)

Polychlorierte Biphenyle kommen in unserer Umwelt natürlicherweise nicht vor, sondern wurden durch die Aktivitäten des Menschen in die Umwelt eingebracht (anthropogen). Sie wurden erstmals 1881 synthetisiert und werden technisch seit 1929, hauptsächlich jedoch seit den 50er Jahren vielfältig verwendet (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999).

1.2.1 Chemische Grundlagen

Polychlorierte Biphenyle zählen zu den chlorierten aromatischen Kohlenwasserstoffen. Sie bestehen aus zwei kovalent über eine C-C-Brücke miteinander verbundenen Phenylringen, die mit bis zu zehn Chlor-Atomen substituierbar sind.

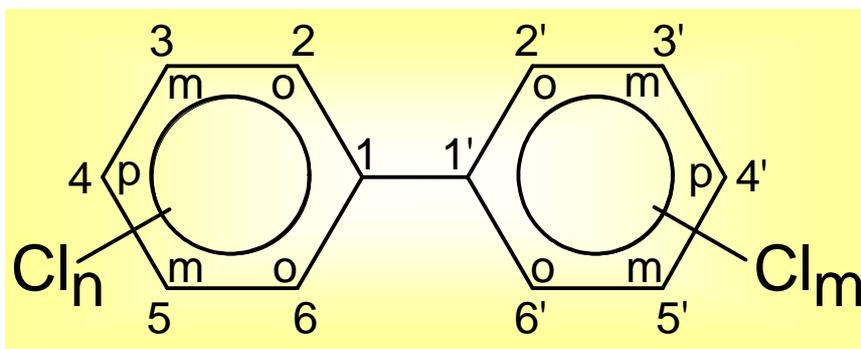


Abb. 4: Modell des PCB-Moleküls nach KOOPMANN-ESSEBOOM (1995), in WEIPERT (1999, S. 9): Darstellung der chemischen Struktur mit bezifferten Kohlenstoffatomen und Chlorierungsstellen. Die chemische Formel lautet $C_{12}H_{10-x}Cl_x$ ($x = 1$ bis 10) [o = ortho; m = meta; p = para]

In Abhängigkeit von der Stellung der Chloratome sind theoretisch 209 verschiedene Einzelverbindungen möglich, die als *Kongenerne* bezeichnet werden. Mit Hilfe der Angabe der Chlorierungsstellen werden die Kongenere systematisch benannt. Die Kongenere werden mit steigender Zahl der Chloratome im Molekül geordnet und entsprechend durchnummeriert (BALLSCHMITER & ZELL, 1980). Diese systematische Nummerierung entspricht den Regeln der „International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)“.

Die einzelnen Kongenere unterscheiden sich erheblich in ihren physikalischen, chemischen und toxikologischen Eigenschaften. Die Toxizität der einzelnen Kongenere ist abhängig vom Grad ihrer Chlorierung und der Position der Chlorsubstituenten. Die Form der Chlorierung ist bestimmend für die räumliche Anordnung des Moleküls und damit für das stereochemische Verhalten des Stoffes. Kongenere ohne Chlorsubstitution in den ortho-Positionen (2,2' und 6,6'), die an beiden para-Positionen und zwei meta-Positionen substituiert sind, nehmen im Raum am ehesten eine koplanare (ebene) Konformation ein, denn die Chlorsubstituenten an der ortho-Position behindern die freie Drehbarkeit um die zentrale Phenyl-Phenyl-Bindung. Koplanare PCB-Kongenere sind die biologisch aktivsten (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995). Je mehr Chloratome in der ortho-Position zu finden sind, desto geringer ist die Koplanarität der ortho-chlorierten Kongenere und damit auch ihre Toxizität (KOSS, 1994; SAUER et al., 1994). Man unterscheidet im wesentlichen nicht-ortho-, mono-ortho- und di-ortho-chlorierte PCB.

1.2.2 Umweltmedizinisch relevante Verbindungen

Nicht-orthochlorierte PCB zeigen am ehesten eine koplanare räumliche Anordnung und haben damit große strukturelle Ähnlichkeit zu den Dioxinen. Aufgrund der vergleichbaren biochemischen Aktivität und toxischen Wirksamkeit wurde für die Risikobewertung dieser PCB ein Dioxin-Toxizitätsäquivalenzfaktor (TEF) empfohlen, wobei das toxische Potential einzelner Verbindungen relativ zu 2,3,7,8-TCDD gewichtet wird. Aus den TEF-Werten für Einzelsubstanzen kann ein Toxizitätsäquivalenzwert (TEQ) gebildet werden, der die Toxizität eines Gemisches beschreibt (SAFE, 1990, 1993) Von der WHO/IPCS wird die Anwendung der TEF aus dem Nordic Risk Assessment (AHLBORG et al., 1994) empfohlen. Diese Äquivalenzfaktoren gewichten die in vivo-Induktion von AHH-Aktivität und basieren auf wiederholter Dosierung.

Mono- und Di- orthochlorierte PCB werden anhand der Anzahl ihrer Chlorsubstitutionen differenziert. Die Positionierung der Chloratome und die damit einhergehende Nachbarschaft der Wasserstoffatome schränkt die beiden Phenylringe in ihrer freien Drehbarkeit ein, so dass sie vorwiegend im 90°-Winkel zueinander stehen.

Zur Abschätzung der Gesamttoxizität einer Humanprobe werden in der Regel die höher-chlorierten Indikatorkongenere PCB-138, -153 und -180 bestimmt, die für die langfristige Belastung des Menschen aufgrund ihrer hohen Halbwertzeiten mit bis zu zehn Jahren repräsentativ sind.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die wichtigsten umweltmedizinisch relevanten Verbindungen.

Nicht-ortho-chlorierte Kongenere	Mono-ortho-chlorierte Kongenere	Di-ortho-chlorierte Kongenere
3,3',4,4'-TCB (Nr. 77)	2,3,3',4,4'-PCB (Nr. 105)	2,2',4,4'-TCB (Nr. 47)
3,4,4',5-TCB (Nr. 81)	2,3,4,4',5-PCB (Nr. 114)	2,2',3,3',4,4'-HCB (Nr. 128)
3,3',4,4',5-PCB (Nr. 126)	2,3',4,4',5-PCB (Nr. 118)	2,2',3,4,4',5'-HCB (Nr. 138)
3,3',4,4',5,5'-HCB (Nr. 169)	2',3,4,4',5-PCB (Nr. 123)	2,2',4,4',5,5'-HCB (Nr. 153)
	2,3,3',4,4',5-HCB (Nr. 156)	2,3,3',4,4',6-HCB (Nr. 158)
	2,3,3',4,4',5'-HCB (Nr. 157)	2,3',4,4',5',6-HCB (Nr. 168)
	2,3',4,4',5,5'-HCB (Nr. 167)	2,2',3,3',4,4',5-HCB (Nr. 170)
	2,3,3',4,4',5,5'-HCB (Nr. 189)	2,2',3,4,4',5,5'-HCB (Nr. 180)
		2,2',3,3',4,4',5,5'-HCB (Nr. 194)

Tab. 4: Umweltrelevante PCB-Kongenere nach MCFARLAND & CLARK (1989), in WEINAND-HÄRER (1996, S. 2)

Die höchsten Konzentrationen findet man in der Muttermilch und im Blutserum (CHIKUNI, 1997; GREIZERSTEIN, 1999). Diese drei Kongenere repräsentieren ca. 60% des PCB-Gesamtgehaltes in Humanproben (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999).

1.2.3 Physikalisch-chemische Eigenschaften

PCB werden technisch durch das Chlorieren von Biphenylen hergestellt. Der Chlorgehalt eines PCB-Gemisches hängt von der Dauer des Chlorierungsprozesses ab. Mit zunehmendem Chlorierungsgrad nimmt die Viskosität und Dichte dieser farb- und geruchslosen öligen Flüssigkeit stark zu, wohingegen die ohnehin geringe Wasserlöslichkeit, die im Bereich von 0,007 bis 5,9 mg/l für einzelne Kongenere liegt (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995), abnimmt. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften von PCB werden im folgenden aufgelistet (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995, S. 2):

- thermisch stabil (nicht brennbar und nicht entflammbar)
- Siedepunkt zwischen 300-400 °C
- gute Wärmeleitfähigkeit
- schlechte elektrische Leitfähigkeit
- chemisch stabil gegen Säuren und Basen
- resistent gegen Oxidation, nicht korrosionsanfällig
- wenig flüchtig
- schlecht wasserlöslich
- gut löslich in vielen organischen Lösemitteln

1.2.4 Verwendung

Aufgrund dieser besonderen Eigenschaften und ihrer vergleichsweise einfachen und preiswerten Herstellung wurden sie in zahlreichen geschlossenen, aber auch offenen Systemen hauptsächlich in der Elektroindustrie und Hydrauliktechnik eingesetzt.

Die beiden bekanntesten Handelsmarken sind Arochlor (Firma Monsanto, USA und GB) und Clophen (Firma Bayer, BRD) und zeichnen sich durch unterschiedliche Chlorierungsgrade aus. Kanechlor (Firma Kanegafuchi, Japan) ist ein weiteres häufig verwendetes PCB-Produkt. Neben diesen Produkten kamen PCB unter vielen anderen Handelsbezeichnungen in der ganzen Welt auf den Markt, zum Teil auch als Lösungen, z.B. in Chlorbenzolen (Askarele). Die bislang weltweit produzierte Menge an PCB wird auf über 1.000.000 Tonnen geschätzt (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999).

Seit 1966 werden PCB als Umweltbelastungen eingestuft (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995). Als potentielle Gefahrenquelle für den Menschen wurde PCB jedoch erst aufgrund einiger spektakulärer Vergiftungsunfälle, z. B. in Japan (1968) und in Taiwan (1979), erkannt. Zudem entdeckte man, dass bei hohen Temperaturen, wie sie zum Beispiel bei Bränden herrschen, aus den PCB polychlorierte Dibenzofurane (PCDF) und Dibenzodioxine (PCDD) entstehen, die eine erhebliche toxische Wirkung haben.

Aufgrund einer Empfehlung der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) wurde 1973 in deren Mitgliedsländern die Verwendung der PCB auf „geschlossene Systeme“ beschränkt. Die Verwendung von PCB in offenen Systemen wurde in der EG 1976 und in der Bundesrepublik Deutschland 1978 verboten. Seit 1983 wurde die PCB-Produktion in der BRD ganz eingestellt. Nach internationalen Vereinbarungen der OECD dürfen PCB, PCB-haltige Produkte und Geräte seit dem 1.1.1989 nicht mehr hergestellt, importiert, exportiert oder verkauft werden (Gefahrstoffverordnung). Durch diese Einschränkungen und Verbote gehen die Hintergrundbelastungen zurück. Weiterhin sind jedoch noch größere Mengen an PCB in geschlossenen Anlagen und Geräten, aber auch in Altlasten vorhanden und können von dort aus in die Umwelt gelangen. Als unerwünschte Nebenprodukte entstehen PCB in geringem Ausmaß in Müllverbrennungsanlagen und bei einigen chemischen Synthesen. Einträge aus natürlichen Quellen (z.B. Vulkane) sind nur wenig bekannt und vernachlässigbar. PCB-Endprodukte enthalten als Verunreinigungen herstellungsbedingt PCDF, Naphthaline (PCN) und Quaterphenyle (PCQ). Sie haben ähnliche chemische, physikalische sowie toxikologische Eigenschaften wie PCB. Wie schon erwähnt entstehen beim Verbrennen von PCB weitere toxische Substanzen. Dazu zählen neben PCDF, PCDD und PCN auch polychlorierte Chlorphenole (PCP), Hydroxy-Biphenyle (PCB-OH) und

Benzole (PCBz). In einigen Ländern werden PCB jedoch auch heute noch als Hydraulikmittel im Bergbau, als Kühlmittel in Transformatoren und als Dielektrikum in Kondensatoren eingesetzt (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999).

Im folgenden wird ein kurzer Überblick über einige wichtige Anwendungsmöglichkeiten von polychlorierten Biphenylen gegeben (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995, S. 3):

Geschlossene Systeme:

- Dielektrika in Kondensatoren
- Isolier- und Kühlflüssigkeiten in Transformatoren und Gleichrichtern

Halboffene Systeme:

- Hydraulikflüssigkeiten (Hubwerkzeuge, Pumpanlagen)
- Öle für Gasturbinen und Vakuumpumpen
- Wärmeaustauschflüssigkeiten (z. B. Ölbäder)

Offene Systeme:

- Träger von Katalysatoren bei der Polymerisierung von Olefinen
- Weichmacher in Kunststoffen (PVC, Polyethylen, Polystyrol, Polyamide, Kautschuk, Polyurethanschaumstoffe)
- Schneidöl, Bohröl und Schmierflüssigkeiten bei Metallverarbeitung
- Schmiermittel (Getriebeöl, Hochdruckpumpöle, Schraubenfette)
- Immersionsöl für Mikroskopie
- Feuerhemmende Imprägniermittel in der Elektroindustrie
- Weichmacher von Kunststoffen, Lacken und Harzen
- Bestandteil von Antifoulingfarben (z. B. Fenster- und Schiffsanstriche)
- Zusätze in Kittten, Wachsen, Asphaltmaterialien, Chlorkautschuk und Klebstoffen
- Beschichtungsmittel für Transparent- und Kopierpapier
- Zusätze in Nagellack und Textilien
- Staubbindemittel auf freiem Feld
- Pestizid-Zusatz
- Bestandteil von dauerelastischen Dichtungsmassen

Einige der besonderen Eigenschaften, die PCB für die industrielle Nutzung so wertvoll machen, machen sie zugleich gefährlich für die menschliche Gesundheit.

1.2.5 Vorkommen in der Umwelt und Aufnahme

Obwohl PCB lediglich in geringen Mengen unmittelbar in die Umwelt ausgebracht wurden (z. B. in Formulierungen von Pflanzenschutzmitteln), haben sie sich aufgrund ihrer Persistenz nach ihrer zunächst uneingeschränkten Anwendung in offenen und geschlossenen Systemen über Jahrzehnte allmählich in der Umwelt angereichert.

PCB können heutzutage im Wasser, in der Luft, im Boden und auch in lebenden Geweben (Pflanzen, Tiere, Menschen) nachgewiesen werden. Die unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften wie Dampfdruck, Wasserlöslichkeit, Photostabilität und das Chlor-substitutionsmuster der einzelnen PCB-Kongeneren, beeinflussen das Abbauverhalten und bestimmen so die Verteilung in der Umwelt. Durch die Bindung an Staubpartikel können der Transport und die Transmission mit den globalen Strömungen von Luft und Wasser erfolgen. Heutzutage gelangen PCB durch diffuse Emissionen aus Altlasten, wie Altölen, Altpapier, Pappe, Elektrobauteilen und Baumaterialien in die Luft (LILIENTHAL, 1985).

Im Rahmen von umweltmedizinischen Studien beschäftigt man sich in der Regel mit der sogenannten *Hintergrundbelastung*. Typische aus der ubiquitären Verbreitung resultierende PCB-Konzentrationen (d.h. die Summe der PCB-Kongeneren) sind im folgenden zusammengestellt (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999, S. 513):

Luft

- Außenluft 0,003 – 3 ng/m³
- Raumluft < 100 ng/ m³

Wasser

- Meer 0,03 – 1 ng/l
- Fließgewässer 5 – 100 ng/l
- Sediment 5 – 500 µg/kg TM

Boden

- Klärschlamm 10 – 200 µg/kg TM
- 100 – 1000 µg/kg TM

Lebensmittel

- Rindfleisch (Fett) 20 µg/kg
- Milchfett 10 µg/kg
- Schweinefleisch (Fett) 10 µg/kg
- Fische 2 – 20 µg/kg
- Pflanzen 2 µg/kg

Der PCB-Anteil der Luft ist keine bedeutsame Quelle für die Belastung der Lebewesen. Auch der direkte Übergang von PCB aus dem Boden in die Nahrungskette ist wegen ihrer hydrophoben Natur sehr eingeschränkt. Somit spielt der Transfer von PCB aus dem Boden in die Pflanzenwurzel nur eine untergeordnete Rolle.

Der Hauptanteil der PCB, der von Weidetieren über pflanzliches Material aufgenommen wird, befindet sich nicht in der Pflanze selber, sondern lagert gebunden an Boden- und Staubpartikel auf der Pflanzenoberfläche. So nehmen beispielsweise Grasfresser (z.B. Kühe) bis zu einem Kilogramm Erde pro Tag auf (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995). Wegen der geringen Wasserlöslichkeit sind etwa 90% der im Wasser nachgewiesenen PCB an feste Bestandteile gebunden.

Weil sich die PCB in fetthaltigen Kompartimenten ansammeln, findet man in Fischen deutlich höhere Konzentrationen der typischen Indikator-Kongeneren PCB Nr. 138, 153 und 180 als in Muscheln. In hoch belasteten Gewässern werden PCB vom Plankton zum Fisch um den Faktor 13 angereichert. Ein Fischfilet enthält 1-15% Fett je nach untersuchter Fischart. Besonders hohe Konzentrationen sind daher in den fettreichen Aalen zu beobachten. Von den toxikologisch relevanten koplanaren PCB-Kongeneren findet man im Fischfilet Werte von 0,1-37 µg/kg Nassgewicht (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995).

Luft, Wasser, Boden und Pflanzen spielen für die PCB-Aufnahme des Menschen eine geringe Rolle. Bei der inhalativen Aufnahme geht man von einer 50%igen Resorption in der Lunge aus. Die Belastung durch Inhalation kann aus der Konzentration in der Luft abgeschätzt werden. Bei einem Gehalt von 0,1 µg/m³ in der Stadtluft resultiert bei einem Atemvolumen von 20 m³ pro Tag und vollständiger Aufnahme eine tägliche Belastung von ca. 2 µg/Mensch (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995). In Abhängigkeit von der Dauer des Verbleibs der PCB auf der Haut und vom Vehikel, in dem die PCB aufgetragen werden, ist die Resorption über die Haut bei längerem Kontakt nahezu vollständig. Die dermale Absorption scheint jedoch nur ca. 7% der Aufnahme, die durch Ingestion erreicht wird, auszumachen (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995).

Von größter Bedeutung für die Belastung des Menschen sind vor allem Nahrungsmittel tierischer Herkunft (Fisch, Fleisch, Milch). Etwa 90-95% der in den Geweben des Menschen enthaltenen PCB-Gehalten werden mit diesen lipidreichen Lebensmitteln aufgenommen. Die tägliche PCB-Aufnahme aus Lebensmitteln tierischer Herkunft für den Erwachsenen wurde Ende der 80er Jahre in Deutschland auf ca. 0,05 µg/kg Körpergewicht geschätzt. Aktuelle Ergebnisse sprechen jedoch heutzutage für eine niedrige tägliche Aufnahme von ca. 0,02 µg/kg Körpergewicht (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999).

Angaben zum PCB-Gehalt in Lebensmitteln und eine Abschätzung der mittleren täglichen Aufnahme von PCB mit der Nahrung in der Bundesrepublik sind Tabelle 5 zu entnehmen. Beim Menschen findet man PCB vor allem im Fettgewebe (Muttermilch, Blutserum).

Lebensmittel	tägliche Aufnahme (g/Tag)	PCB-Gehalt		tägliche Aufnahme (138+153+180) (µg/Tag)
		(138+153+180)* (mg/kg)	Gesamt-PCB (mg/kg)	
Speisefett /-öle	30		0,013	0,098
Brot, Backwaren	166		0,004 ³	0,17
Kartoffeln	108		0,003	0,081
Gemüse	90		0,005	0,11
Obst	66		0,005	0,082
Fleisch	18,7		0,064	0,3
Wurst/Fleischwaren	18,9		0,062	0,29
Fisch, Fischprodukte	1,8	0,027 ¹		0,36 ²
Eier, Eierprodukte	3,9		0,009	0,008
Milch, Milchprodukte	11,1	0,036		0,4
Käse, Quark	5,2	0,022		0,11
Butter	11,7	0,033		0,39
Gesamtaufnahme				2,4*
Erwachsener (70 kg Körpergewicht)				(Gesamt-PCB: 4-8)
Menschliche Probe:				
Fettgewebe		1,9	6,7	
Frauenmilch (Milchfett)		0,8	1,5	
Gesamtaufnahme gestillter Säugling (3,5 kg Körpergewicht)				(Gesamt-PCB: 25)

* Summe der PCB-Indikatorkongeneren 138+153+180

¹ bezogen auf Filetgewicht

² berechnet über täglichen Filetverzehr von durchschnittlich 13 g

³ Werte für Brotgetreide

Tab. 5: Hauptquellen der PCB-Aufnahme und Abschätzung der mittleren täglichen Aufnahme von PCB mit der Nahrung in der Bundesrepublik (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995, S. 5).

Im Verlauf der Nahrungskette verschiebt sich der Anteil an niederchlorierten PCB-Kongeneren deutlich in Richtung der höher chlorierten, was auf einen raschen Abbau der

niederchlorierten und eine Anreicherung der höher chlorierten Kongenere schließen lässt. Daher überwiegen in menschlichen Fettproben die höher chlorierten Verbindungen mit mehr als fünf Chloratomen mit einem Anteil von ca. 90%, wohingegen der Anteil aller mit bis zu (einschließlich) fünf Chloratomen substituierten und damit leichter flüchtigen PCB nur bis zu ca. 10% an der Summe aller PCB ausmacht. Dies steht in Einklang mit den seit Jahren zu beobachtenden rückläufigen PCB-Konzentrationen in den für den Menschen relevanten Lebensmitteln und der abnehmenden PCB-Belastung des Menschen. In der Regel werden PCB-Konzentrationen in der Muttermilch und im Nabelschnurblut gemessen. Diese Messungen geben einen Hinweis auf die im Bevölkerungsquerschnitt nachweisbaren Konzentrationen, wobei die untersuchten Personen keinen erkennbarem Kontakt mit diesem Schadstoff hatten, d.h. keiner besonderen beruflichen Belastung ausgesetzt waren oder einen Vergiftungsunfall erlebt haben (ROCHE, 2003).

1.2.6 Biotransformation, Elimination und Speicherung

Polychlorierte Biphenyle gelangen, nachdem sie aufgenommen und nahezu vollständig über das Verdauungssystem resorbiert wurden, über das Blut in die Leber und verteilen sich von dort im gesamten Organismus. Den größten Teil der enzymatischen Umwandlung leistet die Leber. Lunge, Niere und Darmwand sind in geringerem Maße beteiligt. Da PCB kaum wasserlöslich sind, ist eine nennenswerte Ausscheidung an eine Metabolisierung zu hydrophilen Komponenten, wie Hydroxibiphenylen, Methylthio-, Methylsulfonyl- und anderen Verbindungen gebunden.

Bei höher und para-chlorierten Biphenylen ist das Ausmaß der Metabolisierung geringer und sie werden schlechter ausgeschieden, als ortho- und wenig chlorierte Komponenten (LILIENTHAL, 1985). Ca. 95% werden beispielsweise vom PCB-3, das eine vierfache Chlorierung aufweist, verstoffwechselt, hingegen vom PCB-180 mit sieben Chloratomen nur 5% (KOSS, 1994). Über eine Induktion des hepatischen mikrosomalen Oxidasesystems erfolgt die Biotransformation der PCB. Man nimmt an, dass der enzymatische Umbau über die Zwischenstufe eines Arenoxids erfolgt. Dabei wird die Anzahl der im Molekül vorhandenen Chloratome nicht verändert, ihre Stellung kann jedoch abgewandelt werden. Über die Konjugation mit Gluthathion können hydrophile Produkte entstehen, die zu einer verbesserten Elimination führen können. Auf der anderen Seite besitzen die Arenoxide ausgeprägte elektrophile Eigenschaften und können im Sinne einer Giftung Addukte mit Proteinen, RNA und DNA bilden (KOSS, 1994). PCB und ihre Metaboliten werden hauptsächlich über die Galle und den Darm ausgeschieden, weniger über die Niere.

Für niedrig chlorierte PCB dauern die Halbwertszeiten beim Menschen einige Tage, hingegen betragen sie bei den höher chlorierten PCB bis zu 10 Jahren (SHIRAI & KISSEL 1996). Der PCB-Spiegel ist abhängig von der Stoffwechselleistung und dem Fettgewebe der einzelnen Körpergewebe. Demnach verringern sich die Konzentrationen mit der Zeit zunehmend in der Reihenfolge von Fettgewebe, Haut, Leber, Niere, Gehirn und Blut. Im Fettgewebe des Menschen lassen sich durchschnittliche Konzentrationen von ein bis zwei mg/kg im Fett messen (LILIENTHAL 1985).

1.2.6.1 PCB in der Muttermilch und die Belastung von Säuglingen

Humanmilch als fettreiche Körperflüssigkeit dient als Bioindikator für die Kontamination des menschlichen Organismus mit lipophilen und persistenten Stoffen. Die mütterliche Milch ist sehr fettreich (2,5 bis 4,5 %) und ist im Vergleich zu anderen Nahrungsmitteln relativ hoch mit PCB belastet (KOPPE, 1995). Die PCB-Konzentrationen in der Humanmilch werden jedoch von zahlreichen Faktoren beeinflusst (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999):

- Stilldauer, früheres Stillen (Zahl der älteren, gestillten Kinder)
- Alter der Mutter (Akkumulation)
- Ernährungsgewohnheiten (tierische Fette, Fleisch, Fisch)
- Körpergewicht, Gewichtsreduktion während der Stillzeit

Für den mütterlichen Organismus ist die Milch einer der wenigen Eliminationspfade. Insgesamt gesehen hat die Dauer der Laktationsperiode jedoch nur einen geringen Einfluss auf die Reduktion des PCB-Gesamtgehalts (Senkung um ca. 8%). Humanmilch enthält heute durchschnittlich etwa 0,4 mg Gesamt-PCB/ kg Milchfett (SCHADE & HEINZOW, 1998). Die drei Indikator kongenere 138, 153 und 180 weisen einen Gehalt im Bereich von 0,25 mg / kg Fettanteil auf. Es ist sicher, dass die seit dem Beginn der 80er Jahre zu beobachtende Abnahme des PCB-Gehaltes in der Humanmilch nur sehr langsam voranschreitet. Mit Hilfe von Humanmilchanalysen in den Jahren 1986 bis 1997 konnte ein Absinken des PCB-Gehaltes um 60% von 1,28 auf 0,47 mg/kg Milchfett gefunden werden (SCHADE & HEINZOW, 1998). Man rechnet damit, dass PCB noch 35 bis 50 Jahre mit durchschnittlichen Gehalten über 0,01 mg/kg Fett in Humanmilch nachweisbar sein werden (WAIZENEGGER, 1998).

Die Bedeutung von PCB in der Humanmilch wird unterschiedlich bewertet. Die Muttermilch ist die Hauptquelle für die PCB-Exposition des gestillten Säuglings. Unter der Voraussetzung, dass der gestillte Säugling täglich ca. 150 ml/kg Körpergewicht an Muttermilch mit einem Fettanteil von etwa 3,5% trinkt, nimmt er damit durchschnittlich bis zu 7 µg/kg Körpergewicht an Gesamt-PCB auf (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995). Damit wird die empfohlene duldbare tägliche Aufnahmemenge des Erwachsenen von 1 µg/kg Körpergewicht

und Tag beim gestillten Säugling deutlich überschritten und liegt etwa um das 10 bis 100fache über der von Erwachsenen (VAN LEEUWEN, 2000). Anzahl und Länge der Stillperioden, sowie die Zahl der zuvor gestillten Kinder haben einen erheblichen Effekt auf die Rückstandsgehalte der Humanmilch. So wird beispielsweise im Verlauf einer dreimonatigen Laktation mit täglich 700 ml Milch und 20-30 g Fett mit maximal 2 kg Milchfett je nach Substanz ca. 10-30% der im Körper gespeicherten Rückstände ausgeschleust. Im Vergleich zu Erstgebärenden beträgt bei Frauen, die ihr zweites oder drittes Kind stillen, die durchschnittliche Rückstandsbelastung nur noch ca. 65-75% (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999).

Eine Begrenzung der Stilldauer ist jedoch vor dem Hintergrund der vielen positiven Wirkungen des Stillens abzuwägen. Abgesehen von der Förderung einer engen Mutter-Kind-Beziehung vermindert ausschließliches Stillen in den ersten drei Lebensmonaten das Risiko für gastrointestinale Erkrankungen, Infektionen der oberen Luftwege und plötzlichen Kindstod. Durch das Stillen wird außerdem die Zufuhr von Fremdeiweiß und damit die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung allergischer Reaktionen reduziert. Positive Auswirkungen für die Immunantwort im späteren Leben des Kindes werden vermutet. Mit Beginn der Zufütterung gelangen PCB über weitere Nahrungsmittel in den Körper des Kindes. Allerdings konnten in der künstlichen Säuglingsmilch keine nachweisbaren PCB-Konzentrationen gefunden werden (LANTING, 1999). Bei der Herstellung der Babynahrung werden die in der Kuhmilch enthaltenen tierischen Fette durch pflanzliche ersetzt.

Zusätzlich zur postpartalen Belastung durch die Muttermilch ist die vorgeburtliche Belastung im Mutterleib zu berücksichtigen. Die PCB sind plazentagängig und werden auf diesem Wege an das ungeborene Kind weitergegeben. (JACOBSON et al., 1984). Üblicherweise werden zur Einschätzung der pränatalen Belastung Nabelschnurblutproben analysiert (LACKMANN, 2002). In einer Untersuchung von 34 Feten und fünf verstorbenen Kindern im Alter von vier Tagen bis sieben Jahren wurde eine durchschnittliche PCB-Konzentration von 0,7 mg/kg Fettgewebe gefunden (BOSSE et al., 1996). Eine Schwangerschaft bietet also eine weitere Möglichkeit für den mütterlichen Organismus für eine Reduktion der PCB-Gesamtbelastung.

Im Alter von fünf bis zehn Jahren zeigt sich jedoch bei gestillten Kindern eine ca. 20%ige Erhöhung des Medians und ein gehäuftes Auftreten besonders hoher PCB-Gehalte bei den wahrscheinlich besonders lange gestillten (≥ 6 Monate) Kindern (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999). Doch abgesehen von diesen Zeitabschnitten im Kindesalter steigt der PCB-Gehalt im Blut mit zunehmendem Alter nahezu deutlich linear an. Unter dem Aspekt des vorsorgenden Gesundheitsschutzes und im Hinblick auf die besonders hohe PCB-Zufuhr beim Stillen werden Referenzwerte (95-Perzentile) für PCB-138, -153, und -180 und ihrer Summe im Blut und in der Humanmilch angegeben (Tabelle 6).

Wenn sich bei einer Wiederholungsanalyse unter Berücksichtigung individueller Faktoren (Alter, Gewicht, usw.) eine deutliche Überschreitung des Referenzwertes ergibt, wird aus Vorsorgegründen die Beseitigung identifizierbarer Belastungsquellen empfohlen. Allerdings ist nach der Beseitigung oder Minimierung der Belastungsquellen aufgrund der langen Halbwertszeiten der PCB-138, -153 und -180 nur ein langsamer Rückgang der Blut- oder Milchkonzentrationen dieser Kongenere zu erwarten. Bis jetzt sind keine therapeutischen Maßnahmen zur Verminderung der intrakorporalen PCB-Belastung bekannt. Die derzeitige Datenlage erlaubt auch keine ausreichende umweltmedizinisch-toxikologische Interpretation der Blut- oder Humanmilchkonzentrationen (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999).

	PCB-138		PCB-153		PCB-180		Summe PCB	
Humanblut (µg/l)								
Alter	V	P	V	P	V	P	V	P
7-10	0,5	-	0,5	-	0,3	-	1,3	-
18-25	0,8	0,8	1,0	1,0	0,7	0,8	2,5	3,2
26-35	1,0	1,5	1,5	1,9	1,0	1,5	3,5	5,6
36-45	1,3	2,2	2,0	2,8	1,4	2,2	4,6	7,6
46-55	1,6	3,0	2,5	3,7	1,9	2,9	5,7	10,0
56-65	1,8	3,7	3,0	4,6	2,2	3,5	6,8	12,2
Frauenmilch (mg/kg Fett)	0,3		0,3		0,2		0,8	

Summe PCB= PCB-138+PCB-153+PCB180
V = Vollblut, P = Plasma

Tab. 6: Referenzwerte für PCB in Humanblut (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999, S. 521) und in Frauenmilch (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999, S. 538) in der Bundesrepublik Deutschland

An dieser Stelle sei allerdings darauf verwiesen, dass die PCB-Konzentrationen in den letzten 10-15 Jahren in der Muttermilch (SCHADE & HEINZOW, 1998) und in Nabelschnurblut-Proben (LACKMANN, 2001) um bis zu 75% abgenommen haben.

1.2.7 Grenzwerte

Um eine Abschätzung des Risikos für den Menschen bei chronischer PCB-Aufnahme vornehmen zu können, werden tierexperimentelle Studien durchgeführt. So wird die maximale Schadstoffmenge, die das Tier ohne erkennbare negative Wirkung aufnehmen kann (NOAEL: no observed adverse effect level) ermittelt. Das Problem ist hierbei zum einen, dass es große Speziesunterschiede in der Empfindlichkeit gibt und verschiedene Endpunkte unterschiedliche Empfindlichkeiten aufweisen. Zum anderen muss oft die PCB-Belastung anhand der technischen Mischungen (Aroclor, Clophen, Kanechlor, usw.) ermittelt werden, doch die genaue Isomerenverteilung ist nicht bekannt und stimmt nicht mit dem Kongenerenmuster beim Menschen überein (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995). Neuere Arbeiten verwenden allerdings auch rekonstituierte Gemische mit einem dem Kongenerenspektrum der Humanmilch nachgestellten PCB-Muster (RICE, 1999; KAYA et al., 2002).

Mit Hilfe derartiger Untersuchungen und unter Berücksichtigung von epidemiologischen Daten von PCB-Unfällen wurde ein NOEL (no observed effect level) von 0,1 mg/kg Körpergewicht und Tag berechnet und unter Verwendung eines Sicherheitsfaktors von 100 ein ADI-Wert (acceptable daily intake) von 1µg/kg Körpergewicht und Tag festgelegt. Dieser Wert wird von der OECD angegeben und wurde auch von der DFG-Lebensmittelkommission übernommen (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995). In der Regel kann man davon ausgehen, dass mit der tatsächlichen täglichen Aufnahme von PCB mit der Nahrung der ADI-Wert beim Erwachsenen zu etwa 10% ausgeschöpft wird. Das bedeutet, dass auch unter Berücksichtigung der jahrelangen Akkumulation von PCB im Körper nicht zu erwarten ist, dass von den PCB in Lebensmitteln eine Gefährdung ausgeht.

1.2.8 Toxische Wirkungen von PCB beim Tier

Die akute Toxizität ist relativ gering und hängt sehr stark von der Tierart ab. Für die gebräuchlichen Versuchstiere wie Maus, Ratte und Kaninchen werden für die handelsüblichen PCB-Gemische LD₅₀-Werte (Dosis, die für 50% der Tiere letal ist) zwischen 2 und 11 g/kg Körpergewicht angegeben (ZIMMERMANN & SCHLATTER, 1995).

Eine chronische Belastung mit PCB führt jedoch auch schon in niedrigen Dosierungen zu vielfältigen biochemischen und toxischen Effekten. In Abhängigkeit von dem verwendeten PCB-Gemisch bzw. PCB-Kongener und unter Berücksichtigung der Tierart, dem Alter und Geschlecht der Tiere, der Expositionsdauer und der Applikationsform wurden vor allem kumulative Effekte in der Leber, dem Fettgewebe und dem Nervensystem beobachtet, sowie Atrophien von Milz und Thymus. Ferner zeigten sich Störungen des Immunsystems, des

lymphatischen Systems, des Verhaltens, der Reproduktion und auch eine kanzerogene Wirkung. Einen Auszug der beobachteten Veränderungen ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

Paramter	Veränderung	Tierspezies
Immunotoxizität		
Antikörperproduktion	↓	Affe, Meerschweinchen
Infektanfälligkeit	↑	Ratte
Aktivität der T-Helferzellen	↓	Maus
Lymphozyten im peripheren Blut	↓	Affe, Meerschweinchen
Endokrine Effekte		
Östrogenspiegel	↓	Affe
Schilddrüsengewicht	↑	Ratte
Schilddrüsenhormonspiegel	↓	Ratte
Leber		
Gewicht	↑	Ratte, Maus, Meerschweinchen, Affe
Porphyrinspiegel	↑	Nerz, Kaninchen, Ratte
Enzyminduktion	↑	Ratte
Reproduktions- / Neurotoxizität		
Geburtsgewicht, -größe	↓	Affe, Ratte, Maus, Meerschweinchen
Verhaltensauffälligkeiten	↑	Affe, Ratte, Maus
Lernvermögen	↓	Affe
Hyperaktivität	↑	Affe
Fertilität	↓	Ratte, Affe, Maus
Totgeburten / Abortrate	↑	Affe, Kaninchen, Meerschweinchen
Gaumen-, Kiefer-, Lippenspalten	↑	Maus
Kanzerogenität		
Leber	↑	Ratte, Maus
Haut, Lunge	↑	Maus
Mamma	↓	Ratte
Verschiedenes		
Körpergewichtsabnahme (wasting syndrome)	↑	Ratte, Affe, Kaninchen, Nerz
Hyperkeratose	↑	Ratte, Affe
Blutfettspiegel	↑	Ratte

Tab. 7: Fortsetzung: Toxische Wirkungen und biochemische Effekte von PCB im Tierexperiment (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999, S. 515)

1.2.9 Wirkungen von PCB beim Menschen

Aus der Vielzahl der beim Menschen beobachteten gesundheitsrelevanten PCB-Wirkungen, die immunologische, kanzerogene, endokrine, reproduktionstoxische und neurokognitive Effekte umfassen, sollen hier mit der neurologischen Entwicklung und dem fetalen Größenwachstum vorrangig nur solche Variablen berücksichtigt werden, die für die vorliegende Arbeit relevant sind.

In Japan (1968) und Taiwan (1979) kam es im Rahmen von Vergiftungsunfällen durch PCB-verunreinigtes Reisöl zu einer hochgradigen PCB-Belastung der Bevölkerung, wobei auch polychlorierte Dibenzofurane (PCDF) und polychlorierte Quarterphenyle (PCQ) beteiligt waren (MASUDA et al., 1986; HSU et al., 1985). In Japan waren über 1000, in Taiwan über 2000 Menschen betroffen (jap. Yusho, chin. Yu Cheng = Reisölkrankheit). Für japanische Yusho-Patienten ermittelte man eine durchschnittliche Aufnahme von 630 mg PCB und 3,4 mg PCDF, in Taiwan lag die Belastung im Mittel bei 970 mg PCB und 3,8 mg PCDF.

Bei den betroffenen Erwachsenen wurden zunächst Hautveränderungen (Chlorakne, Hyperkeratose) und später Abweichungen im Blutbild, Störungen der Lungenfunktion und vermehrt Totgeburten festgestellt. Schwerwiegendere Erkrankungen oder Störungen wiesen die Kinder auf, deren Mütter vor oder während der Schwangerschaft kontaminiertes Reisöl verzehrt hatten. Viele dieser Kinder wiesen eine Hyperpigmentierung der Haut („Colababys“) und Mundschleimhaut auf, sowie Nagelverfärbungen, Hyperplasie des Zahnfleisches, vorzeitiges Zahnen, eine abnorme Verkalkung der Schädelknochen, Störungen des Immunsystems und eine Anfälligkeit für Infektionskrankheiten. Bei ihnen konnte außerdem eine fortbestehende mangelnde Größenentwicklung, sowie eine verzögerte mentale und psychomotorische Entwicklung und ein niedriger IQ festgestellt werden (GLADEN et al., 1988; HARADA, 1976, zitiert nach SCHANTZ et al., 2003).

In einer im Staat Michigan durchgeführten Kohortenstudie wurden aus einer größeren Gesamtstichprobe 313 Mutter-Kind-Paare ausgewählt. Anhand der Angaben zum Fischkonsum wurden die Mütter der Gruppe der „PCB-Exponierten“ (242 Mütter) oder der „Kontrollgruppe“ (71 Mütter) zugeteilt (JACOBSON et al., 1984). Zusätzlich wurden PCB-Konzentrationsbestimmungen im Nabelschnurserum vorgenommen. Die Kinder wurden vom Tag der Geburt an bis zum vierten Lebensjahr unter anderem mit dem entwicklungsneurologischen Verfahren „Neonatal Behavioral Assessment Scale“ (NBAS) nach BRAZELTON & NUGENT (1995) untersucht und es wurden anthropometrische Daten erhoben. Eine Beeinträchtigung neonatal-neurologischer Verhaltensmuster war nur im Zusammenhang mit Angaben zum Fischkonsum, nicht jedoch mit den gemessenen PCB-Konzentrationen

nachweisbar (JACOBSON et al., 1984). Außerdem zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Beeinträchtigung des fetalen Wachstums bei den exponierten Müttern (FEIN et al., 1984). Auch im Alter von vier Jahren konnte bei einer 236 Kinder umfassenden Subkohorte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem PCB-Gehalt im Nabelschnurblut und einem verminderten Körpergewicht gefunden werden (JACOBSON et al., 1984).

Eine andere, ebenfalls im Staat Michigan durchgeführte Studie, untersuchte Töchter von Müttern, die Jahre zuvor über mit polybromierten (PBB) und polychlorierten Biphenylen (PCB) verunreinigte Nahrungsmittel exponiert worden waren. Etwa 20 Jahre später wurden 308 Töchter der damals exponierten Mütter im Alter zwischen 5 und 24 Jahren anthropometrisch untersucht (BLANCK et al., 2002). Die pränatale Belastung wurde abgeschätzt, indem der PCB-Gehalt im mütterlichen Blut gemessen und dann mit Hilfe eines Modells zur PCB-Elimination zurückgerechnet wurde. Töchter höher exponierter Mütter hatten ein signifikant verringertes Körpergewicht, wobei nur die PCB relevant waren.

Das „North Carolina Breast Milk and Formula Project“ war eine prospektive Kohortenstudie mit zunächst 930 Kindern (ROGAN et al., 1986b). Es handelte sich hierbei um Kinder aus der Allgemeinbevölkerung. Die Ergebnisse unterscheiden sich zum Teil erheblich von denen der Michigan-Studie. Kurz nach der Geburt des Kindes wurden Blutproben von der Mutter, aus der Plazenta und aus der Nabelschnur sowie Milchproben (colostrum) von der Mutter gewonnen (ROGAN et al., 1986a). Nach dem damaligen Stand der Analytik konnten PCB-Konzentrationen nur in der Muttermilch gemessen werden. Signifikante Korrelationen zwischen der PCB-Belastung der Muttermilch und anthropometrischen Maßen wurden nicht gefunden. Im Hinblick auf die neurologische Entwicklung, gemessen mit dem NBAS, zeigten sich nur im Zusammenhang mit den höchsten PCB-Konzentrationen signifikante Ergebnisse (ROGAN et al., 1986b).

In Oswego, New York, wurden 559 Mütter in den Jahren 1991-1994 rekrutiert. Die Höhe der PCB-Belastung wurde zunächst als relativer PCB-Belastungswert anhand des Fischkonsums berechnet (STEWART et al., 1999). Bei einer späteren Auswertung (STEWART et al., 2000) wurden Muttermilchproben und die zum Zeitpunkt der Geburt erhobenen Nabelschnurblutproben im Hinblick auf 69 verschiedene PCB-Kongeneren ausgewertet. Im Hinblick auf die bei der Geburt gemessenen anthropometrischen Daten wurden keine Zusammenhänge mit der PCB-Belastung gefunden. Bei den mit der NBAS gemessenen neurologischen Entwicklung zu den Zeitpunkten 12-24 Stunden und 25-48 Stunden nach der Geburt zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen zwei Subskalen und dem Fischkonsum bzw. dem PCB-Gehalt im Nabelschnurserum, nicht jedoch in der Milch (STEWART et al., 2000).

Eine arbeitsmedizinische Studie untersuchte den Einfluss der PCB-Exposition bei 388 Kindern, deren Mütter in der Kondensatorproduktion beschäftigt waren (TAYLOR et al., 1984). Mütter (N = 280) wurden als gering mit PCB belastet eingestuft, wenn sie in einem Bereich innerhalb des Betriebes arbeiteten, in dem sie keinen direkten Kontakt mit PCB haben konnten. Demgegenüber wurden 39 Mütter, die wenigstens ein Jahr oder länger zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Geburt in einem Betriebsbereich gearbeitet hatten, in dem ein direkter Kontakt mit PCB im Rahmen des Fertigungsprozesses möglich war, als hoch belastet eingestuft. Die PCB-Konzentration in der Luft in den hoch-exponierten Bereichen war etwa zehn mal höher als in dem gering-exponierten Bereich. Im Hinblick auf eine höhere PCB-Exposition fand man eine Verkürzung der Schwangerschaftsdauer und eine Reduktion des Geburtsgewichts. In einer weiterführenden Studie an 200 beruflich direkt und 205 nicht mit PCB belasteten Frauen, zeigte die Belastungsgruppe eine mehr als viermal höhere PCB Konzentration im Serum als die Frauen der Kontrollgruppe (TAYLOR et al., 1989).

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten PCB-Belastung der Mütter und einem geringeren Geburtsgewicht sowie einer verkürzten Schwangerschaftsdauer. Im Rahmen einer holländischen Kohortenstudie wurden insgesamt 418 Mutter-Kind-Paare aus Groningen und Rotterdam rekrutiert. PCB-Gehalte wurden im Schwangerenblut und im Nabelschnurplasma sowie in der Muttermilch gemessen. Außerdem wurden Dioxine in der Muttermilch gemessen. Die Kinder wurden nach dem NOS-Konzept mit der neurologischen Untersuchungsmethode nach PRECHTL zwischen dem 10. und 21. Tag nach der Geburt untersucht (HUISMAN et al., 1995). Es konnten schwache Zusammenhänge zwischen der neonatalen PCB-Belastung und der neurologischen Entwicklung des Neugeborenen (HUISMAN et al., 1995), sowie eine Verminderung des intrauterinen Wachstums bei erhöhter PCB-Belastung (PATANDIN et al., 1998) festgestellt werden.

Im Rahmen einer Studie auf den Faröer Inseln wurden zwischen 1994 und 1995 Neugeborene (N = 182) im Alter von zwei Wochen nach dem Optimalitätsprinzip von PRECHTL neurologisch untersucht (STEUERWALD et al., 2000). Die NOS-Messwerte wurden mit PCB-Konzentrationen im mütterlichen Serum und in der Milch sowie mit Quecksilber-Konzentrationen im Nabelschnurblut und in mütterlichen Haarproben verglichen. Die multivariaten Analysen ergaben keine signifikanten Assoziationen mit der PCB-Belastung in der Muttermilch, jedoch mit der Quecksilber-Konzentration im Nabelschnurblut. PCB-korrelierte Wachstumsverzögerungen waren nicht feststellbar (P. GRANDJEAN, persönliche Mitteilung).

In dieser retrospektiven Studie wurden ca. 5000 Kinder von Frauen von Berufsfischern der schwedischen Ost- (Ostsee) und Westküste (Atlantik) miteinander verglichen. Hier wurde die

PCB-Belastung anhand der Ernährungsgewohnheiten abgeschätzt und eine PCB-Bestimmung bei ca. 190 Frauen durchgeführt. Bei Kindern von der stärker belasteten Ostseeküste konnte eine Verminderung des Geburtsgewichts und des Kopfumfangs gefunden werden, allerdings zeigten sich keine Dosis-Wirkungsbeziehungen (RYLANDER et al., 1996).

Ziel einer finnischen Studie war es, neben der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der PCB-Belastung der Muttermilch und dem Geburtsgewicht, eine Evaluation des Einflusses anderer Umweltfaktoren durchzuführen (VARTIAINEN et al., 1998). Dazu wurden in einer städtischen und einer ländlichen Region 167 Humanmilchproben zufällig vier Wochen nach der Geburt für die Dauer von zwei Wochen gesammelt und Informationen über Mutter und Kind mit Hilfe eines Fragebogens erfasst. Obwohl die Milchbelastung mit PCB und anderen Stoffen (PCDD, PCDF) im städtischen Gebiet deutlich höher war, konnten keine Unterschiede bezüglich des durchschnittlichen Gewichts der Kinder gefunden werden. Für die Gruppe der PCB zeigte sich kein korrelativer Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht.

1.2.10 Zusammenfassung bisheriger Humanuntersuchungen

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass polychlorierte Biphenyle in Hintergrundbelastungskonzentrationen in einigen Fällen geringgradige Auswirkungen auf die neurologische und anthropometrische Entwicklung des Neugeborenen gezeigt haben, jedoch sind die vorliegenden Studienergebnisse inkonsistent. Während aus einigen Studien auch subtile Hinweise auf eine PCB-abhängige Beeinträchtigung des intrauterinen Wachstums ableitbar sind, werden diese Ergebnisse von anderen Studien nicht bestätigt. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, diesem Problem in unserer Kohorte erneut nachzugehen.

2. Fragestellung

Zunächst einmal soll untersucht werden, wie groß die Belastung der Neugeborenen mit polychlorierten Biphenylen, zum einen gemessen im Nabelschnurblut und zum anderen in der Muttermilch, war.

1) PCB im Nabelschnurblut:

In welchem Ausmaß waren die Kinder der Geburtsjahrgänge Oktober 1993 bis Mai 1995 aus dem Raum Düsseldorf bereits zum Zeitpunkt ihrer Geburt durch die Umweltchemikalie PCB gemessen im Nabelschnurblut belastet?

2) PCB in der Muttermilch:

Wie hoch war bei gestillten Kindern die Belastung mit PCB gemessen in der Muttermilch zum Zeitpunkt zwischen dem 10. und 21. Tag nach der Geburt?

3) Wie hängen die Maße für PCB gemessen im Nabelschnurblut und in der Muttermilch zusammen?

Anschließend soll untersucht werden, wie groß die Bedeutung der PCB-Belastung relativ zu anderen bekannten Einflussgrößen in bezug auf die neurologische Entwicklung des Neugeborenen zum Zeitpunkt des 10. bis 21. Lebenstages war.

1) Besteht ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen der PCB-Belastung, gemessen im Nabelschnurblut und in der Muttermilch, und der neurologischen Entwicklung des Neugeborenen, gemessen zwischen dem 10. und 21. Tag nach der Geburt?

2) Gibt es einen statistisch bedeutsamen Zusammenhang zwischen der PCB-Belastung, gemessen im Nabelschnurblut und in der Muttermilch, und der neurologischen Entwicklung des Neugeborenen auch unter Berücksichtigung relevanter Einflussgrößen (z. B. Geburtsgewicht, Gestationsalter, mütterlicher Alkoholkonsum und mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, mütterlicher Body-Maß-Index) im Rahmen multipler Regressionsanalysen?

3. Methodik

Im Rahmen der von der Europäischen Union geförderten Studie „Neonatal PCB-Exposure and Neurodevelopmental Deficit: Application and Validation of Early Indicators of Deficit“ wurden 170 Mutter-Kind-Paare in den geburtshilflichen Abteilungen des Marienkrankenhauses, des St. Vinzenz-Krankenhauses und der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf rekrutiert.

3.1 Stichprobengewinnung

Die Rekrutierung erfolgte im Zeitraum Oktober 1993 bis Mai 1995. Die Mütter wurden noch vor der Geburt angesprochen und, nach entsprechender Information, um ihre Teilnahme an der Studie gebeten. Ziel dieser Arbeit ist es, möglichst allgemeingültige Aussagen machen zu können und daher Personen aus der Normalbevölkerung einzubeziehen. Aufgrund der Freiwilligkeit der Teilnahme an dieser Studie ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich besonders an der Entwicklung und am Wohl ihres Kindes interessierte Mütter bzw. Eltern bereiterklärten, insbesondere da sich aus der Teilnahme bis auf die regelmäßigen ärztlichen und psychologischen Untersuchungen keine finanziellen oder sonstigen Vorteile ergaben. Um sicherzustellen, dass sich aufgrund besonderer Nachteile bei einzelnen Kinder keine Verzerrungen ergeben, wurde bei der Rekrutierung auf die folgenden Einschlusskriterien geachtet:

- keine ernsthaften Komplikationen oder Erkrankungen während der Schwangerschaft
- keine ernsthaften Komplikationen während der Entbindung
- keine angeborenen Anomalien oder Erkrankungen
- Apgar-Index = 7
- termingerechte Geburt zwischen der 37. und 42. Schwangerschaftswoche
- erst- oder zweitgeborenes Kind
- vorliegende schriftliche Einverständniserklärung der Mutter zur Studienteilnahme
- deutschsprachige Herkunftsfamilie, d.h. Deutsch als Muttersprache, da im Rahmen der Gesamtstudie beispielsweise zur Abschätzung der mütterlichen Intelligenz der Wortschatztest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene eingesetzt wurde.

Die Durchführung aller Teile dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf begutachtet und genehmigt.

3.2 Durchführung der Untersuchung

Jedes Neugeborene wurde zwischen dem 10. und dem 21. Tag nach der Geburt im Hinblick auf seine neurologische Entwicklung untersucht. Alle Untersuchungen wurden in der Wohnung durchgeführt, in der das Kind normalerweise lebt. Der jeweilige Besuch wurde mit den Eltern rechtzeitig abgesprochen, so dass die Betreuungspersonen nicht das Gefühl hatten, überrascht worden zu sein (z.B. weil die Wohnung nicht aufgeräumt ist).

Am Untersuchungstag wurden die Mütter mit Hilfe eines halbstandardisierten Interviews über die Umstände während der Schwangerschaft befragt. Zusätzlich wurden sie über die Ernährungsweise des Säuglings in den nächsten 24 Wochen informiert und gebeten, die Ernährungsweise des Kindes im Hinblick auf die Menge an Muttermilch, Flaschenmilch und Beikost täglich festzuhalten. Außerdem wurden sozial-anamnestische Parameter, insbesondere die Schulbildung der Eltern, erhoben.

Die Mütter waren im Vorfeld dieses Termins gebeten worden, Muttermilchproben zu sammeln. Wenn ihnen dies nicht gelungen war, wurde ihnen eine Pumpe zur Milchprobengewinnung mit der Bitte überlassen, anschließend die Probe in dem vorbereiteten und frankierten Rückumschlag an das Medizinische Institut für Umwelthygiene zu schicken.

Das Neugeborene wurde nach der neurologischen Untersuchungsmethode von PRECHTL (1977) untersucht.

Die Schulungen hinsichtlich dieser Technik wurden durch Professor TOWEN an der Universitätsklinik in Groningen (Niederlande) durchgeführt.

Unter seiner persönlichen Anleitung wurden die Untersucher 3-4 Tage auf verschiedenen Stationen der Klinik (u.a. Intensivstation, Normalstation, Wöchnerinnenstation) mit unterschiedlich erkrankten und normalen Babys mit der Untersuchungstechnik vertraut gemacht. Es wurden ca. 15 Kinder untersucht. Um später normale Babys optimal und gut beurteilen zu können, wurden neben ganz normalen Neugeborenen, Frühgeborene auf der Intensivstation, cerebral geschädigte Kinder und Kinder von ehemals Heroinsüchtigen, die später auf Methadon umgestellt wurden, untersucht. Diese Kinder fielen durch extrem gestörtes Verhalten bzw. Nichtverhalten auf und schulten damit den Blick des Untersuchers, solche geschädigten von normalen Neugeborenen zu unterscheiden. In der anschließenden anthropometrischen Untersuchung wurde das Gewicht, die Körperlänge und der Kopfumfang des Kindes gemessen. Die Ergebnisse wurden im Anschluss an die Untersuchung im Fragebogen zur neurologischen Optimalität notiert (NOS-Fragebogen im Anhang).

3.3 Unabhängige Variablen

3.3.1 Bestimmung der polychlorierten Biphenyle (PCB)

Für die Bestimmung der umweltbedingten Konzentration von PCB im Blut und in der Muttermilch wurden jeweils die drei Kongenere 138, 153 und 180 gemessen und deren Messergebnisse addiert.

3.3.1.1 PCB im Nabelschnurblut

Um Erkenntnisse über die PCB-Belastung zu gewinnen wurden Nabelschnurblutproben entnommen und eingefroren. Durch das Einfrieren und Auftauen werden jedoch die Erythrozyten zerstört, so dass durch das Zentrifugieren kein Serum hergestellt werden kann. Daher entwickelte Frau Dr. Fastabend eine Methode zur PCB-Analyse mit hämolytischen Vollblutproben. Dabei handelt es sich zwar nicht um das übliche Standardvorgehen, die Methodik wird jedoch von Chemikern voll akzeptiert, weil dadurch zwar ein systematischer aber kein zufälliger Fehler im Hinblick auf die Serumwerte erzeugt wird.

Eine genaue Arbeitsanweisung und detaillierte Beschreibung der Analytik findet sich in der Promotionsschrift von FASTABEND (2000). Das Nabelschnurblut wurde unmittelbar postpartal in Polyethylen-Monovetten abgenommen und nach der Zentrifugation in Glasprobefläschchen bei -20°C bis zur Analyse gelagert. „Die Probenvorbereitung beinhaltet eine Lösungsmittel-Extraktion (SE) mit n-Haptan und einen nachfolgenden Aufreinigungsschritt (Clean-up) der Extrakte durch Festphasen-Extraktion (SPE) mit Kieselgel. Die Trennung und Quantifizierung der einzelnen Verbindungen erfolgt durch Kapillargaschromatographie mit Elektroeinfang-Detektion (GC-ECD). Zur Erhöhung der Selektivität werden die PCB parallel auf zwei Kapillarsäulen unterschiedlicher Polarität getrennt und jeweils mit einem ECD detektiert (2-Säulen-Detektoren-Technik). Die Kalibrierung und Auswertung wird mittels zwei innerer Standards (ϵ -HCH und Mirex) durchgeführt. Die Routinefähigkeit der Methode wurden durch den Einsatz in Feldstudien mit hohen Probandenzahlen bewiesen und das Verfahren wurde erfolgreich zur Referenzwertermittlung von Ringversuchen eingesetzt, wodurch gleichzeitig eine externe Qualitätssicherung gegeben ist.“ (FASTABEND, 2000, S. 84).

3.3.1.2 PCB in der Muttermilch

Zusätzlich wurden zwischen dem 10. und 21. Lebenstag des Neugeborenen Muttermilchproben gewonnen und auf ihren PCB-Gehalt hin untersucht. Jede Milchprobe hatte ein Volumen von 10-20 ml und wurde mit Hilfe einer Milchpumpe in Aceton-gereinigten Glasbehältern gesammelt. Die Proben wurden bis zur Analyse bei -18 °C aufbewahrt.

Die Analytik wurde nach einer modifizierten Methode von STIVJE & CARDINALE (1974) durchgeführt. Das Eluat wurde nach einer Fest-Flüssig-Phasen-Extraktion mit Florisil und Isohexan und Elution mit I-Hexan/Dichlormethan zum Trocknen evaporiert. Die Rückstände wurden in einem letzten Volumen von 2 ml Isohexan wiederhergestellt und in die Phiolen eines Autosamplers transferiert. Die Analytik wurde mit einem hochauflösenden Gaschromatographen mit Elektroeinfang-Detektion durchgeführt. Details dieser Methodik wurden bereits an anderer Stelle beschrieben (SCHADE & HEINZOW, 1998). Die PCB Werte, als Summe der Kongenere 138, 153 und 180, sind bezogen auf das Milchfett (ng/g Fett). Die Bestimmung des PCB- und Fettgehaltes der Muttermilch wurde vom Institut für Umwelttoxikologie in Flintbeck bei Kiel vorgenommen.

3.4 Konfundierende Variablen

Hier werden die Variablen beschrieben, die als sog. „konfundierende“ Größen im Verdacht stehen, den Zusammenhang zwischen der PCB-Belastung im Nabelschnurblut bzw. in der Muttermilch und der Zielgröße „neurologische und anthropometrische Entwicklung des Neugeborenen“ zu beeinflussen. Die Festlegung, welche Variablen als konfundierende Variablen im Rahmen der jeweiligen statistischen Modelle berücksichtigt wurden, ist im Ergebnisteil beschrieben.

3.4.1 Blei im Nabelschnurblut

Die Bleibelastung der neugeborenen Kinder wurde unter Verwendung von Nabelschnurblutproben von der Abteilung für Analytische Chemie des Medizinischen Institutes für Umwelthygiene an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf bestimmt. Es wurden jeweils zwei Bestimmungen vorgenommen und gemittelt. Die Bleibestimmung erfolgte in Anlehnung an STOEPLER et al. (1987). Die Werte sind volumenbezogen, d.h. die Werte werden in $\mu\text{g Pb} / \text{l}$ Blut angegeben.

3.4.2 Umstände der Geburt

Die Umstände der Geburt wurden im Rahmen der Stichprobengewinnung den Krankenhausunterlagen entnommen. Im Rahmen dieser Studie wurden folgende Größen betrachtet:

3.4.2.1 Neonatale Erkrankungen

Die Variable neonatale Erkrankungen wurde mit 0-keine Erkrankungen oder 1 kodiert. Der Wert „1“ wurde bei Anzeichen für eine Infektion, Probleme bei der Nahrungsaufnahme oder ähnlichen Störungen vergeben. Kinder mit schwerwiegenden Erkrankungen wurden nicht in die Studie aufgenommen.

3.4.2.2 Apgar-Index

Für die Beurteilung des Vitalitätszustandes von Neugeborenen wird das von Virginia Apgar 1952 erarbeitete Schema zu den Zeitpunkten eine, fünf und zehn Minuten nach der Geburt eingesetzt. Dabei werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten fünf Kriterien bewertet:

Kriterien	0	1	2
A: Aussehen, Hautfarbe	blass oder blau	Stamm rosig, Extremitäten blau	vollständig rosig
P: Puls oder Herzschlag	keine	< 100 / min	> 100 / min
G: Grimassieren beim Absaugen [Reflexauslösbarkeit]	keine	Grimassieren	Schreien
A: Aktivität, Muskeltonus	träge, schlaff	geringe Bewegung der Extremitäten	aktive Bewegung
R: Respiration [Gleichmaß und Art der Atmung]	keine	langsam, unregelmäßig	kräftiges Schreien

Tab. 8: Kriterien bei der Bestimmung des Apgar-Score

Jeder Aspekt kann mit 0, 1 oder 2 bewertet werden. Die Werte der einzelnen Merkmale werden addiert. Ein Gesamtwert von 10 bedeutet, dass sich das Neugeborene in einem optimalen Zustand befindet. Ein geringer Apgar-Wert weist auf einen schlechten Vitalitätszustand des Kindes hin. Bei dieser Studie wurden Kinder mit einem Apgar-Wert von sieben oder niedriger ausgeschlossen. Besondere prognostische Bedeutung kommt dem 5-Minuten Apgar-Wert zu, da ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Apgar-Wert und einer neurologischen Spätschädigung besteht. Aus diesem Grund wurde bei den Berechnungen der 5-Minuten Apgar-Wert berücksichtigt.

3.4.2.3 Anzahl der vorangegangenen Geburten

Hierbei wurde festgehalten, das wievielte lebendgeborene Kind einer Mutter das Neugeborene war. In der Studie wurden nur erst- oder zweitgeborene Kinder berücksichtigt.

3.4.2.4 Schulbildung der Eltern

Zur Abschätzung des Sozialstatus wurde die Schulbildung beider Eltern in folgenden Kategorien erfasst: ≤ 9 Schuljahre (Kode 0), 10-12 Schuljahre (Kode 1), und > 12 Schuljahre (Kode 2). Berücksichtigt wurde der höchste Wert des Vaters oder der Mutter.

3.4.3 Umstände während der Schwangerschaft

Wie bereits erwähnt, wurden die Mütter im Rahmen der Untersuchung des Neugeborenen ca. zwei Wochen nach der Geburt mit einem halbstandardisierten Interview über die Umstände während der Schwangerschaft befragt. Für die im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Zusammenhänge wurden die folgenden Variablen ausgewählt:

3.4.3.1 Rauchen und Alkohol während der Schwangerschaft

Wenn die Mütter berichteten, in der Schwangerschaft geraucht bzw. Alkohol getrunken zu haben, wurde die Antwort mit 1 kodiert. Wenn dies nicht der Fall war, wurde die Antwort mit 0 kodiert. Dabei ist zu beachten, dass bei der Frage „Haben Sie während der Schwangerschaft alkoholhaltige Getränke zu sich genommen“ lediglich das Vorkommen von Alkoholkonsum in der Schwangerschaft festgehalten wurde und dass hierunter kein Alkoholabusus zu verstehen ist. Die Menge des konsumierten Alkohols wurde nicht erfasst.

3.4.3.2 Alter der Mutter und mütterlicher BMI vor der Schwangerschaft

Hierbei wurde das Alter der Mutter in Jahren zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes festgehalten. Aus den Angaben zur Körperlänge und zum Körpergewicht vor der Schwangerschaft wurde mittels der Formel Körpergewicht (kg) / Körpergröße (m)² der Körpermassenindex der Mutter berechnet. Bei der Einschätzung des Normalgewichtes gilt für Frauen ein Wert zwischen 18 und 24 als „normal“, Werte darunter oder darüber als unter- bzw. übergewichtig.

3.5 Abhängige Variablen

3.5.1 Bewertung der neurologischen Entwicklung des Neugeborenen

Die neonatale neurologische Untersuchung wurden zwischen dem 10. und 21. Lebenstag des Kindes durchgeführt. Bei der Untersuchung der neurologischen Entwicklung des Neugeborenen wurde darauf geachtet, dass die äußeren Bedingungen standardisiert waren, um verlässliche Informationen zu erhalten. Die Neugeborenen wurden zwei bis drei Stunden nach der letzten Mahlzeit in einer warmen Umgebung von über 27°C bis 30°C entkleidet untersucht. Dabei wurde die gesamte dem Alter des Kindes entsprechende neurologische Untersuchungsmethodik nach PRECHTL (1977) angewandt.

3.5.1.1 Neurologische Optimalität im Alter von zwei Wochen

„Die neurologische Untersuchung des reifen Neugeborenen“ nach PRECHTL (1977) ist eine standardisierte Untersuchungstechnik mit der die funktionellen Subsysteme des Nervensystems überprüft werden können. Bei der Bewertung der einzelnen Aspekte (siehe Tabelle 9) wird in der Regel das Vorhandensein und das Ausmaß beurteilt. Es werden insgesamt 60 Items detailliert betrachtet und mit Hilfe von vorgegebenen Antwortmustern mit bis zu fünf Abstufungen bewertet, wobei die „optimale“ Reaktion des Neugeborenen einer mittleren Reaktion unter optimalen Bedingungen entspricht. Die Umgebungsbedingungen sollten standardisiert sein, da diese den Verhaltenszustand (state) des Kindes beeinflussen. Das Kind soll beispielsweise in einer warmen Umgebung von 27-30 Grad Celsius untersucht werden, damit das Baby nicht zuviel Wärme produziert bzw. verliert und dadurch so unruhig wird, dass die Untersuchung nicht mehr durchgeführt werden kann. Ideal ist daher ein kleiner Raum mit einer hohen Temperatur und hellem Licht. Der innere Zustand des Kindes ist in den ersten 10 Tagen ständigen Fluktuationen unterworfen. So kann zum Beispiel die kindliche Hyperbilirubinämie und milde Dehydratation den neurologischen Zustand des Kindes beeinflussen.

I.	Körperhaltung	Beobachtung der Ruuehaltung des Kindes (symmetrisch, asymmetrisch, Ophistotonus, Froschhaltung)
II.	Spontane Bewegung	Intensität, Schnelligkeit, Symmetrie, Abwechslung, Tremor, Motilität (hyperkinetisch, hypokinetisch)
III.	Muskeltonus	Widerstand bei passiver Bewegung (Hypotonie, Hypertonie, Symmetrie)
IV.	Reflexe	Vorhandensein von Reflexen (fehlende Reflexe), Intensität der Reflexe (schwach, normal, gesteigert), Reizschwelle der Reflexe (niedrig, mittel, hoch)
V.	Schreien	Typ, Intensität

Tab. 9: Aspekte der Neurologischen Untersuchung des Neugeborenen

Das Verhalten des Kindes ist abhängig vom Verhaltenszustand, in dem es sich gerade befindet und einige Antworten mögen in bestimmten Verhaltensstadien gegeben werden, die in anderen fehlen. Deshalb ist es wichtig, mehrere Beobachtungen zu wiederholen und in einer bestimmten Reihenfolge durchzuführen. Mehrere Beobachtungen und Tests sollten nur bei dem Baby durchgeführt werden, wenn es sich in dem geeigneten Verhaltenszustand befindet. Es gibt insgesamt 6 Verhaltensstadien, wobei für jedes Item das optimale im Manual vorgegeben wird. Beim Stadium 1 sind die Augen geschlossen, eine reguläre Respiration ist vorhanden und es sind keine Bewegungen auszumachen. Stadium 4 ist in der Regel der optimale Zustand. Hier sind die Augen des Kindes offen, große Bewegungen sind zu sehen und das Kind schreit nicht. Wenn das Kind nicht in dem angemessenen Zustand ist, kann es erregt oder beruhigt werden. Falls dies ohne Erfolg durchgeführt wird, sollte die Untersuchung terminiert und wiederholt werden, wenn das Baby sich in einem adäquaten Zustand befindet. Der Ablauf der einzelnen Untersuchungsschritte ist so strukturiert, dass Untersuchungen, die das Kind stark beeinträchtigen (z.B. Galantreflex) und zu einem nicht mehr optimalen Verhaltenszustand führen, an das Ende der Gesamtuntersuchung gestellt sind. Das Training des Untersuchers dient nicht nur dazu, die einzelnen Untersuchungsschritte und den Ablauf zu erlernen, sondern auch, die Verhaltenszustände des Kindes richtig zu beurteilen und sie bei Handhabung des Kindes adäquat zu berücksichtigen. Durch ein rechnerisches Verfahren kann aus allen Items ein „Optimalitätsscore“ ermittelt werden, der maximal einen Wert von 60 erreichen kann und umso niedriger ist, desto weniger Items als optimal beurteilt wurden.

Je niedriger dieser Wert ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind eine neurologische Schädigung aufweisen könnte. Mit Hilfe der beiden Subscores Reflexe und Muskeltonus wird die Entwicklung und Reife des motorischen Systems in einem Testwert gesondert beurteilt.

3.5.1.2 NOS-Subskala Reflexe

Bei der Bewertung eines Reflexes gibt es die Ausprägungen 0, 1 und 2, wobei 0 einen niedrigen Wert repräsentiert, 1 einen mittleren Wert und 2 einen hohen Wert, der als optimal anzusehen ist. Bei der Bildung des Subscores Reflexe wurden die Werte der Reflexantworten aufsummiert, so dass ein Wert zwischen 0 und maximal 22 erreicht werden konnte. Die dabei untersuchten Reflexe waren: Lippenreflex, Glabellareflex, Bauchhautreflex, Bizepsreflex, Patellarreflex, Handgreifreflex, Fußgreifreflex, Moro-Reflex, Achillessehnenreflex, Galant-Reflex sowie die Reizschwelle. Zur weiteren Vereinfachung der Kodierung wurden anschließend Werte ≤ 10 als gering reflexiv gewertet und mit 0 kodiert, Werte von > 10 wurden mit 1 kodiert (HUISMAN et al., 1995).

3.5.1.3 NOS-Subskala Tonus

Der Muskeltonus wird bei aktiven und passiven Bewegungen des Kindes in unterschiedlichen Positionen untersucht. Bei der Bewertung des Muskeltonus bedeuten die Werte 0-nicht vorhanden, 1-leicht vorhanden und 2-stark vorhanden, wobei 2 die optimale Ausprägung darstellt. Auch hier wurden die einzelnen Werte der 10 Items aufsummiert, so dass ein Wert zwischen 0 und maximal 17 erreicht werden konnte. Zur weiteren Vereinfachung der Kodierung wurden anschließend Werte ≤ 9 als kennzeichnend für einen geringen Muskeltonus gewertet und mit 0 kodiert, Werte von > 9 wurden mit 1 kodiert (HUISMAN et al., 1995).

3.5.1.4 Die Klinische Einschätzung des neurologischen Status nach Prechtl

Nachdem alle 60 Items differenziert untersucht und bewertet worden sind, wurde eine zusammenfassende Bewertung nach dem während der Untersuchung gewonnenen Gesamteindruck vorgenommen, die zu einer klinisch-diagnostischen Klassifikation als „3-normal“, „2-suspekt“ oder „1-abnormal“ führte.

3.5.1.5 Anthropometrische Daten

Die Messungen des Gewichts, der Länge des Kindes und seines Kopfumfanges wurden bei der Geburt und zwischen dem 10. und 21. Lebenstag im Anschluss an die neurologische Untersuchung durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden jedoch nur die zum Zeitpunkt der Geburt gemessenen Daten berücksichtigt. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die erfassten Daten und den Zeitpunkt der Datenerfassung.

		Zeitpunkt der Datenerfassung	
		Geburt	2 Wochen
Unabhängige Variablen:	PCB	Nabelschnurblut	Muttermilchproben
Abhängige Variablen:	Neurologische Entwicklung des Neugeborenen	Anthropometrische Daten	Klinische Einschätzung (nach Prechtl, 1977) Neurologischer – Optimalitäts – Score NOS-Subskalen: Reflexe und Muskeltonus
Konfundierende Variablen:	Blei	Nabelschnurblut Apgar -5 Min. Geburtsgewicht Geschlecht des Kindes Anzahl der vorangegangenen Geburten Alter der Mutter BMI der Mutter vor der Geburt	Rauchen und Alkohol in der Schwangerschaft

Tab. 10: Übersicht über die erfassten Parameter und deren Erfassungszeitpunkte

4. Deskriptive Darstellung der Ergebnisse

4.1 Darstellung der Stichprobe

Insgesamt wurden die Daten von 170 Mutter-Kind-Paaren erfasst. Die Mütter waren zum Zeitpunkt der Entbindung zwischen 18 und 40 Jahre alt, mit einem Mittel von 29 ½ Jahren. Ein Viertel (25%) der Mütter gab an, während der Schwangerschaft geraucht zu haben, ca. ein Drittel (37%) hatten während dieser Zeit Alkohol getrunken. 55% (93) der Mütter waren Erstgebärende, 44% (75) waren Zweitgebärende, 1% (2) war Drittgebärende. Von den Kindern waren 57% (97) Jungen und 43% (73) Mädchen. In der folgenden Tabelle werden weitere Angaben zur genaueren Beschreibung der Stichprobe gemacht.

Variablen	N	Arithmetrisches Mittel	Minimum	Maximum	Std. Abw.	Median
Alter d. Mutter [Jahre]	170	29,5	18	40	4,39	29
BMI der Mutter [kg/m ²]	169	25,40	18	48	4,93	25
Gestationsdauer [Wochen]	170	39,94	37	42	1,22	40
Geburtsgewicht [g]	170	3495,5	2140	4660	464,26	3500
Apgar (5 Min.) [Rohwerte]	170	9,8	8	10	0,45	10

Tab. 11: Darstellung der Mittel- und Extremwerte sowie der Standardabweichungen und Mediane der Stichprobe

4.2 Verteilung der erfassten Umweltchemikalien

Im Rahmen der Untersuchung lagen Bleiwerte und PCB Werte des Nabelschnurblutes sowie PCB Werte der Muttermilch, gemessen zwei Wochen nach der Geburt, vor. Bei den untersuchten Kindern wurden zum Zeitpunkt der Geburt folgende Bleikonzentrationen im Nabelschnurblut gemessen (Tab. 12).

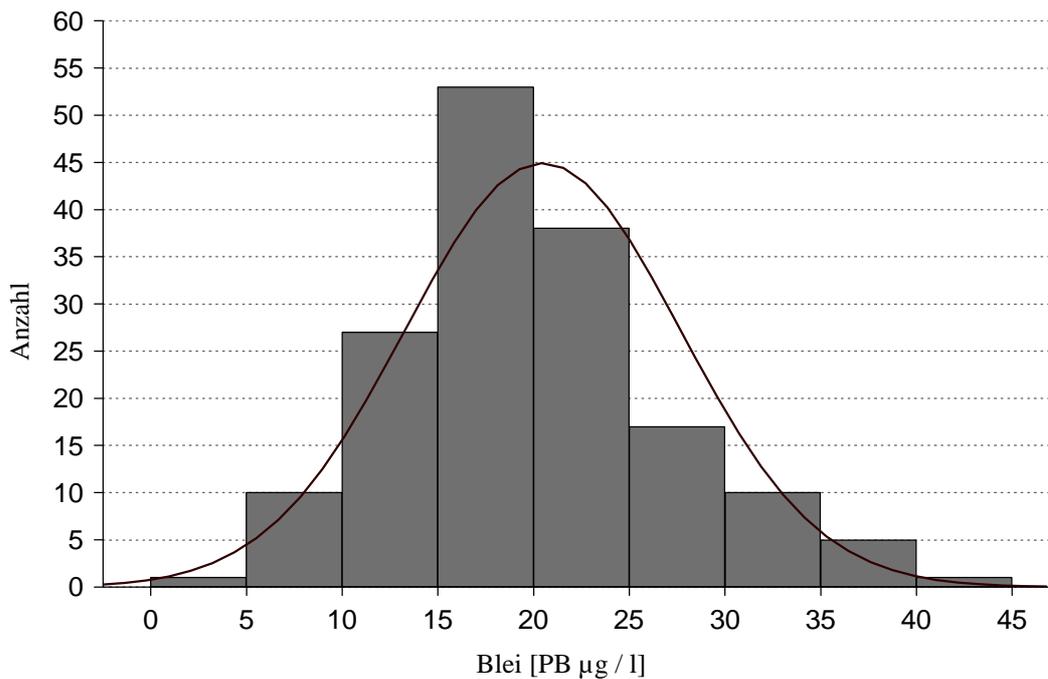


Abb. 5: Darstellung der Verteilung der Bleiexposition im Nabelschnurblut

Bei insgesamt 162 Neugeborenen (95,3% der Stichprobe) konnte die Bleiexposition mit Hilfe von Nabelschnurblutproben bestimmt werden (Abb. 5). Der Mittelwert der Proben lag bei 20,5 µg/l, der Median bei 20 µg/l, das 95%-Konfidenzintervall lag bei 19,4µg/l bis 21,6µg/l (Tab. 12). Der niedrigste Wert betrug 5 µg/l und der höchste lag mit 45 µg/l um das 9fache darüber. Es ergab sich eine Standardabweichung von 7,19. Wie mit Hilfe des Shapiro-Wilks W-Test gezeigt werden kann, sind die Bleiwerte nicht normalverteilt ($W = 0,97$, $N = 162$, $p = 0,002$). Ein statistisch bedeutsamer Unterschied in der Körperlast von erstgebärenden (Mittel: 20,48, $N = 88$, Stabw. = 7,13) und zweitgebärenden (Mittel: 20,50, $N = 72$, Stabw. = 7,42) Müttern konnte nicht gefunden werden (t -Wert = -0,02, $FG = 158$, $p = 0,98$).

Von insgesamt 141 Neugeborenen (82,5% der Stichprobe) konnten Nabelschnurblutproben zur PCB-Bestimmung in ausreichender Menge gewonnen werden (Abb. 6). Der Mittelwert lag bei 0,41 ng/ml, der Median bei 0,39 ng/ml, das 95%-Konfidenzintervall lag bei 0,38 ng/ml bis 0,44 ng/ml (Tab. 12). Der niedrigste Wert betrug 0,04 ng/ml und der höchste lag mit 1,13 ng/ml um das 28fache darüber. Es ergab sich eine Standardabweichung von 0,20. Mit Hilfe des Shapiro-Wilks W-Test kann gezeigt werden, dass die Nabelschnurblutwerte nicht normalverteilt sind ($W = 0,94$, $N = 141$, $p < 0,0001$). Ein signifikanter Unterschied in der Körperlast von erstgebärenden (Mittel: 0,39, $N = 78$, Stabw. = 0,22) und zweitgebärenden (Mittel: 0,44, $N = 61$, Stabw. = 0,19) Müttern wurde nicht gefunden (t -Wert = -1,299, $FG = 137$, $p = 0,20$).

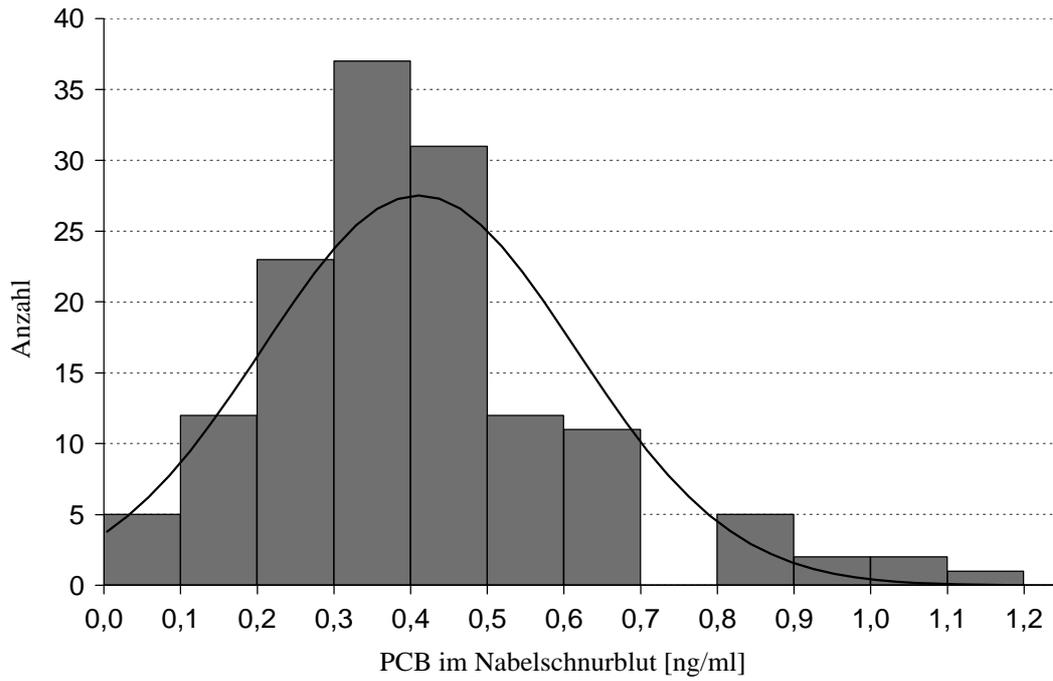


Abb. 6: Verteilung Σ PCB 138, 153, 180 im Nabelschnurblut

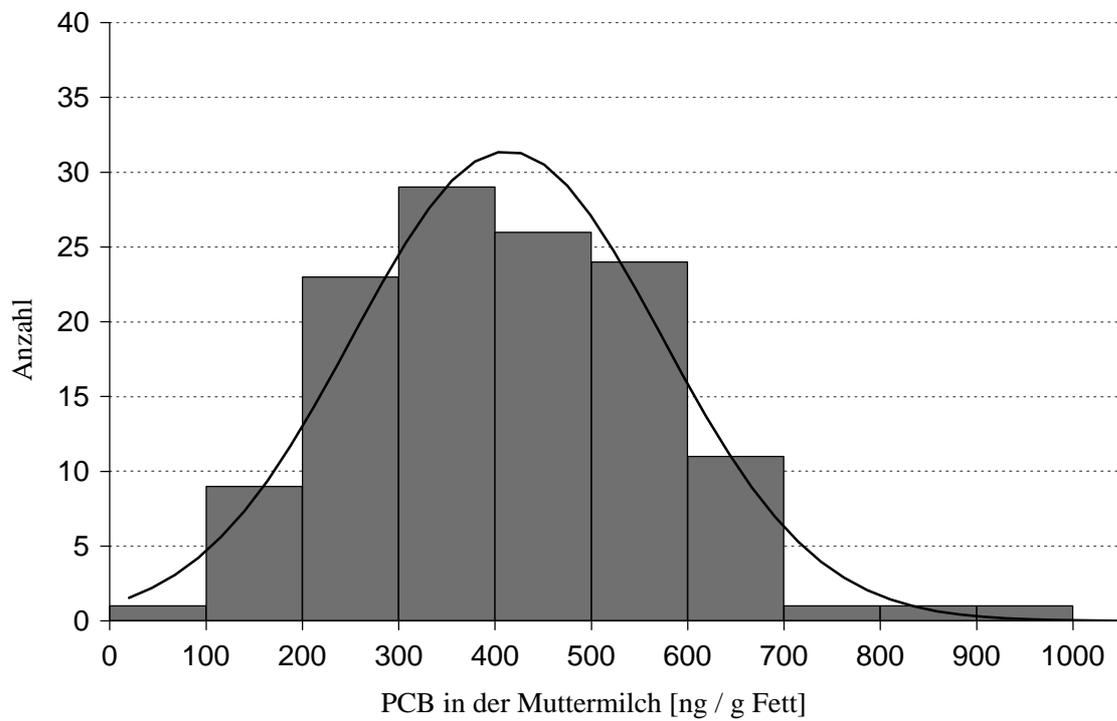


Abb. 7: Verteilung Σ PCB 138, 153, 180 in der Muttermilch (10. bis 21. Lebenstag)

Bei den Kindern, die gestillt wurden, konnte die in der Abbildung 7 dargestellte Muttermilchbelastung festgestellt werden. Zwischen dem 10. und 21. Lebenstag des Neugeborenen konnten von 126 stillenden Müttern (73,7% der Stichprobe) Muttermilchproben gesammelt und analysiert werden. Die am höchsten belastete Milch enthielt 944 ng PCB/g Fett; sie war somit 15fach höher belastet als die am niedrigsten belastete Milch mit 64 ng PCB/g Fett. Der Mittelwert betrug 412,65 ng PCB/g Fett, der Median lag bei 404,5 ng PCB/g Fett, und es ergab sich eine Standardabweichung von 160,09 ng PCB/g Fett. Das 95%-Konfidenzintervall lag bei 384,42 ng PCB/g Fett bis 440,88 ng PCB/g Fett. Wie mit Hilfe des Shapiro-Wilks W-Test gezeigt werden kann sind die Milchspurwerte normalverteilt ($W = 0,99$, $N = 126$, $p = 0,30$). Ein signifikanter Unterschied in der Körperlast von erstgebärenden (Mittel: 423,46, $N = 71$, Stabw. = 156,09) und zweitgebärenden (Mittel: 403,74, $N = 53$, Stabw. = 166,38) Müttern konnte nicht gefunden werden (t -Wert = 0,68, $FG = 122$, $p = 0,50$).

4.2.1 Zusammenfassung der deskriptiven Ergebnisse zu den Blei und PCB Messungen

Variablen	Arith. Mittel	5%-Perzentil	25%-Perzentil	Median	75%-Perzentil	95%-Perzentil	Std. Abw.
Blei im Nabelschnurvollblut N=162 [$\mu\text{g/l}$]	20,29	10,0	16,0	20,0	24,0	35,0	7,07
PCB im Nabelschnurblut N=141 [ng/ml]	0,41	0,11	0,28	0,39	0,50	0,83	0,20
PCB in der Muttermilch N=126 [ng/g Fett]	412,65	173,0	294,0	404,5	535,0	679,0	160,09

Tab 12: Darstellung der Blei und PCB - Belastung der Kinder

Bereits zum Zeitpunkt der Geburt lassen sich also PCB im Nabelschnurblut nachweisen. Es bestehen schon zu diesem Zeitpunkt deutliche Belastungsunterschiede (Faktor 28) zwischen den einzelnen Kindern. Auch die Muttermilch ist in dieser Stichprobe um den Faktor 15 unterschiedlich hoch belastet. Eine Belastung des Nabelschnurblutes durch Blei war ebenfalls feststellbar. Sie variierte zwischen den Kindern um das 9fache (jeweils Maximum gg. Minimum).

Da die Expositionsdaten für Blei und PCB-Nabelschnurblut nicht normalverteilt waren, gingen alle Belastungswerte (Blei, PCB-Nabelschnurblut, PCB-Muttermilch) in den folgenden korrelations- und regressionsanalytischen Berechnungen als logarithmierte (\log_2) Werte ein.

4.2.2 Zusammenhänge zwischen den Parametern der PCB-Belastung

Die Korrelation der logarithmierten Expositionsdaten (\log_2) für PCB, gemessen im Nabelschnurblut sowie zwischen dem 10. bis 21. Tag nach der Geburt in der Muttermilch, spricht für einen mittleren Zusammenhang dieser beiden Parameter ($r = 0,57$, $N = 103$, $p = 0,000$), wie in Abbildung 8 zu sehen ist.

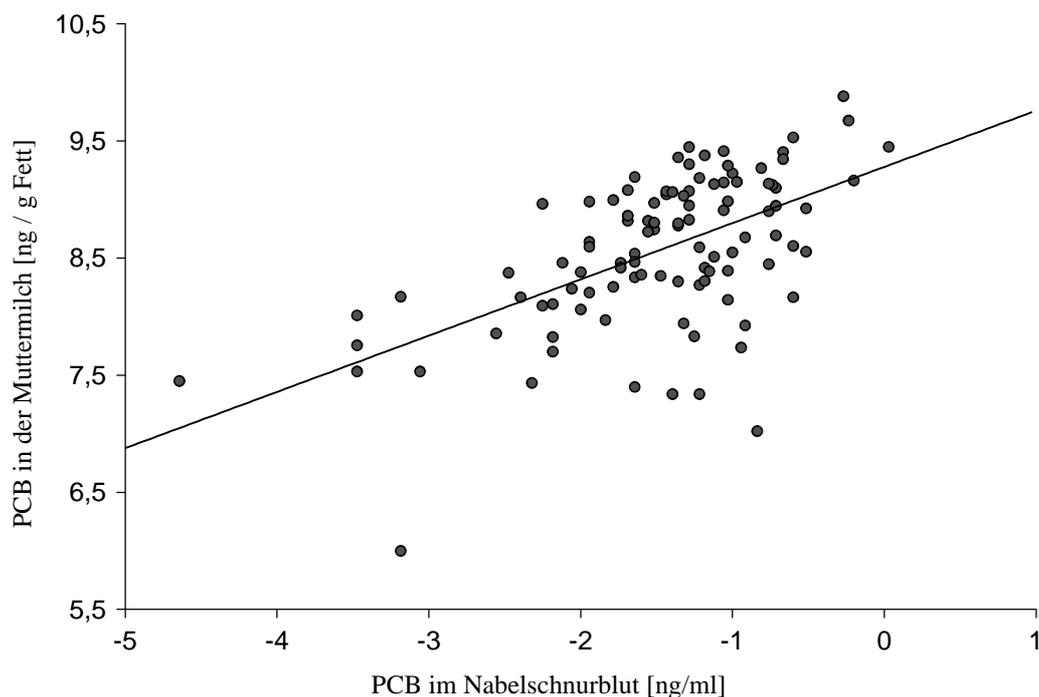


Abb. 8: Zusammenhang zwischen den logarithmierten (\log_2) PCB Expositionswerten, gemessen im Nabelschnurblut und in der Muttermilch

4.3 Die neurologische Entwicklung zwei Wochen nach der Geburt

4.3.1 Neurologische Optimalität im Alter von zwei Wochen

Zwischen dem 10. und dem 21. Lebenstag wurden die Neugeborenen neurologisch untersucht. Der NOS lag im Mittel bei 54,7, mit einem Median von 55 und einer Standardabweichung von 3,34. Die Werte variierten zwischen 43 und 60, so dass alle Kinder zu diesem Untersuchungszeitpunkt einen NOS im oberen Drittel der möglichen Werte zwischen 0-60 erreichten. Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen 54,21 und 55,22.

Da diese Variable nicht normalverteilt ist (Abbildung 9), wurde sie für die weitere korrelationsanalytische Betrachtung nach der Formel $(-1 * \log_2(60,5 - \text{NOS} - 2 \text{ Wochen}))$ transformiert und so der Normalverteilung angenähert.

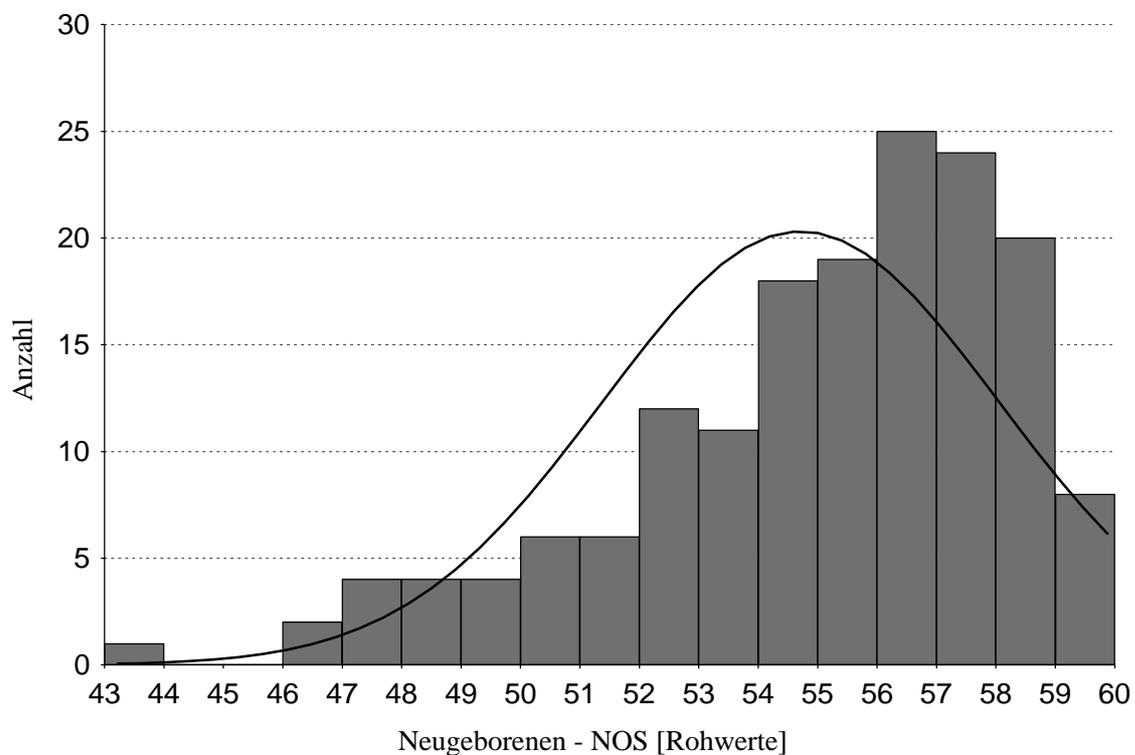


Abb. 9: Verteilung der Ergebnisse der Neurologischen Optimalitätsuntersuchung zwischen dem 10. und dem 21. Lebensstag

4.3.2 NOS-Subskalen: Reflexe und Tonus

Bei der Betrachtung der NOS-Subskala Reflexe hatten 91 (53,5%) Kinder einen Wert ≤ 10 und wurden daher als schwach reflexiv eingeordnet. 79 (46,5%) Kinder hatten einen Wert >10 und wurden als stark reflexiv beurteilt.

Bei der Betrachtung der NOS-Subskala Muskeltonus hatten 84 (49,4%) Kinder einen Wert ≤ 9 und wurden als schwach tonisch eingeordnet. 86 (50,6%) Kinder hatten einen Wert >9 und wurden als stark tonisch beurteilt.

4.3.3 Klinische Einschätzung nach Prechtl

Bei der Gesamtbewertung des neurologischen Status lagen die Daten von 167 Kindern vor: 134 (80,2%) wurden als normal (3), 24 (14,4%) als suspekt (2) und 9 (5,4%) als abnormal (1) eingestuft.

4.3.4 Anthropometrische Daten

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die anthropometrischen Maße zum Zeitpunkt der Geburt. Wie man mit Hilfe des Shapiro-Wilks W-Test zeigen kann, ist nur die Variable Geburtsgewicht normalverteilt.

Variablen	Arith. Mittel	Median	Min	Max	Std. Abw.	W	p
Geburtsgewicht N=170 [g]	3495,5	3500	2140	4660	464,26	0,995	0,88
Körperlänge N=170 [cm]	52,6	52,5	44	60	2,35	0,981	0,02
Kopfumfang N=170 [cm]	35,7	36	32	39	1,22	0,974	0,003

Tab 13: Darstellung der anthropometrischen Daten, gemessen bei der Geburt

5. Analyse der Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung und der Entwicklung des Neugeborenen

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der frühen PCB-Belastung auf die Entwicklung des Neugeborenen zu betrachten. Zu diesem Zweck wurden Rohkorrelationen und anschließend multiple Regressionsanalysen berechnet. Die angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten gelten für eine zweiseitige Testung. In den folgenden Abbildungen 10 und 11 werden die Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung, zum einen gemessen im Nabelschnurblut und zum anderen in der Muttermilch, und verschiedenen Parametern der neurologischen Entwicklung des Neugeborenen, gemessen zwischen dem 10. und dem 21. Tag nach der Geburt, dargestellt. Man sieht, dass entgegen den Erwartungen die NOS-Werte mit steigenden PCB-Konzentrationen leicht zunehmen.

5.1 Korrelative Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung und Neurologischen Maßen im Alter von zwei Wochen

Die entsprechenden Koeffizienten sind in Tabelle 14 dargestellt. Die Tabelle enthält die Zusammenhänge zwischen den jeweiligen PCB-Konzentrationen, gemessen im Nabelschnurblut und in der Muttermilch, und dem globalen NOS-Score, den Subskalen Reflexe und Tonus und der Klinischen Einschätzung nach Prechtl. Die Zusammenhänge zwischen den logarithmierten Werten (\log_2) für die PCB-Belastung und den logarithmierten Werten der Neurologischen Optimalität ($-1 \cdot \log_2(60,5 - \text{NOS-2 Wochen})$), gemessen zwischen dem 10. und 21. Tag nach der Geburt, sind positiv (0,15 bzw. 0,07), aber auf einem deutlich niedrigen Niveau.

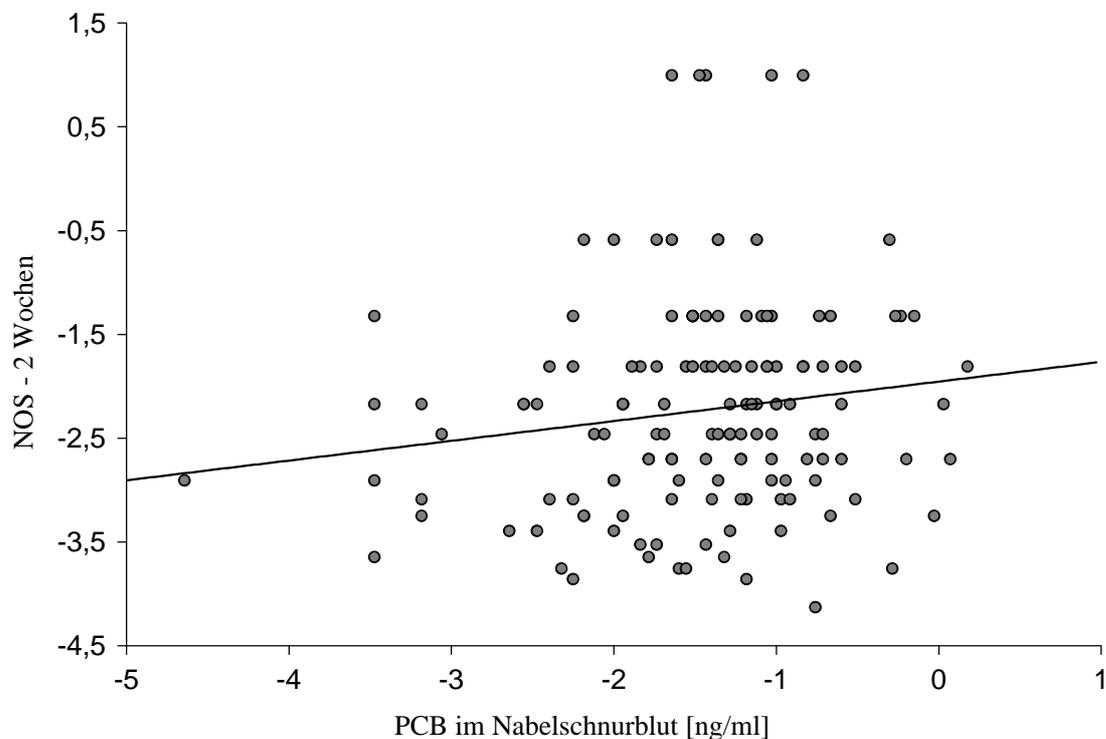


Abb. 10: Zusammenhang zwischen den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen im Nabelschnurblut und dem Neurologischen Optimalitätsscore [$-1 \cdot \log_2(60,5 - \text{NOS-2 Wochen})$]

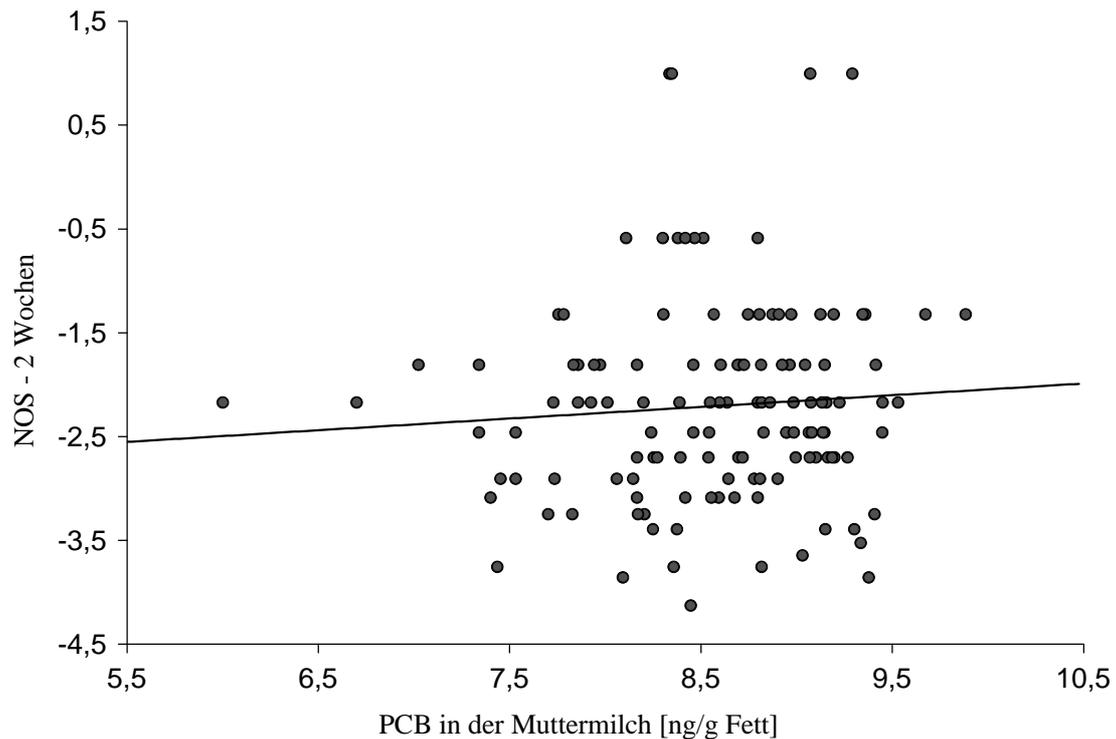


Abb. 11: Zusammenhang zwischen der PCB-Belastung in Muttermilch (\log_2) und dem Neurologischen Optimalitätsscore [$-1 \cdot \log_2(60,5 - \text{NOS-2 Wochen})$]

5.1.1 NOS-Subskala Reflexe

Als nächstes wird der Zusammenhang zwischen der PCB-Belastung, gemessen im Nabelschnurblut bzw. in der Muttermilch, jeweils als logarithmierte Werte (\log_2), und der NOS-Subskala Reflexe dargestellt. Wie in der Tabelle 14 zu sehen ist, sind die Zusammenhänge positiv und es ergeben sich statistisch bedeutsame Spearman-Rangkorrelationen in Höhe von $R = 0,19$ ($p = 0,02$) bzw. $R = 0,21$ ($p = 0,02$).

5.1.2 NOS-Subskala Tonus

Der Zusammenhang zwischen der NOS-Subskala Tonus und den logarithmierten Werten der PCB-Belastung, gemessen im Nabelschnurblut ($R = -0,02$, $p = 0,78$) bzw. in der Muttermilch ($R = -0,04$, $p = 0,68$), ist nicht statistisch bedeutsam.

5.1.3 Klinische Einschätzung

Der Zusammenhang zwischen der Klinischen Einschätzung nach Prechtl und den logarithmierten Werten der PCB-Belastung, gemessen im Nabelschnurblut ($r = 0,03$, $p = 0,76$) bzw. in der Muttermilch ($r = 0,14$, $p = 0,14$), ist nicht statistisch bedeutsam.

		NOS-Optimalitäts-Score¹ [-1*log ₂ (60,5-NOS-2Wochen)]	NOS-Subskala Reflexe² [1-stark, 0-schwach]	NOS-Subskala Tonus² [1-stark, 0-schwach]	Klinische Einschätzung¹ [1, 2, 3]
PCB im Nabelschnurblut Log₂ [ng/ml]	r n p	0,15 141 0,08 (*)	0,19 141 0,02 *	-0,02 141 0,78	0,03 138 0,76
PCB in der Muttermilch Log₂ [ng/g Fett]	r n p	0,07 126 0,42	0,21 126 0,02 *	-0,04 126 0,68	0,14 124 0,14 T

T: p = 0,20; (*): p = 0,10; *: p = 0,05; **: p = 0,01

¹ Pearson Produkt Moment Korrelationen; ² Spearman-Rangkorrelationen

Tab 14: Darstellung der korrelativen Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung (gemessen im Nabelschnurblut bzw. in der Muttermilch) und den neurologischen Entwicklungsmaßen

5.2 Korrelative Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung und Anthropometrischen Maßen bei der Geburt

Der Zusammenhang zwischen den logarithmierten Werten der PCB-Belastung, gemessen im Nabelschnurblut und den anthropometrischen Daten zum Zeitpunkt der Geburt (Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang) sind ebenfalls nicht statistisch bedeutsam (Tabelle 15).

		Geburtsgewicht	Körperlänge	Kopfumfang
PCB im Nabelschnurblut log₂ [ng/ml]	r n p	-0,03 141 0,76	-0,02 141 0,77	0,05 141 0,54

T: p = 0,20; (*): p = 0,10; *: p = 0,05; **: p = 0,01

Tab 15: Darstellung der korrelativen Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung im Nabelschnurblut und den anthropometrischen Maßen zum Zeitpunkt der Geburt.

5.3 Weitere korrelationsanalytische Betrachtungen

In diesem Abschnitt sollen die einfachen Zusammenhänge zwischen möglichen Störvariablen und unabhängiger Variable auf der einen Seite und den Kriteriumsgrößen auf der anderen Seite dargestellt werden. Diese waren Grundlage für die Festlegung der Regressionsmodelle (siehe 4.4.4).

Wie in den Tabellen 14 bis 17 zu sehen ist, zeigen die Variablen „NOS-Optimalitäts-Score“, „NOS-Subskala Reflexe“ und die „Klinische Einschätzung“ tendenzielle bzw. signifikante Zusammenhänge mit der PCB-Belastung im Nabelschnurblut bzw. in der Muttermilch. Die Korrelationen liegen zwischen $r = 0,15$ und $r = 0,21$.

Die Variablen „Apgar-5 Minuten“, „Gestationsalter“, „Anzahl der vorangegangenen Geburten“, „BMI der Mutter“, „Alter der Mutter“, „Alkohol in der Schwangerschaft“ und „Bleibelastung im Nabelschnurblut“ zeigen signifikante Korrelationen mit der PCB-Belastung. Für alle Störgrößen findet man auch eine signifikante Korrelation mit mindestens einem Entwicklungsmaß.

5.4 Festlegung der Regressionsmodelle

Bei der Festlegung der Modelle für die multiplen Regressionsanalysen wurde folgende Strategie verfolgt (siehe auch KLEINBAUM et al., 1998):

- Für die Maße der neurologischen Entwicklung sowie für die drei anthropometrischen Maße wurden gleiche Regressionsmodelle aufgestellt, um Verzerrungen durch Veränderungen der Stichprobengröße aufgrund fehlender Werte zu minimieren.
- Alle Variablen, für die mit mindestens einem der neurologischen Entwicklungsmaße bzw. einem der anthropometrischen Maße eine Korrelation mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 0,20 gefunden wurde, wurden in das Regressionsmodell aufgenommen.

5. Analyse der Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung und der Entwicklung des Neugeborenen

Variablen		PCB im Nabelschnurblut	PCB in der Muttermilch	Neurologischer Optimalitäts-Score	Reflexe	Tonus
		log ₂ [ng/ml]	log ₂ [ng/g Fett]	[-1*log ₂ (60,5-NOS-2Wochen)]	[0, 1] '**'	[0, 1] '**'
Geschlecht [männlich=1; weiblich=0]	r n p	0,03 141 0,72	0,04 126 0,62	-0,02 170 0,75	-0,05 170 0,52	0,07 170 0,37
Geburts-gewicht [g]	r n p	-0,03 141 0,76	-0,10 126 0,27	0,24 170 0,002 **	0,07 170 0,38	0,17 170 0,03 *
Apgar (5 Min.) [Rohwerte]	r n p	0,11 141 0,19 T	0,05 126 0,55	-0,10 170 0,18 T	-0,01 170 0,93	-0,07 170 0,34
Gestationsalter [Wochen]	r n p	0,04 141 0,63	-0,15 126 0,09 (*)	0,13 170 0,10 (*)	0,05 170 0,48	0,08 170 0,31
Anzahl der vorangegangenen Geburten [n]	r n p	0,13 141 0,12 T	-0,09 126 0,33	-0,07 170 0,39	-0,02 170 0,84	0,02 170 0,76
BMI der Mutter [kg/m ²]	r n p	-0,25 140 0,003 **	-0,28 126 0,002 **	-0,06 169 0,46	-0,13 169 0,09 (*)	-0,05 169 0,54
Alter der Mutter [Jahre]	r n p	0,36 141 0,001 **	0,35 126 0,001 **	-0,02 170 0,76	0,05 170 0,48	-0,02 170 0,77
Rauchen in der Schwangerschaft [Nein=0; Ja=1]	r n p	-0,05 141 0,56	0,04 126 0,68	-0,18 170 0,02 *	-0,01 170 0,86	-0,01 170 0,93
Alkohol in der Schwangerschaft [Nein=0; Ja=1]	r n p	0,20 141 0,02 *	0,11 126 0,20 T	-0,01 170 0,88	0,14 170 0,07 (*)	0,00 170 0,97
Bleibelastung des Nabelschnurblutes log ₂ [µg/l]	r n p	0,20 140 0,02 *	0,16 118 0,08 (*)	0,14 162 0,08 (*)	0,08 162 0,34	0,04 162 0,65

T: p = 0,20; (*): p = 0,10; *: p = 0,05; **: p = 0,01; '**' Spearman-Rangkorrelationen

Tab. 16: Darstellung der korrelativen Zusammenhänge zwischen möglichen Störgrößen und der neurologischen Entwicklung des Neugeborenen zwischen dem 10. und 21. Lebenstag

Variablen		Klinische Einschätzung [1-abnormal, 2- suspekt, 3-normal]	Geburts- gewicht [g]	Körper- länge [cm]	Kopf- umfang [cm]
Geschlecht [männlich=1; weiblich=0]	r n p	0,03 167 0,74	0,12 170 0,12 T	0,21 170 0,01 *	0,19 170 0,02 *
Geburts- gewicht [g]	r n p	0,29 167 0,001 **	—	0,78 170 0,001 **	0,63 170 0,001 **
Apgar (5 Min.) [Rohwerte]	r n p	-0,06 167 0,42	-0,04 170 0,58	-0,08 170 0,31	-0,07 170 0,34
Gestationsalter [Wochen]	r n p	0,08 167 0,30	0,37 170 0,001 **	0,32 170 0,001 **	0,39 170 0,001 **
Anzahl der vorangegangenen Geburten [n]	r n p	-0,19 153 0,02 *	-0,02 156 0,77	-0,02 156 0,78	0,04 156 0,65
BMI der Mutter [kg/m ²]	r n p	0,20 166 0,01 *	0,26 169 0,001 **	0,19 169 0,01 *	0,19 169 0,02 *
Alter der Mutter [Jahre]	r n p	-0,03 167 0,69	0,00 170 1,00	0,05 170 0,52	0,16 170 0,04 *
Rauchen in der Schwangerschaft [Nein=0; Ja=1]	r n p	-0,17 167 0,03 *	-0,05 170 0,51	-0,08 170 0,27	-0,16 170 0,03 *
Alkohol in der Schwangerschaft [Nein=0; Ja=1]	r n p	-0,19 167 0,01 *	-0,06 170 0,43	-0,04 170 0,63	0,00 170 0,97
Bleibelastung des Nabelschnurblutes log [µg/l]	r n p	0,05 159 0,49	-0,01 162 0,87	0,01 162 0,92	0,02 162 0,78

T: p = 0,20; (*): p = 0,10; *: p = 0,05; **: p = 0,01

Tab. 17: Darstellung der korrelativen Zusammenhänge zwischen möglichen Störgrößen und der Klinischen Einschätzung sowie den anthropometrischen Daten, gemessen bei der Geburt

5.5 Multiple Regressionsanalysen

Um die Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung und der neurologischen Entwicklung in Abhängigkeit weiterer Variablen näher zu betrachten, wurden multiple Regressionsanalysen gerechnet. Im Falle stetiger Variablen (NOS, Klinische Einschätzung, anthropometrische Daten) wurden lineare Regressionsanalysen, im Falle binärer Variablen (NOS-Subskala Muskeltonus und Reflexe) wurden logistische Regressionsanalysen verwendet.

Insgesamt werden elf multiple Regressionsanalysen dargestellt, in denen jeweils die neurologische Entwicklung im Alter von zwei Wochen bzw. die anthropometrischen Maße zum Zeitpunkt der Geburt als abhängige Variable eingesetzt wurden. Alle Irrtumswahrscheinlichkeiten, die in den Abbildungen 12 bis 23 wiedergegeben sind, entsprechen einer zweiseitigen Fragestellung.

Die Abbildungen zu den linearen Regressionsanalysen sind wie folgt zu lesen: Dargestellt als Balken sind die t-Werte der multiplen Regressionsanalysen. Die Balkenlänge gibt die Bedeutung der jeweiligen Variablen für die abhängige Variable wieder. Die Richtung des Balkens zeigt an, ob es sich um einen positiven (Balken nach rechts) oder einen negativen (Balken nach links) Einfluss handelt.

In Anlehnung an die Auswertung der niederländischen Kohortenstudie (HUISMAN et al., 1995) und zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden die stetigen Werte für die NOS-Subtests Reflexe und Muskeltonus in eine binäre Zielgröße umgewandelt (siehe 4.3.2). Es wurden folglich logistische Regressionen gerechnet und die relativen Risiken als Odds-Ratios dargestellt. Ein signifikant erhöhtes relatives Risiko (Odds-Ratio > 1) bedeutet eine im Mittel größere Häufigkeit (Wahrscheinlichkeit) für das Auftreten sehr stark ausgeprägter Reflexe bzw. einen sehr hohen Muskeltonus in Abhängigkeit von der PCB-Belastung im Nabelschnurblut bzw. in der Muttermilch.

5.5.1 Neurologische Entwicklungsmaße

Wie man anhand der Abbildung 12 erkennen kann, zeigt sich im Alter von zwei Wochen bei der neurologischen Entwicklung (Neurologischer Optimalitäts-Score) bei zweiseitiger Testung kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang mit der PCB-Belastung im Nabelschnurblut ($p = 0,08$), allerdings ist entgegen der Erwartung die Richtung positiv.

In Abbildung 13 sieht man, dass sich auch hier kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen der neurologischen Entwicklung (Neurologischer Optimalitäts-Score) und der PCB-Belastung in der Muttermilch ($p = 0,12$) ergibt.

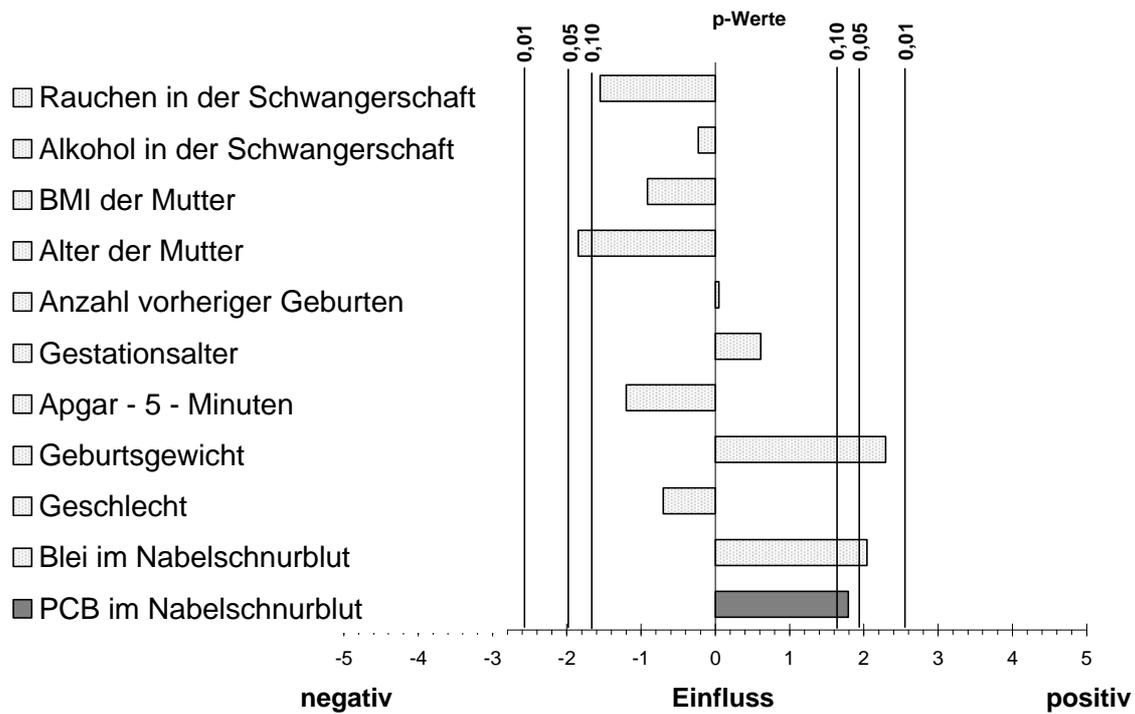


Abb. 12: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zum Neurologischen Optimalitäts-Score zwischen dem 10. und 21. Lebenstag in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung im Nabelschnurblut und anderen Einflussgrößen

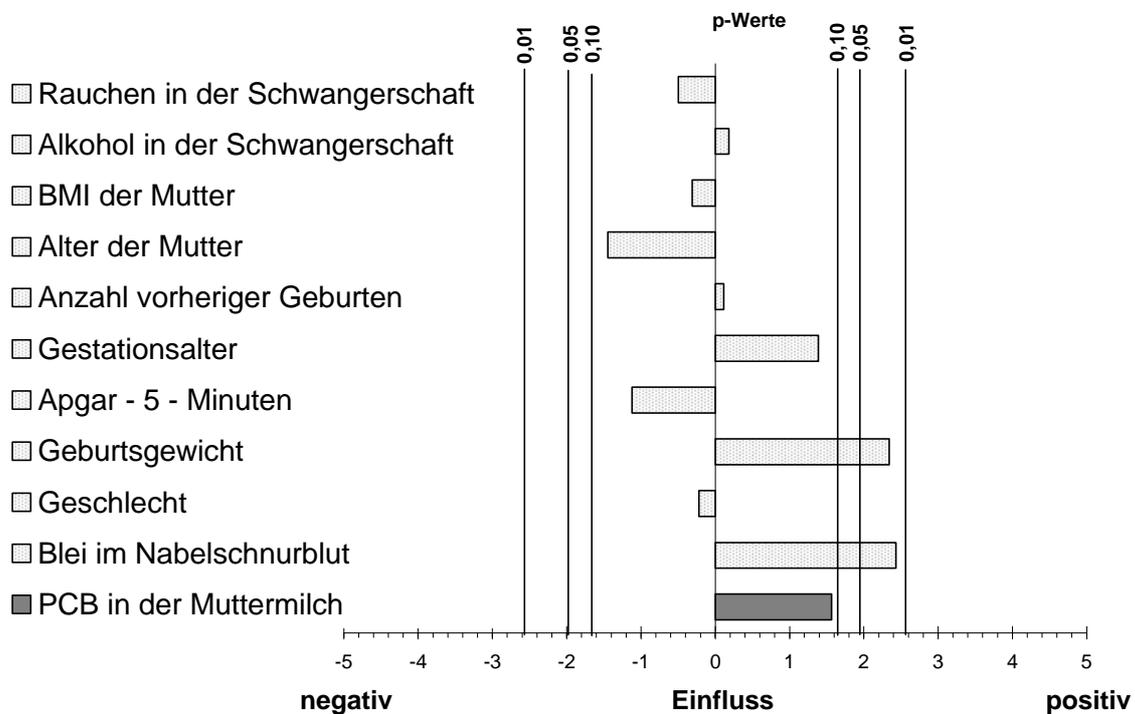


Abb. 13: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zum Neurologischen Optimalitäts-Score zwischen dem 10. und 21. Lebenstag in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung in der Muttermilch und anderen Einflussgrößen

Zum einen ergibt sich in beiden Fällen ein statistisch bedeutsames Ergebnis für das Geburtsgewicht ($p = 0,02$), d.h. eine hohes Geburtsgewicht war signifikant positiv für die Beurteilung der neurologischen Entwicklung des Neugeborenen. Zum anderen zeigt sich jedoch auch, dass eine leicht erhöhte Bleibelastung im Nabelschnurblut mit einer schwach positiven Beurteilung der neurologischen Entwicklung einherging ($p = 0,04$ bzw. $p = 0,02$), was zunächst ungewöhnlich erscheint und diskussionsbedürftig ist (Abbildung 14).

Eine genauere Analyse der Daten zur Bleibelastung zeigt, dass die Rohwerte für den NOS-Score fast über den gesamten Bereich der Rohwerte für die Bleibelastung streuen (Abb. 14). Eine positive Bewertung der neurologischen Entwicklung ist also unabhängig von der vorgeburtlichen Bleibelastung und wird im Rahmen dieser Auswertung (Abb. 12 und 13) vermutlich nur aufgrund der Logarithmierungsmaßnahmen als statistisch bedeutsam angezeigt.

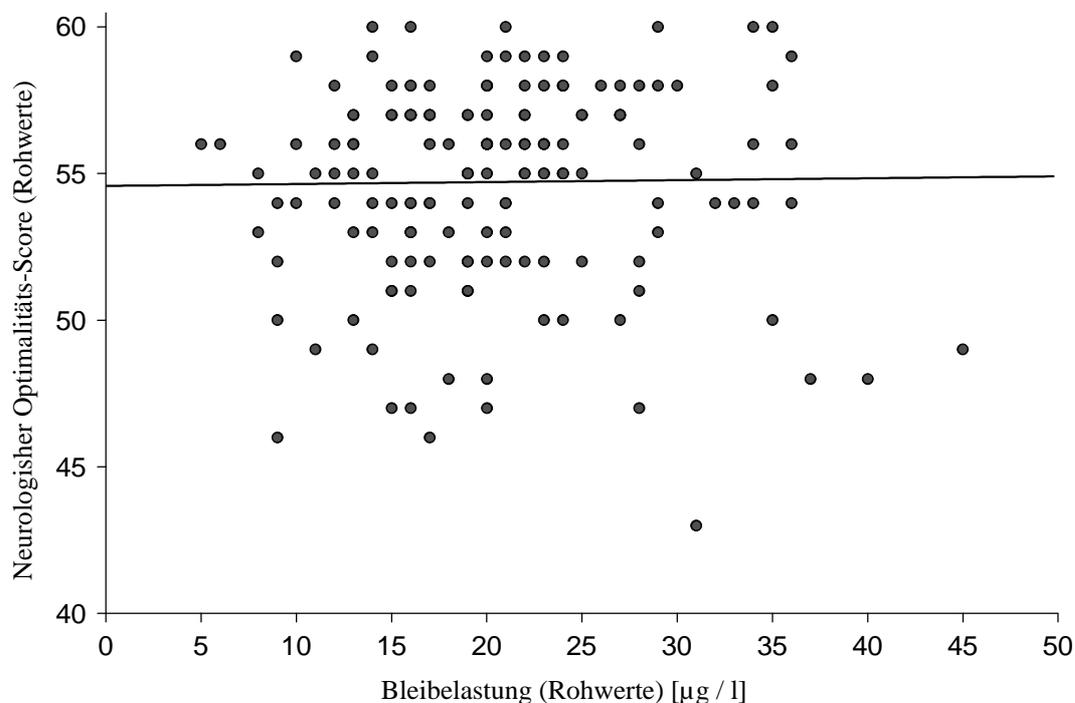


Abb. 14: Zusammenhang zwischen der Bleibelastung gemessen im Nabelschnurblut und dem Neurologischen Optimalitätsscore [Rohwerte]

In Abbildung 15 sieht man, dass im Hinblick auf den NOS-Subtest Reflexe kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang mit der PCB-Belastung im Nabelschnurblut ($p = 0,13$) zu finden ist. Ebenso zeigt sich bei keiner der hier berücksichtigten Störgrößen ein statistisches bedeutsames Ergebnis; damit sind die genannten Rohkorrelationen (Tab. 14) relativiert.

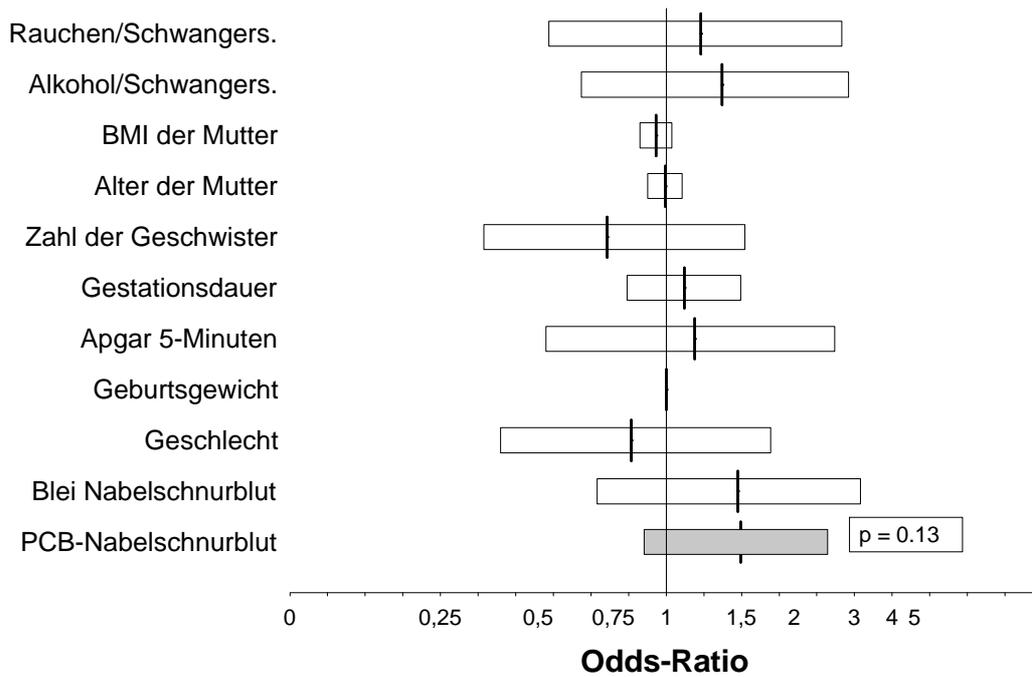


Abb. 15: Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse zum NOS-Subtest-Reflexe (gemessen 10.-21. Lebenstag) in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen im Nabelschnurblut und anderen Einflussgrößen

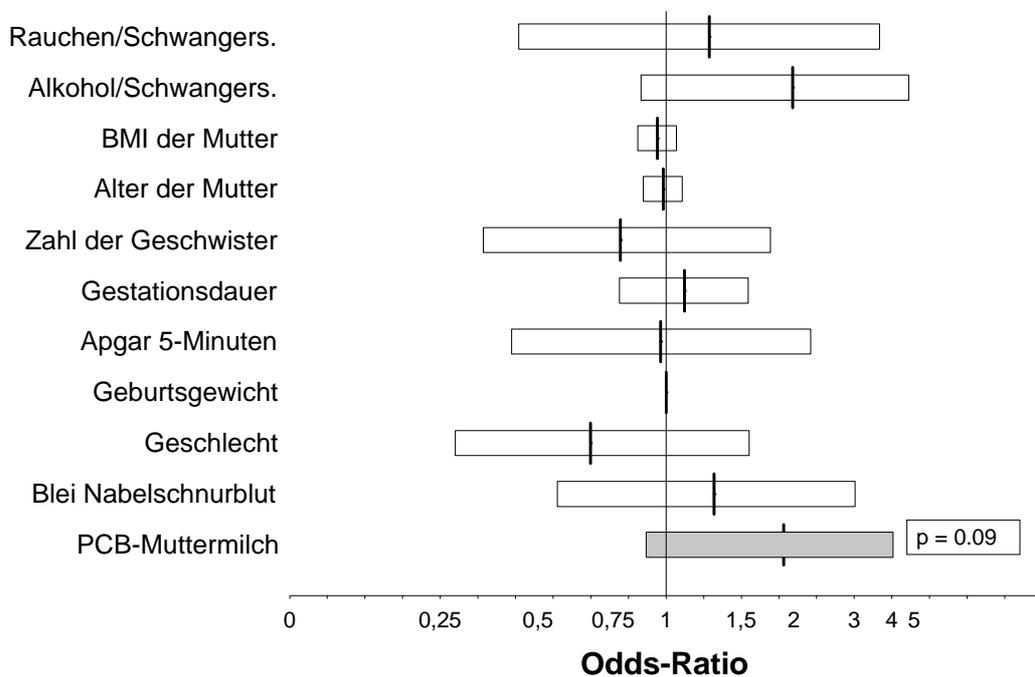


Abb. 16: Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse zum NOS-Subtest-Reflexe (gemessen 10.-21. Lebenstag) in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen in der Muttermilch und anderen Einflussgrößen

Auch in Abbildung 16 zeigt sich, dass im Hinblick auf die PCB-Belastung in der Muttermilch keinerlei statistisch bedeutsame Zusammenhänge mit dem NOS-Subtest Reflexe ($p = 0,09$) oder einer der Störgrößen zu finden sind. Der sich andeutende positive Einfluss der Störgröße „mütterlicher Alkoholkonsum während der Schwangerschaft“ auf die Ausprägung der Reflexe wird nur im Rahmen dieser Auswertung als tendenziell statistisch bedeutsam ($p < 0,10$) angezeigt. Er wird bei den übrigen Regressionsanalysen nicht statistisch relevant bzw. ist in erwarteter negativer Richtung (siehe Abb. 19 & Abb. 20 zur Klinischen Einschätzung) statistisch bedeutsam. Daher wird davon ausgegangen, dass sich der mütterliche Alkoholkonsum während der Schwangerschaft eher negativ auf die neurologische Entwicklung des Kindes auswirkt.

In den Abbildungen 17 und 18 sieht man, dass im Zusammenhang mit der PCB-Belastung im Nabelschnurblut bzw. in der Muttermilch ebenfalls keine statistisch bedeutsamen Ergebnisse im Hinblick auf den NOS-Subtest Tonus ($p = 0,82$; $p = 0,53$) zu finden sind.

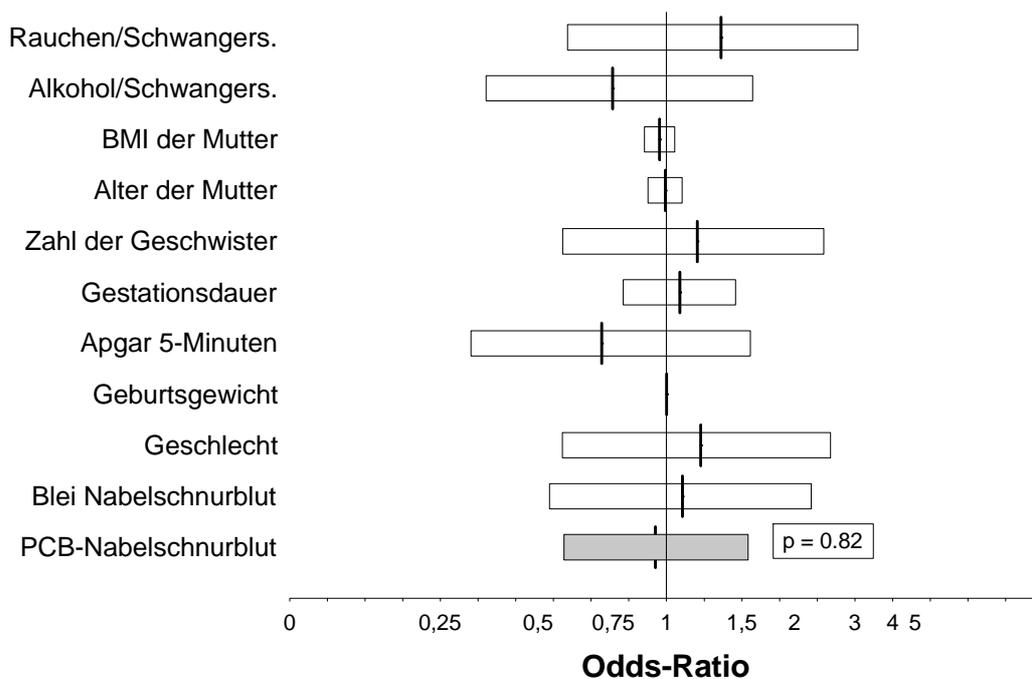


Abb. 17: Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse zum NOS-Subtest Tonus (gemessen 10.-21. Lebenstag) in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen im Nabelschnurblut und anderen Einflussgrößen

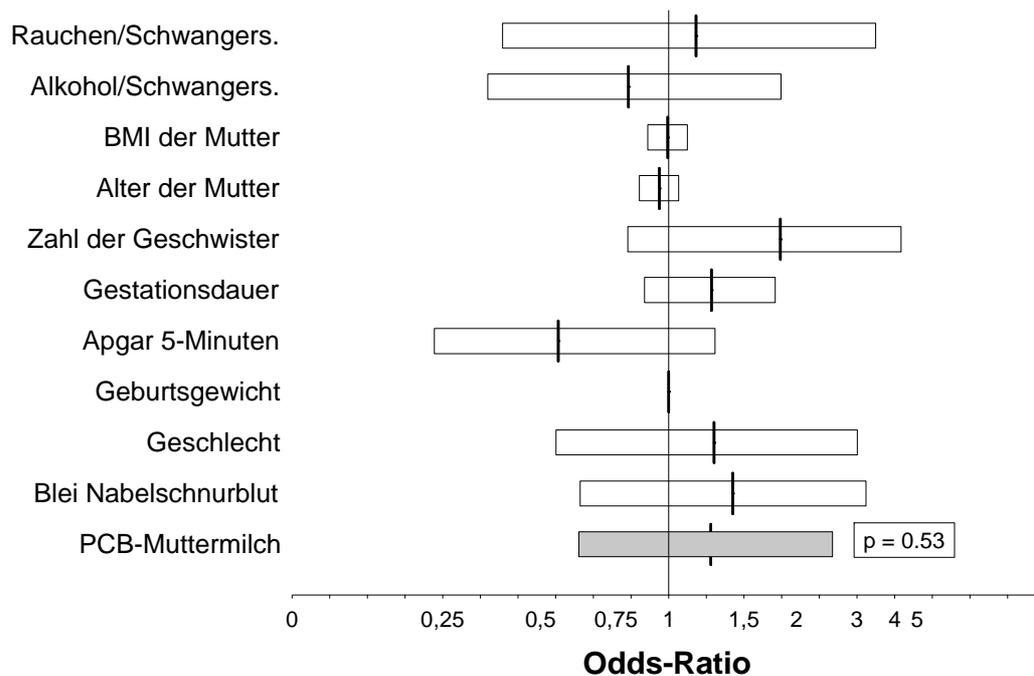


Abb. 18: Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse zum NOS-Subtest Tonus (gemessen 10.-21. Lebenstag) in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen in der Muttermilch und anderen Einflussgrößen

Ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen der Klinischen Einschätzung nach PRECHTL zwischen dem 10. und 21. Lebenstag des Neugeborenen und der PCB-Belastung im Nabelschnurblut ($p = 0,35$) bzw. in der Muttermilch ($p = 0,48$) ist ebenfalls nicht zu finden (Abbildungen 19 und 20).

Dafür ergibt sich in beiden Fällen ein statistisch bedeutsames Ergebnis für das Geburtsgewicht ($p = 0,005$ bzw. $p = 0,04$) und für Alkoholkonsum während der Schwangerschaft ($p = 0,03$ bzw. $p = 0,01$). So war in diesem Fall ein hohes Geburtsgewicht signifikant positiv für die Beurteilung der Klinischen Einschätzung (3: normal, 2: suspekt, 1: abnormal). Dagegen wirkte sich mütterlicher Alkoholkonsum während der Schwangerschaft nach der klinischen Beurteilung signifikant negativ auf die neurologische Entwicklung des Neugeborenen aus.

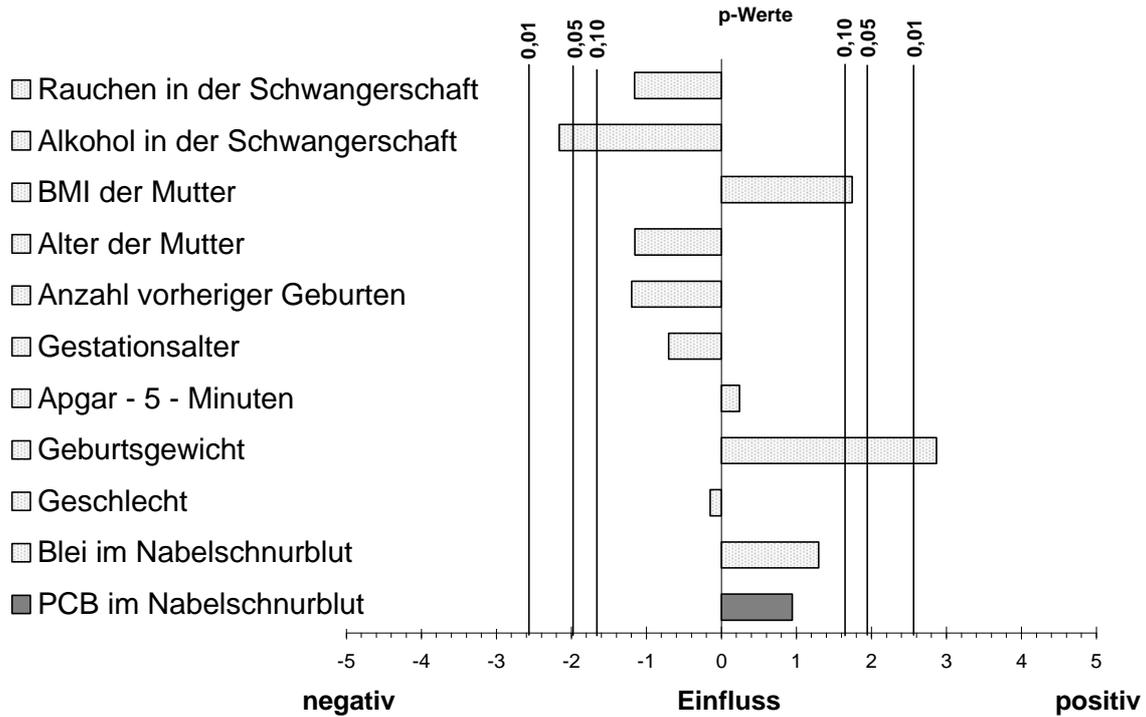


Abb. 19: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zur Klinischen Einschätzung (gemessen 10.-21. Lebensstag) in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen im Nabelschnurblut und anderen Einflussgrößen

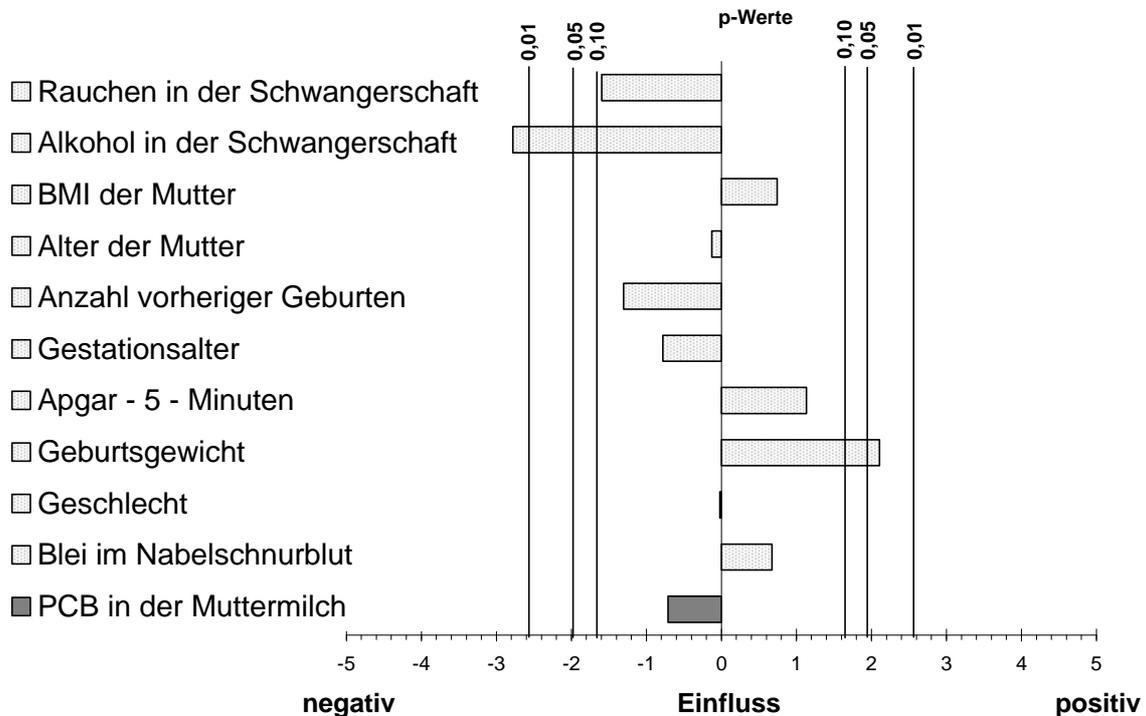


Abb. 20: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zur Klinischen Einschätzung (gemessen 10.-21. Lebensstag) in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen in der Muttermilch und anderen Einflussgrößen

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich nach Berücksichtigung der relevanten Einflussgrößen ein Hinweis ($p < 0,10$) auf einen Zusammenhang zwischen dem NOS-Score und dem PCB-Gehalt im Nabelschnurblut zeigte. Der Zusammenhang war jedoch entgegen der Erwartung positiv. Der Zusammenhang mit der in der Muttermilch gemessenen PCB-Konzentration war nicht statistisch bedeutsam. In beiden Fällen ergab sich ein statistisch bedeutsames Ergebnis für das Geburtsgewicht, d.h. ein hohes Geburtsgewicht war signifikant positiv für die Beurteilung des neurologischen Status. Zudem ging eine leicht erhöhte Bleibelastung im Nabelschnurblut mit einer schwach positiven Beurteilung der neurologischen Entwicklung einher. Bei einer genaueren Analyse der Daten zeigte sich jedoch, dass die Rohwerte für den NOS-Score fast über den gesamten Bereich der Rohwerte für die Bleibelastung streuen und somit davon ausgegangen werden kann, dass die neurologische Entwicklung von der vorgeburtlichen Bleibelastung unabhängig ist und vermutlich nur im Rahmen der Auswertung mit logarithmierten Belastungsdaten als statistisch bedeutsam angezeigt wird.

Bei der Betrachtung des NOS-Subscores Reflexe ergab die logistische Regressionsanalyse einen schwachen Hinweis ($p < 0,10$) auf einen Zusammenhang mit der PCB-Belastung in der frühen Muttermilch, allerdings war auch hier entgegen der Erwartung die Richtung positiv. Der sich andeutende positive Einfluss der Störgröße „mütterlicher Alkoholkonsum während der Schwangerschaft“ auf die Ausprägung der Reflexe wird nur im Rahmen dieser Auswertung als tendenziell statistisch bedeutsam ($p < 0,10$) angezeigt. Er wird bei den übrigen Regressionsanalysen nicht statistisch relevant bzw. ist in erwarteter negativer Richtung (siehe Klinische Einschätzung) statistisch bedeutsam. Daher wird davon ausgegangen, dass sich der mütterliche Alkoholkonsum während der Schwangerschaft eher negativ auf die neurologische Entwicklung des Kindes auswirkt.

Eine entsprechende Veränderung des NOS-Testparameters Muskeltonus bzw. eine Veränderung in den Werten der Klinischen Einschätzung konnte weder im Zusammenhang mit dem PCB-Gehalt im Nabelschnurblut noch in der Muttermilch gefunden werden. Bei der Betrachtung der Klinischen Einschätzung ergab sich in beiden Fällen ein statistisch bedeutsames Ergebnis für die Störgrößen „Geburtsgewicht“ und „mütterlicher Alkoholkonsum während der Schwangerschaft“, d.h. ein hohes Geburtsgewicht war signifikant positiv für die Beurteilung des neurologischen Status. Dagegen wirkte sich mütterlicher Alkoholkonsum während der Schwangerschaft signifikant negativ auf die klinische Beurteilung der klinisch-neurologischen Entwicklung des Neugeborenen aus.

5.5.2 Anthropometrische Maße

In den Abbildungen 21, 22 und 23 zeigt sich bei der anthropometrischen Entwicklung zum Zeitpunkt der Geburt kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang mit der PCB-Belastung im Nabelschnurblut. Dafür ergibt sich jeweils ein statistisch bedeutsames Ergebnis für das Gestationsalter ($p = 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,00001$), d.h. ein höheres Gestationsalter wirkt sich positiv auf das Geburtsgewicht, die Körperlänge und den Kopfumfang der Neugeborenen aus. Außerdem zeigte sich auch ein statistisch bedeutsames Ergebnis für das Geschlecht der Neugeborenen ($p = 0,09$; $p = 0,02$; $p = 0,01$). Männliche Neugeborene waren demzufolge zum Zeitpunkt der Geburt schwerer, länger und hatten einen größeren Kopfumfang als die Mädchen. Zudem zeigt sich ein statistisch bedeutsames Ergebnis für den BMI der Mutter im Hinblick auf das Geburtsgewicht ($p = 0,03$) und ein tendenziell bedeutsames Ergebnis für den Kopfumfang ($p = 0,06$), d.h. ein hoher BMI der Mutter wirkte sich ebenfalls positiv auf die körperliche Entwicklung der Neugeborenen aus. Ein tendenziell statistisch bedeutsames Ergebnis zeigte sich auch für das Alter der Mutter im Zusammenhang mit dem Kopfumfang ($p = 0,07$), d.h. ein höheres Alter der Mutter wirkte sich positiv auf den Kopfumfang des Kindes aus. Im Zusammenhang mit der Anzahl der vorherigen Geburten im Hinblick auf die Körperlänge wurde ein tendenziell statistisch bedeutsames Ergebnis gefunden ($p = 0,06$), d.h. Zweitgeborene hatten eine geringere Körperlänge als Erstgeborene.

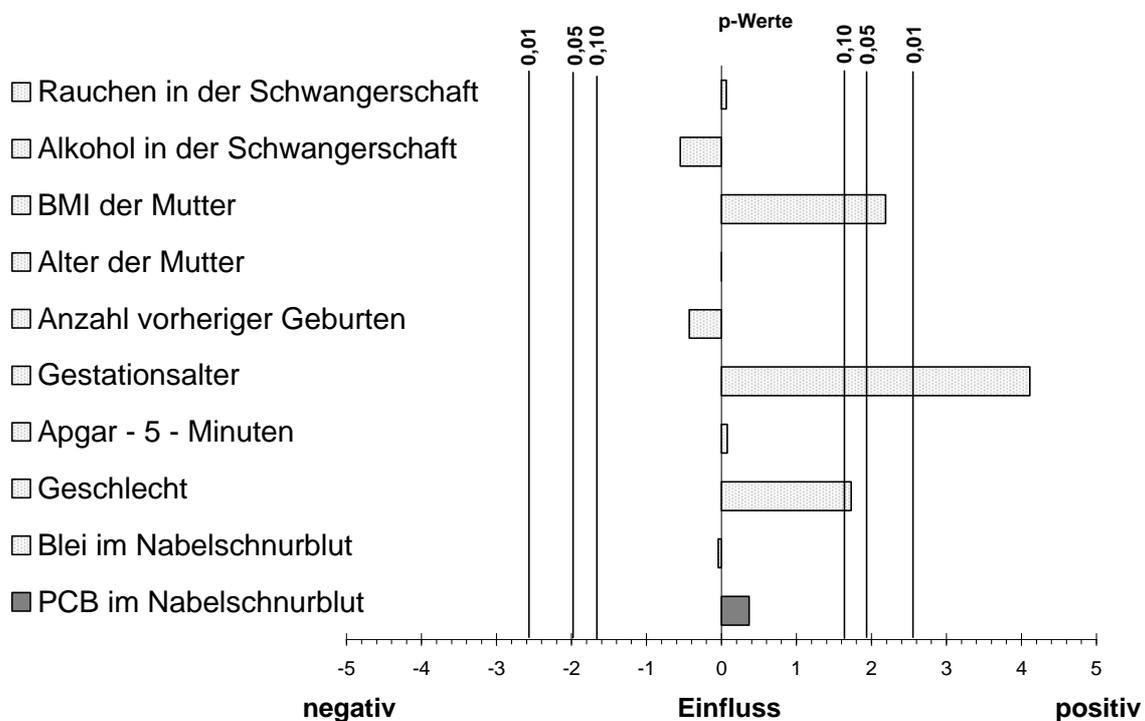


Abb. 21: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zum Geburtsgewicht in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen im Nabelschnurblut und anderen Einflussgrößen

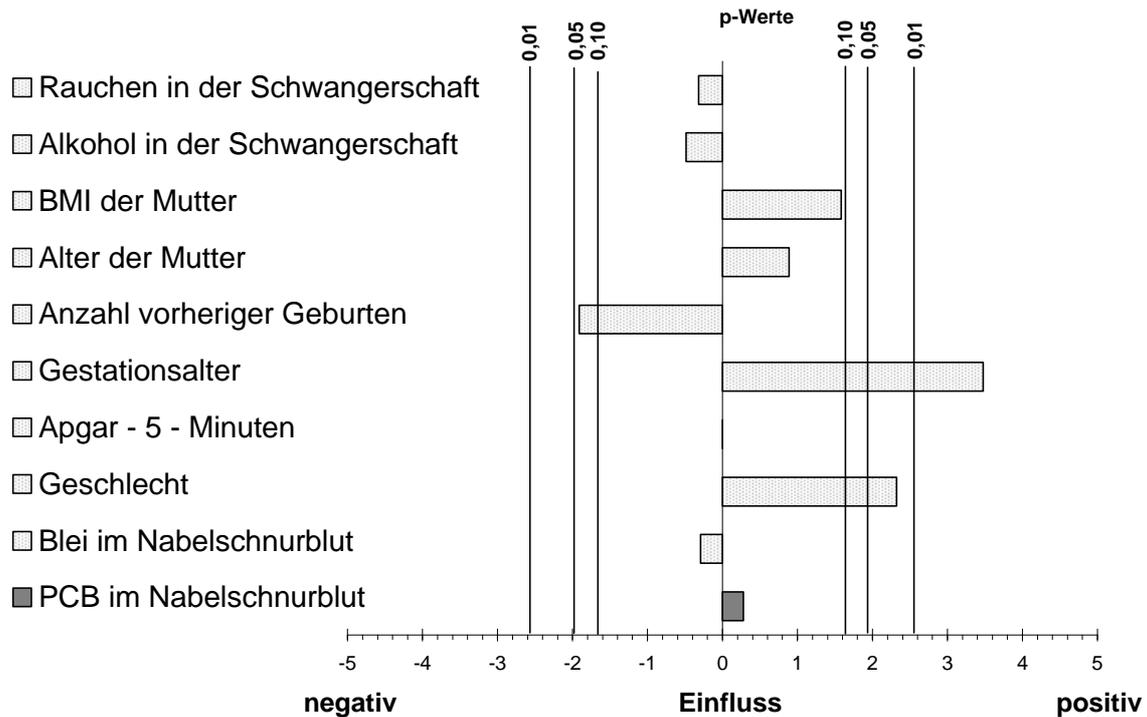


Abb. 22: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zur Körperlänge in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen im Nabelschnurblut und anderen Einflussgrößen

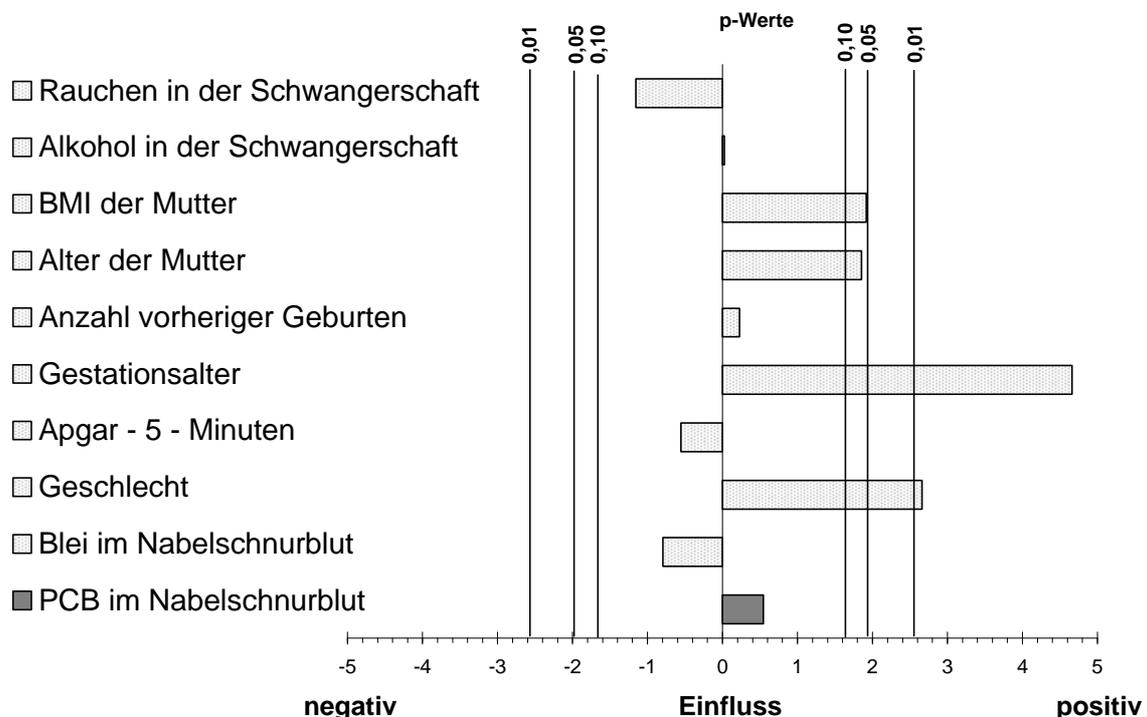


Abb. 23: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse zum Kopfumfang in Abhängigkeit von den logarithmierten Werten (\log_2) der PCB-Belastung gemessen im Nabelschnurblut und anderen Einflussgrößen

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich nach Berücksichtigung der relevanten Einflussgrößen bei der Betrachtung der anthropometrischen Entwicklung zum Zeitpunkt der Geburt kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang mit der PCB-Belastung im Nabelschnurblut ergab. Dafür zeigte sich jeweils ein statistisch bedeutsames Ergebnis für die Störgröße „Gestationsalter“, d.h. ein höheres Gestationsalter wirkt sich positiv auf das Geburtsgewicht, die Körperlänge und den Kopfumfang der Neugeborenen aus. Zudem zeigte sich ein statistisch bedeutsames Ergebnis für das Geschlecht, d.h. die männlichen Neugeborenen waren schwerer, länger und hatten einen größeren Kopfumfang als die Mädchen. Der BMI der Mutter wirkte sich ebenfalls positiv auf das Geburtsgewicht und den Kopfumfang aus und auch das Alter der Mutter zeigte einen positiven Zusammenhang mit dem Kopfumfang des Neugeborenen.

Ein negativer Zusammenhang, der jedoch nur tendenziell statistisch bedeutsam war, zeigte sich im Hinblick auf die Anzahl der vorherigen Geburten, d.h. die Zweitgeborenen in dieser Kohorte hatten eine geringere Körpergröße als die Erstgeborenen.

6. Diskussion

Polychlorierte Biphenyle (PCB) sind synthetische Öle, die bis in die 80er Jahre hinein in großem Umfang in offenen und geschlossenen Systemen industriell verwendet wurden. Sie gelangten sowohl über den Luftweg als auch bei der Abfallentsorgung in die Umwelt. Obwohl die Umweltbelastung mit PCB aufgrund des Produktions- und Verwendungsverbotes in den letzten 20 Jahren stetig zurück gegangen ist, finden sich PCB aufgrund ihrer Biopersistenz immer noch in vielen für die Exposition des Menschen relevanten Umweltmedien. Auch heute noch werden Konzentrationen gemessen, die als umweltmedizinisch kritisch anzusehen sind. Die Bioakkumulation in der Nahrungskette bis hin zum Menschen spielt dabei eine bedeutsame Rolle. Als Risikogruppe gelten vorrangig gestillte Säuglinge, da diese einer Belastung ausgesetzt sind, die die beim Erwachsenen duldbare tägliche Aufnahmemenge von 1 µg/kg Körpergewicht und Tag um das 10 bis 100fache überschreitet (VAN LEEUWEN, 2000). Die Tragfähigkeit dieses Argumentes wird gewöhnlich mit der Begründung in Frage gestellt, dass die duldbare tägliche Aufnahme auf eine lebenslange Expositionsdauer bezogen ist, während die in der Stillzeit erfolgende erhöhte Exposition nur einen relativ kurzen Zeitraum umfasst. Dabei wird jedoch übersehen, dass Säuglinge während der Schwangerschaft und Stillzeit potentiell vulnerable Entwicklungsphasen durchlaufen, die dann kritische Aufmerksamkeit verdienen, wenn in dieser Zeit Schädigungen, z.B. während der Hirnreifung, induziert werden, die bleibend sind oder sein können.

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Wirkung von PCB in Hintergrundbelastungskonzentrationen auf die neurologische und anthropometrische Entwicklung des Neugeborenen untersucht. Als Maße für die prä-/perinatale PCB-Belastung wurden PCB-Konzentrationen im Nabelschnurblut und in frühen Muttermilchproben verwendet. Die Muttermilchproben wurden zwischen dem 10. bis 21. Tag, im Mittel zwei Wochen nach der Geburt gesammelt. Von den 209 theoretisch möglichen PCB-Kongeneren, die sich aufgrund der Zahl und Position ihrer Chloratome erheblich in ihrer Toxizität unterscheiden, werden üblicherweise sechs Indikatorkongenerere (IUPAC-Nr. 28, 52, 101, 138, 153, 180) in Umweltmedien gemessen. Von diesen wurden in der vorliegenden Arbeit nur die drei höherchlorierten (PCB-138/-153/-180) als Summenwert zur Charakterisierung der individuellen Belastungshöhe genutzt. Sie sind analytisch zuverlässig fassbar und repräsentieren ca. 60% des PCB-Gesamtgehaltes in Humanproben (BUNDESGESUNDHEITSBLATT, 1999).

Im folgenden werden die Hauptbefunde dieser Arbeit unter den Aspekten Expositionshöhe, neurologische Entwicklung und Anthropometrie diskutiert und dem Kenntnisstand des internationalen Schrifttums gegenübergestellt.

6.1 Expositionshöhe

Die Einordnung der hier gemessenen PCB-Konzentrationen (Muttermilch: Median- $\text{PCB}_{(\Sigma 138,153,180)} = 404,5$ (P_5 : 173 bis P_{95} : 679) ng/g Fett; Nabelschnurblut: Median- $\text{PCB}_{(\Sigma 138,153,180)} = 0,39$ (P_5 : 0,11 bis P_{95} : 0,83) ng/ml) in die Reihe der in anderen neuropädiatrischen Untersuchungen ermittelten Konzentrationen ist nicht einfach, da Unterschiede bestehen im Hinblick auf die analytischen Methoden, die Zahl der betrachteten Kongenerere und die Bezugsgrößen (z.B. Fett- gg. Volumenbezug). Dies erschwert eine vergleichende Betrachtung relevanter Untersuchungen unter dem Expositionsaspekt.

Aus diesem Grund wurde kürzlich erstmals der Versuch unternommen, anhand des dominanten Kongeners 153 die Expositionshöhen verschiedener Studien auf diesem Gebiet auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen (LONGNECKER et al., 2003). Das Resultat dieser Bemühungen ist selektiv in Tabelle 18 dargestellt.

Autoren	Untersuchungsgebiet	Zeitraum der Probensammlung	Median (ng/g Fett)
ROGAN et al. (1986)	US North Carolina	1978-1982	80
JACOBSON & JACOBSON (1996)	US Michigan	1980-1981	120
PATANDIN et al. (1999)	Niederlande (Rotterdam/Groningen)	1990-1992	100
DARVILL et al. (2000)	US New York	1991-1994	40
WALKOWIAK et al. (2001); diese Arbeit	Deutschland (Düsseldorf)	1993-1995	140
STEUERWALD et al. (2000)	Dänemark (Faröer Inseln)	1994-1995	450 *)

*) Hoher Anteil an Fischen (Pilotwale!) in der Nahrung

Tab. 18: Gemessene oder geschätzte Serumkonzentrationen von PCB 153 in Studien, in denen PCB-Konzentrationen und neurologische Entwicklung bei Kindern in Zusammenhang gebracht wurden (modifiziert nach LONGNECKER et al., 2003)

Aus dieser Zusammenstellung wird deutlich, dass die Serumkonzentrationen der frühen US-amerikanischen Studie aus Michigan und die holländischen und deutschen Werte von etwa vergleichbarer Höhe sind. Demgegenüber liegt die Belastungshöhe in den beiden verbleibenden US-amerikanischen Studien mehr oder weniger deutlich darunter. Deutlich aus dem Rahmen fallen die hohen Serumwerte auf den Färöer Inseln, deren Bewohner sich traditionell von Fischen, insbesondere von großen Raubfischen (Pilotwale) ernähren, die am Ende der marinen Nahrungskette stehen.

Man kann erkennen, dass die Anfang bis Mitte der 90er Jahre in pädiatrischen Populationen aus den dichtbesiedelten und hoch industrialisierten Regionen Mitteleuropas gemessenen prä- und perinatalen PCB-Belastungen ebenso hoch oder sogar höher liegen als die 10 bis 15 Jahre früher erhobenen US-amerikanischen Werte. Die Belastungswerte der Bevölkerungsgruppe aus dem Nordatlantik, deren Ernährungsspektrum durch einen hohen Anteil fettreicher Raubfische gekennzeichnet ist, liegen jedoch weit darüber. Im Hinblick auf die Werte der Düsseldorfer Kohorte kann man feststellen, dass die PCB-Belastung Mitte der 90er Jahre eher am oberen Ende der Belastungsskala für hoch entwickelte Industrieländer einzuordnen ist.

6.2 Neurologische Entwicklung

Die Kinder der in dieser Studie betrachteten Düsseldorfer Kohorte gehören aufgrund der Einschlusskriterien zu einer Population von Neugeborenen mit einem geringen Risiko für neurologische Auffälligkeiten. Um trotzdem etwa vorhandene feine neurologische Dysfunktionen bei den Neugeborenen entdecken zu können, wurde als Untersuchungsmodell das Optimalitätsprinzip (Neurologische Optimalität = NO) von PRECHTL (1980) genutzt. Bei der Betrachtung der Rohwerte des NO-Scores (NOS) zeigt sich, dass alle Kinder zum Untersuchungszeitpunkt einen NOS im oberen Drittel der Werteskala aufwiesen, d.h. keine besonderen neurologischen Auffälligkeiten zeigten. Die Werte variierten zwischen 43 und 60.

In dieser Stichprobe neurologisch gesunder Kinder war ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen prä-/perinataler PCB-Belastung und der neurologischen Optimalität nicht nachweisbar. Tendenziell war dieser Zusammenhang sogar eher positiv. Dies zeigte sich auch bei multivariater Betrachtung nach Berücksichtigung relevanter Störgrößen. Gleiches war auch im Hinblick auf die NOS-Subscores Reflexe und Tonus, aber auch bei der integralen Beurteilung der klinischen Einschätzung zu finden. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich zunächst feststellen, dass im Rahmen dieser Studie weder die pränatale noch die postnatale PCB-Belastung einen bedeutsamen Zusammenhang mit der neurologischen Entwicklung aufweist.

Die Einordnung dieser Ergebnisse vor dem Hintergrund des derzeitigen Kenntnisstandes ist schwierig, da die Befundlage zum Zusammenhang zwischen der PCB-Belastung und der neurologischen Entwicklung des Neugeborenen widersprüchlich ist.

Die Ergebnisse aus der niederländischen und der dänischen Studie von den Färöer Inseln (STEUERWALD et al., 2000) sind am ehesten mit unseren vergleichbar, da die gleichen Variablen mit vergleichbaren Methoden erhoben wurden. HUISMAN et al. (1995) untersuchten 418 Neugeborene in zwei holländischen Städten (Rotterdam, Groningen) mit Hilfe der neurologischen Untersuchungsmethode nach Prechtl zwischen dem 10. und dem 21. Tag nach der Geburt. Sie fanden eine signifikante Reduktion der Neurologischen Optimalität und eine Abnahme des Muskeltonus. Diese Effekte korrelierten mit einer hohen PCB-Belastung in Muttermilchproben, die ca. zwei Wochen nach der Geburt abgenommen wurden. Ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch nur in der Gruppe der am höchsten belasteten Kinder, d.h. 48 gestillte Kinder mit einer Belastung von $540 \text{ ng } \Sigma\text{PCB}_{\text{Milch}}/\text{g}$ Milchfett oder mehr, beobachtet werden. Signifikante Zusammenhänge mit der PCB-Konzentration in Nabel-

schnurblutproben wurden nicht gefunden. Die Autoren ziehen den Schluss, dass die PCB-Konzentration in Muttermilchproben ein zuverlässigerer Indikator für die transplacentare PCB-Belastung des Kindes ist. Die üblicherweise höheren PCB-Konzentrationen in der fettreichen Muttermilch, so die Autoren, reflektieren besser die kumulativen PCB-Effekte während der gesamten Schwangerschaftsdauer, als eine einmalige Messung der PCB-Konzentration im Nabelschnurblut.

Neurologische Untersuchungen nach dem NO-Prinzip gemäß PRECHTL wurden auch im Rahmen der Studie auf den Färöer Inseln durchgeführt (STEUERWALD et al., 2000). Hier wurden 182 Neugeborene zwischen 1994 und 1995 rekrutiert und im Alter von etwa 2 Wochen untersucht. Ihre NO-Werte wurden mit den PCB-Konzentrationen im mütterlichen Serum und in der Milch einerseits, sowie mit Quecksilber-Konzentrationen im Nabelschnurblut und in mütterlichen Haarproben andererseits verglichen. Die multivariaten Zusammenhangsanalysen ergaben signifikant negative Assoziationen zwischen NOS und Quecksilber im Nabelschnurblut, jedoch nicht zwischen NOS und PCB-Werten in der Milch ($r = - 0.03$) bzw. im mütterlichen Serum ($r = + 0.03$). Demnach stimmen diese Ergebnisse auf der Basis deutlich erhöhter PCB-Belastungen eher mit den negativen Befunden der vorliegenden Arbeit als mit denen der holländischen Studie überein.

In den frühen US-amerikanischen Studien in Michigan (JACOBSON et al., 1984) und North Carolina (ROGAN et al., 1986b), sowie in der jüngeren Oswego-Studie (LONKY et al., 1996; STEWART et al., 2000), wurde als entwicklungsneurologisches Verfahren die „Neonatal Behavioral Assessment Scale“ (NBAS) nach BRAZELTON (1995) eingesetzt. Mit diesem Instrument werden 12 bis 48 Stunden nach der Geburt sieben Reaktionscluster gemessen. Sie umfassen Reflexe, das allgemeine Erregungsniveau, autonome Reaktionen, Motorik einschließlich Tonus, Reizorientierung, Erregungsregulation und Reaktionskontrolle, sowie Reaktionshabituation. Die NBAS ist somit im Vergleich zum NO-Konzept nach PRECHTL komplexer und weniger gezielt neurologisch konzipiert.

ROGAN et al. (1986b) fand bei der Untersuchung von 912 Neugeborenen mit der NBAS eine Reduktion des Muskeltonus und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten abnormal schwacher Reflexe. Nach dem damaligen Stand der Spurenanalytik konnten PCB-Konzentrationen nur in der Muttermilch, nicht aber im Nabelschnurblut gemessen werden. Es wurden signifikante Korrelationen mit der PCB-Belastung in Muttermilchproben nur im Zusammenhang mit den höchsten PCB-Konzentrationen gefunden; diese waren transient und nur bis zum Alter von 24 Monaten nachweisbar. JACOBSON et al. (1984) fanden, dass eine Beeinträchtigung neonataler Verhaltensmuster (schwache Reflexe, motorische Unreife, erhöhte Reizerregbarkeit und Zustandslabilität) bei Müttern mit erhöhtem Fischverzehr, nicht jedoch

in Bezug auf gemessene PCB-Konzentrationen nachweisbar waren.

In der Oswego Studie wurden insgesamt 559 Mütter mit unterschiedlich hoher PCB-Belastung, die mit Hilfe genauer Angaben zum Verzehr von Fischen aus dem Lake Ontario bestimmt wurde, untersucht (LONKY et al., 1996). Bei einer späteren Auswertung (STEWART et al., 2000) wurde zusätzlich die PCB-Belastung anhand der Muttermilchproben und der zum Zeitpunkt der Geburt erhobenen Nabelschnurproben im Hinblick auf 69 verschiedene PCB-Kongenere bestimmt. Die neurologische Entwicklung wurde mit der NBAS zum einen 12-24 Stunden und zum anderen 25-48 Stunden nach der Geburt untersucht. Signifikant negative Effekte einer Belastung durch höherchlorierte PCB-Kongenere konnten bei zwei der sieben NBAS-Untertest (Habituation und Autonome Reaktionen) festgestellt werden. Allerdings zeigten sich diese nur im Zusammenhang mit den zum Zeitpunkt zwei (25-48 Stunden nach der Geburt) erhobenen NBAS Messwerten (STEWART et al., 2000). Unter Rückgriff auf die in Tabelle 18 dargestellte vergleichende Übersicht muss jedoch betont werden, dass die in der Oswego Studie vorliegenden Expositionsbedingungen gegenüber denen aller anderen Studien als deutlich geringer einzustufen sind, so dass unter Dosis-Wirkungsaspekten die PCB-Effekte gerade dieser Studie schwer einzuordnen sind.

Im Hinblick auf die neurologische Entwicklung des Neugeborenen kann man zusammenfassend festhalten, dass das Ausbleiben PCB-bedingter entwicklungsneurologischer Dysfunktionen, im Lichte unserer Hypothesen zwar unerwartet, im Lichte des in der relevanten neuroepidemiologischen Literatur dokumentierten Kenntnisstandes, jedoch nicht auffällig ist. Vielmehr zeigten sich in anderen nach dem neurologischen Optimalitätskonzept gemäß PRECHTL durchgeführten europäischen Studien entweder ebenfalls keine PCB-Effekte, wie in der auf den Färöer Inseln durchgeführten Untersuchung, trotz der sehr hohen prä-/perinatalen PCB-Belastung (STEUERWALD et al., 2000), oder die positiven Effekte waren, wie im Falle der holländischen Kohorte (HUISMAN et al., 1995), subtil und auf die Kinder der höchstbelasteten Gruppe beschränkt.

Auch im Vergleich mit den Ergebnissen der mit Hilfe der „Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS)“ durchgeführten entwicklungsneurologischen Untersuchungen (JACOBSON et al., 1984; ROGAN et al., 1986b; STEWART et al., 2000) sind unsere Befunde nicht als „widersprechend“ anzusehen. Zum einen liegt der NBAS im Vergleich zum NOS eine anderes Untersuchungskonzept mit starker Betonung des spontanen und reaktiven Verhaltens und der Verhaltensregulation zu Grunde, zum anderen ist ergebnisseitig die interne Konsistenz der genannten US-amerikanischen Studien wenig überzeugend. Im Falle der Michigan-Studie war nur der (erfragte) Fischkonsum, nicht aber der PCB-Gehalt in der Nabelschnur oder der Muttermilch wirkungsrelevant. In der North Carolina-Studie (ROGAN et al., 1986b) waren nur

zwei der sieben Subskalen (Reflexe, Tonus) transient und signifikant mit dem PCB-Gehalt in der Muttermilch korreliert. In der Oswego-Studie (STEWART et al., 2000) waren dagegen zwei andere Subskalen (Habituation, Vegetative Reaktionen) signifikant mit dem Fischkonsum und dem PCB-Gehalt im Nabelschnur-Serum, nicht aber in der Muttermilch, korreliert. Wie in Tabelle 18 zu erkennen ist, handelt es sich in der Oswego Studie um eine Kohorte mit besonders niedriger PCB-Belastung, was die Einordnung der Befunde erschwert.

Zum Schluss soll noch die instrumentelle Validität der in der vorliegenden Arbeit erhobenen neurologischen Daten, besonders im Hinblick auf die aus diesen Daten abgeleitete klinische Beurteilung der neurologischen Entwicklung (Abb. 19, 20), beleuchtet werden. Hier zeigt sich wie erwartet ein positiver Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht in signifikanter bzw. hochsignifikanter Weise. Zudem kann man in eher unerwartet deutlicher Form erkennen, dass der Alkoholkonsum der Mutter in der Schwangerschaft ebenfalls einen signifikant bis hoch signifikant negativen Einfluss auf die neurologische Entwicklung unter klinischen Aspekten hat. Auch wenn es sich hier nicht um hypothesengeleitete sondern um ex-post gewonnene Befunde handelt, so machen sie doch deutlich, dass die Validität der erhobenen Messwerte ausreichend gewesen sein dürfte, um PCB-Effekte nachzuweisen, wenn sie denn tatsächlich vorhanden gewesen wären.

Im Sinne einer weiterführenden methodischen Anregung soll auf die Methode der General Movements als einer relativ zum NOS vielleicht geeigneteren Alternative zur Feststellung subtiler PCB-Effekte bei Neugeborenen hingewiesen werden. Mit dieser Methode kann die fetale Entwicklung bereits in der 7. -8. Schwangerschaftswoche im Hinblick auf neurologische Schädigungen beurteilt werden. Im Zentrum der Beurteilung steht die Einschätzung der Komplexität, Variabilität und Flüssigkeit der motorischen Bewegungen. Diese spontanen Bewegungsmuster sind stabil, individuell unterschiedlich und bis zum Alter von 3 bis 4 Monaten postnatal zu beobachten. Danach werden sie allmählich durch zielgerichtetes motorisches Verhalten ersetzt (HADDERS-ALGRA, 1996). Auch hier erhält man als Ergebnis eine klinische Einstufung in normal, leicht abnormal und abnormal. Eine Untersuchung von CIONI et al. (1997) zeigte, dass die Betrachtung der General Movements im Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität der neurologischen Beurteilung in allen Altersstufen besser geeignet war als die neurologische Untersuchungsmethode mit dem NOS.

6.3 Anthropometrie

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte zwischen der pränatalen PCB-Belastung, gemessen im Nabelschnurblut, und der intrauterinen Größenentwicklung hinsichtlich Gewicht, Länge und Kopfumfang, kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Anders als in einigen anderen, keineswegs allen Studien zeigte sich zum Zeitpunkt der Geburt kein beeinträchtigender Effekt der PCB-Belastung auf das Geburtsgewicht, den Kopfumfang oder das Längenwachstum. Eine weiterführende Betrachtung des Größenwachstums innerhalb der ersten 10 Tage nach der Geburt wurde nicht vorgenommen.

Eine deutliche Beeinträchtigung des intrauterinen Wachstums wurde bisher nur im Rahmen von Vergiftungsunfällen in Japan (1968) und in Taiwan (1979) beobachtet. Dort kam es durch verunreinigtes Reisöl zu einer hochgradigen PCB-Belastung der Bevölkerung, wobei als zusätzliche Kontaminanten auch die hochtoxischen Dibenzofurane (PCDF) im Vergiftungsbild eine Rolle spielten. Für die japanischen Yusho-Patienten ermittelte man eine durchschnittliche Gesamtaufnahme von 630 mg PCB und 3,4 mg PCDF, in Taiwan lag die Belastung im Mittel bei 970 mg PCB und 3,8 mg PCDF (MASUDA et al., 1986; HSU et al., 1985). Viele Kinder der so extrem belasteten Mütter hatten ein zu niedriges Geburtsgewicht, eine zu geringe Geburtsgröße sowie einen unproportional kleinen Kopfumfang. Diese mangelnde Größenentwicklung konnte auch noch im Schulalter festgestellt werden (GLADEN et al., 1988).

Im Jahre 1973 wurden über 4000 Personen in Michigan akzidentell durch technisches Versehen mit bromierten und chlorierten Flammenschutzmitteln belastet. Diese waren über mit polybromierten Biphenylen (PBB) und PCB verunreinigtes Futter und daraus resultierenden tierischen Produkten (Fleisch, Milch und Milchprodukte) in die Nahrungskette gelangt. Etwa 20 Jahre später wurden 308 Töchter damals exponierter Mütter im Alter zwischen 5 und 24 Jahren anthropometrisch untersucht (BLANCK et al., 2002). Nach Adjustierung für Alter, Größe (Mutter und Tochter), BMI (Mutter und Tochter), mütterlicher Schulbildung, Stillen, und Alter der Mutter zum Geburtszeitpunkt zeigten sich signifikant negative Zusammenhänge zwischen dem Körpergewicht (nicht der Körpergröße) und PCB- (nicht PBB-) Konzentrationen im Serum der Schwangeren als Indikator pränataler Exposition. Die Autoren ziehen den Schluss, dass eine pränatale PCB-Exposition das postnatale Wachstum negativ beeinflussen kann.

Im Zusammenhang mit einer beruflich bedingten mütterlichen PCB-Belastung konnte ebenfalls eine Beeinträchtigung der Größenentwicklung aufgezeigt werden. Neugeborene von hoch PCB-belasteten Müttern hatten im Mittel ein um 153 Gramm reduziertes Geburts

gewicht und die Schwangerschaftsdauer bei diesen Müttern war um 6,6 Tage verkürzt (TAYLOR et al., 1984). Ein direkter Vergleich dieses Ergebnisses mit den Ergebnissen aus anderen Studien ist jedoch schwierig, weil die Höhe der individuellen PCB-Körperlast nicht direkt gemessen wurde, sondern nur die mutmaßliche Arbeitsplatzexposition als Belastungskriterium diente.

Eine Beeinträchtigung des Größenwachstums wurde ebenfalls bei Neugeborenen der Michigan-Studie beobachtet, deren Mütter aufgrund ihres Fischkonsums hoch mit PCB belastet waren. Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen einer hohen pränatalen PCB-Belastung und einem geringeren Geburtsgewicht (durchschnittlich 190-250 g niedriger), einem geringeren Kopfumfang (um 0,3-0,7 cm) und einer um 6-12 Tage verkürzten Schwangerschaftsdauer (FEIN et al., 1984). Auch im Alter von vier Jahren konnte noch ein deutlicher Zusammenhang zwischen der pränatalen PCB-Belastung und einem verringerten Körpergewicht gefunden werden (JACOBSON et al., 1990). Abgesehen von der Kritik an der Expositionserfassung und der Validität der gesamten Studie, die nicht zuletzt wegen der Nicht-Berücksichtigung anderer relevanter Kontaminanten (z.B. Methyl-Hg) von mehreren Autoren in Frage gestellt worden ist (z.B. SCHANTZ, 1996), ist unter Verweis auf Tabelle 18 davon auszugehen, dass diese Neugeborenen keiner höheren PCB-Belastung ausgesetzt waren, als die Kinder unserer Studie.

Andere Studien, die wie wir die Auswirkungen einer PCB-Belastung in Hintergrundkonzentrationen untersucht haben, liefern recht uneinheitliche Ergebnisse. In der North Carolina Studie zeigte sich kein Effekt einer pränatalen PCB-Belastung auf das Wachstum von Neugeborenen (ROGAN et al., 1986b). Wie PATANDIN bereits argumentierte, kann man davon ausgehen, dass die PCB-Belastung in der North Carolina Studie etwas niedriger lag, als das Belastungsniveau der holländischen Kohorte (PATANDIN et al., 1998). Dies bestätigt auch der Wertevergleich in Tabelle 18.

Die Uneinheitlichkeit der Befundlage spiegelt sich auch in den Ergebnissen anderer Studien wieder. In einer finnischen Untersuchung wurden in 167 zufällig gesammelten Milchproben aus einer städtischen und einer ländlichen Region Dibenzodioxine (PCDD), Dibenzofurane (PCDF) und PCB bestimmt und mit dem Geburtsgewicht korreliert (VARTIAINEN et al., 1998). Für die Gruppe der PCB ergab sich kein Zusammenhang. Im Falle der Dioxine zeigte sich ein leicht negativer Zusammenhang zum Geburtsgewicht, der jedoch verschwand, wenn die Analyse auf Erstgeborene beschränkt wurde. Die Parität hat also einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen der mütterlichen Belastung mit Polyhalogenen, insofern als Spätergeborene einerseits schwerer sind als Erstgeborene zugleich aber geringer exponiert sind, da über wiederholtes Stillen persistente Halogenkohlenwasserstoffe eliminiert werden,

so dass Zweit- und Nachgeborene geringer exponiert sind als Erstgeborene. Auch aus diesem Grunde waren die Düsseldorfer und die holländischen Kohorten auf Erst- und Zweitgeborene beschränkt worden.

Ergebnisse der schwedischen Fischerstudie (RYLANDER et al., 1996) tragen zu dem eher uneinheitlichen Gesamtbild bei. Hier wurden Neugeborene aus Familien von Berufsfischern der schwedischen Ost- (Ostsee) und Westküste (Nordsee) verglichen. Die Untersuchung stützt sich ausschließlich auf Befragungsdaten zum Fischverzehr. Das Risiko eines erniedrigten Geburtsgewichts war bei erhöhtem Fischverzehr vergrößert. Allerdings zeigten sich keinerlei Dosis-Wirkungsbeziehungen, und Jungen waren deutlich stärker betroffen als Mädchen.

In der Niederländischen Studie wurden signifikant negative Zusammenhänge zwischen der pränatalen PCB-Belastung (Nabelschnurblut) und einer Reduktion des Geburtsgewichts um durchschnittlich 165g sowie einem verzögerten Wachstum bis zum dritten Lebensmonat gefunden. Eine längerfristige Beeinträchtigung des Wachstums bis zum Lebensalter von 3,5 Jahren war jedoch nicht zu beobachten (PATANDIN et al., 1998). Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass hier Kohorteneffekte auftraten. Während die Neugeborenen der Teilstichprobe aus Rotterdam einen signifikant negativen PCB-Effekt zeigten, war dies in der Kohorte aus Groningen nicht der Fall.

Neben der PCB-Belastung gibt es noch andere Einflussfaktoren, die zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung führen können. Dazu gehören unter anderem mütterliches Rauchen und/oder Alkoholkonsum während der Schwangerschaft. Dabei ist zu bedenken, dass beide Genussgifte zusammen einen potenziert negativen Effekt auf das Wachstum haben. Sowohl in den Niederlanden als auch in der Düsseldorfer Kohorte hatte die Mehrzahl der Mütter nicht geraucht (NL: 72%, D: 75%) und keinen Alkohol getrunken (NL: 72%, D: 63%) (HUISMAN et al., 1995). Trotz vergleichbarer Ausgangsdaten in den Stichproben hatten diese beiden Größen in der Niederländischen Studie einen statistisch signifikanten Einfluss, während dies in der Düsseldorfer Kohorte nicht der Fall war. Da es sich hier um Fragebogendaten handelt, ist es denkbar, dass der Faktor „soziale Erwünschtheit“ einen relevanten Einfluss auf das Antwortverhalten der Mütter gehabt hat.

JACOBSON et al. (1997) wiesen bereits darauf hin, dass auch der sozioökonomische Status ein wichtiger Hinweis auf weitere Einflussfaktoren im Zusammenhang mit dem fetalen Größenwachstum sein kann. Er vermutete, dass die Unterschiede zwischen den Ergebnissen aus North Carolina und Michigan auf eine andere Zusammensetzung der Stichproben im Hinblick auf die soziale Schicht zurückzuführen sein könnten. Anhand der Daten zur Schulbildung kann man erkennen, dass es sich sowohl in den Niederlanden als auch in Düsseldorf um eine Stichprobe von Müttern handelte, die eher aus einer höheren sozialen Schicht stammten. In

den Niederlanden hatten mehr als ein Drittel der Mütter (43%) eine universitäre Ausbildung (HUISMAN et al., 1995), in Düsseldorf waren es 54% und hiervon hatte mindestens ein Elternteil mehr als 12 Schuljahre absolviert. Es ist unklar, ob und in welchem Maße diese Unterschiede die differierenden Befunde erklären können.

Zusammenfassend kann man zu den Ergebnissen der anthropometrischen Erhebungen festhalten, dass es im Hinblick auf PCB-Effekte eine insgesamt uneinheitliche Befundlage gibt. Während aus einigen der bisher veröffentlichten Studien subtile Hinweise auf eine PCB-abhängige Beeinträchtigung des intrauterinen Wachstums ableitbar sind, werden diese von anderen Untersuchungen nicht gestützt, ohne dass Unterschiede in der pränatalen Expositionshöhe oder andere offensichtlich differierende Stichprobenmerkmale für diese Inkonsistenz in der Befundlage herangezogen werden können. Selbst unter den extremen Expositionsbedingungen auf den Färöer Inseln waren diesbezüglich keine PCB-korrelierten Wachstumsstörungen nachweisbar (P. Grandjean, persönliche Mitteilung). Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen die Hypothese PCB-abhängiger Effekte nicht.

6.4 Abschließende Diskussionsbemerkungen

Angesichts der in der vorliegenden Arbeit fehlenden Bestätigung der Beeinflussung der Endpunkte „neurologische Entwicklung“ und „intrauterines Wachstum“ durch eine geringgradige vorgeburtliche Belastung mit PCB und vor dem Hintergrund einer insgesamt uneinheitlichen Befundlage stellt sich die Frage, ob und in welchem Ausmaß die umweltmedizinische Besorgnis über die potentiell schädigenden Wirkungen von PCB bei der Entwicklung von Säuglingen und Kleinkindern tatsächlich berechtigt ist.

Bei der Beantwortung dieser Frage wird man sich wohl auf andere Zielgrößen als die hier behandelten stützen müssen. Im Mittelpunkt der heutigen Diskussion steht vor allem der Einfluss der PCB auf komplexe Funktionen, insbesondere auf die kognitive Entwicklung. Von den fünf bislang detailliert veröffentlichten Kohortenstudien haben, bei Unterschieden im Detail, immerhin vier (Michigan, Oswego, Niederlande, Düsseldorf) PCB-korrelierte Defizite der mentalen Entwicklung mindestens bis zum Alter von etwa 40 Monaten zeigen können, während nur im Falle der in North Carolina durchgeführten Untersuchung (GLADEN et al., 1988) keine derartigen Störungen gefunden wurden. Die gute Konsistenz der Befundlage zu diesem Entwicklungsaspekt ist in neueren Übersichtsarbeiten ausdrücklich gewürdigt worden (SCHANTZ et al., 2003; RICE, 2004).

Auch in der Düsseldorfer Kohorte konnten PCB-korrelierte Störungen der mentalen Entwicklung im 30. und 42. Lebensmonat signifikant nachgewiesen werden (WALKOWIAK et al., 2001). Allerdings waren sie im Schulalter nicht mehr erkennbar, so dass es sich hier

letztlich um transiente Beeinträchtigungen handeln könnte (WINNEKE et al., 2004). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen die holländische Kohortenstudie im Alter von 6,5 Jahren (VREUGDENHIL et al., 2002) und die Oswego-Studie im Alter von 58 Monaten (STEWART et al., 2003). Lediglich in der Nachuntersuchung der Kinder der Michigan-Kohorte traten noch im Alter von 11 Jahren PCB-korrelierte mentale Defizite auf (JACOBSON & JACOBSON, 1996). Die pathophysiologische Grundlage derartiger Wirkungen ist derzeit unklar. Diskutiert werden u.a. PCB-bedingte endokrine Wirkungen, insbesondere Schilddrüsenunterfunktion während der Hirnreifung. PCB kann beispielsweise antithyreoidale oder thyreomimetische Wirkungen haben und auf diese Weise eine Hypothyreose verursachen, indem es die Konzentration der im Blut zirkulierenden peripheren Schilddrüsenhormone, insbesondere T3 und T4, vermindert. Eine klinisch relevante Hypothyreose geht u.a. einher mit Minderwuchs, Kretinismus und einer Intelligenzminderung bis hin zum Schwachsinn, wenn sie nicht frühzeitig behandelt wird (PORTERFIELD et al., 1994; ZOELLER et al., 2000). Tierexperimentell ist die dosisabhängige Verminderung von Schilddrüsenhormonen im peripheren Blut sicher belegt. Belegt ist auch, dass hierbei PCB-Metabolite bedeutsam sind, die den Schilddrüsenhormonen strukturähnlich sind. Sie blockieren die Bindungsstellen von Schilddrüsenhormon-Transportproteinen und beeinflussen auf diese Weise die Schilddrüsenhormonaktivität. Auch andere Wege der Interaktion von PCB mit Schilddrüsenfunktionen mit hypothyreoten Konsequenzen wurden beschrieben (BROUWER et al., 1999).

Obwohl diese Wirkungswege biologisch plausibel sind, fehlt es bislang noch an sicheren epidemiologischen Belegen dafür, dass diese Interaktion von PCB mit Schilddrüsenfunktionen unter den gegebenen Expositionsverhältnissen in der Umwelt in relevanter Form auch beim menschlichen Neugeborenen tatsächlich auftritt (WINNEKE et al., 2002). Hier ist also noch erhebliche Grundlagenarbeit zu leisten, wobei auch die Interaktion mit Sexualhormonen zu beachten sein wird, die ebenfalls regulierend die Reifung des ZNS beeinflussen.

7. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Wirkung von Polychlorierten Biphenylen (PCB) in Hintergrundbelastungskonzentrationen auf die neurologische und anthropometrische Entwicklung des Neugeborenen untersucht. Als Maße für die prä-/perinatale PCB-Belastung wurden PCB-Konzentrationen im Nabelschnurblut und in frühen Muttermilchproben, die zwischen dem 10. bis 21. Tag nach der Geburt gesammelt wurden, verwendet. Zur Charakterisierung der individuellen Belastungshöhe wurde jeweils die Summe der drei höherchlorierten (PCB-138/-153/-180) PCB-Kongenere bestimmt.

Die in der Düsseldorfer Kohorte gemessenen PCB-Konzentrationen (Muttermilch: Median- $PCB_{(\Sigma 138,153,180)} = 404,5$ (P_5 : 173 bis P_{95} : 679) ng/g Fett; Nabelschnurblut: Median- $PCB_{(\Sigma 138,153,180)} = 0,39$ (P_5 : 0,11 bis P_{95} : 0,83) ng/ml) sind, verglichen mit denen anderer neuropädiatrischer Untersuchungen, eher am oberen Ende der Belastungsskala für hoch entwickelte Industrieländer anzusiedeln.

In dieser Stichprobe neurologisch gesunder Kinder war ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen prä-/perinataler PCB-Belastung und der neurologischen Entwicklung, gemessen nach dem Optimalitätsprinzip (Neurologische Optimalität = NO) von PRECHTL (1980) im Alter von etwa zwei Wochen, nicht nachweisbar. Tendenziell war dieser Zusammenhang sogar eher positiv, auch bei multivariater Betrachtung nach Berücksichtigung relevanter Störgrößen. Dies gilt auch für die NOS-Subscores Reflexe und Tonus und für die integrale klinische Beurteilung der neurologischen Entwicklung. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich zunächst feststellen, dass im Rahmen dieser Studie weder die pränatale noch die postnatale PCB-Belastung einen bedeutsamen Zusammenhang mit der neurologischen Entwicklung aufweist. Ebenso war kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der pränatalen PCB-Belastung und der intrauterinen Größenentwicklung, gemessen über das Körpergewicht, die Körperlänge und den Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt, zu finden. Eine weiterführende Betrachtung des Größenwachstums innerhalb der ersten 10 Tage nach der Geburt wurde nicht vorgenommen.

Dieser Ausgang der Untersuchung entspricht der eher inkonsistenten Befundlage des internationalen Schrifttums für diese Zielgrößen. In der abschließenden Diskussion werden die im Hinblick auf PCB negativen Befunde dieser Arbeit denen des internationalen Schrifttums gegenübergestellt und dabei auf die Uneinheitlichkeit der Befundlage für entwicklungsneurologische und auf das fetale Wachstum bezogene Ergebnisse hingewiesen.

8. Literatur

- Ahlbourg, U. G., Becking, G. C., Birnbaum, L. S., Brouwer, A., Derks, H. J. G. M., Feeley, M., Golor, G., Hanberg, A., Larsen, J. C., Safe, S. H., Schlatter, C., Waern, F., Younes, M., Yrjänheikki, E. (1994). Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. *Chemosphere*, 28: 1049-1067.
- Apgar, V. (1953). A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current Researches in Anesthesia and Analgesia*, 32: 260-264.
- Ballschmitter, K., Zell, M. (1980). Analysis of polychlorinated biphenyls (PCB) by glass capillary gas chromatography. *Fresenius Zeitschrift für Analytische Chemie*, 302: 20-31.
- Blanck, H. M., Marcus, M., Rubin, C., Tolbert, P. E., Hertzberg, V. S., Henderson, A. K., Zhang, R. H. (2002). Growth in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyls and polychlorinated biphenyls. *Epidemiology*, 13: 205-210.
- Bosse, U., Bannert, N., Niessen, K. H., Teufel, M., Rose, I. (1996). Gehalt fetaler und kindlicher Organe und Gewebe an chlorierten Kohlenwasserstoffen. *Zentralblatt-Hygiene-Umweltmedizin*, 198: 331-339.
- Brazelton, T. B., Nugent, J. K. (1995). *Neonatal Behavioral Assessment Scale*. Clinics in Developmental Medicine, No. 137. London: Mac Keith Press.
- 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. *Environmental Health Perspectives*, 107: 639-649.
- Chikuni, O., Nhachi, C. F. B., Nyazema, N. Z., Polder, A., Nafstad, I., Skaare, J. U. (1997). Assessment of environmental pollution by PCBs, DDT and its metabolites using human milk of mothers in Zimbabwe. *Science Total Environment*, 199: 183-190.
- Cioni, G., Prechtel, H. F. R., Ferrari, F., Paolicelli, P.B., Einspieler, C., Roversi, F.M. (1997). Which better predicts later outcome in fullterm infants: quality of general movements or neurological examination? *Early Human Development*, 50: 71-85.
- Dorlöchter, L., Popp, K., Hobusch, D. (1999). Neuropädiatrie. In: L. Dorlöchter, M. Radke, M. Müller (Hrsg.), *Pädiatrie auf den Punkt gebracht*. Berlin, New York: Walter de Gruyter, S. 369-406.
- Fastabend, A. (2000). *Bestimmung umweltbedingter Konzentrationen von PCB und Organochlorpestiziden in Blut mit GC-ECD unter Anwendung optimierter Probenvorbereitungsverfahren*. Promotionsschrift. Universität Düsseldorf. Shaker Verlag.

- Fein, G. G., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Schwartz, P. M., Dowler, J. K. (1984). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects on birth size and gestational age. *Journal of Pediatrics*, 105: 315-320.
- 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. *Journal of Pediatrics*, 113: 991-995.
- Greizerstein, H. B., Stinson, C., Mendala, P., Buck, G. M., Kostyniak, P. J., Vena, J. E. (1999). Comparison of PCB congeners and pesticide levels between serum and milk from lactating woman. *Environmental Research*, 80: 280-286.
- Hadders-Algra, M. (1996). The assessment of general movements is a valuable technique for the detection of brain dysfunction in young infants. A review. *Acta Paediatrica Suppl.*, 416: 39-43.
- Hadders-Algra, M., Prechtl, H. F. (1992). Developmental course of general movements in early infancy. I. Descriptive analysis of change in form. *Early Human Development*, 28: 201-13.
- Hadders-Algra, M., Touwen B.C.L., Huisjes H.J. (1986). Neurologically Deviant Newborns: Neurological and Behavioural Development at the Age of Six Years. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 28: 569-578.
- Haverkamp, F. (1999). Entwicklungsdiagnostik im Säuglingsalter: Zunehmende Bedeutung von Spontanmotorik, Kopf-Rumpf-Kontrolle und visueller Informationsverarbeitung. *Screening Journal*, 3: 24-27.
- Hsu, S. T., Ma, C. I., Hsu, S. K., Wu, S. S., Hsu, N. H., Yeh, C. C., and Wu, S. B. (1985). Discovery and epidemiology of PCB poisoning in Taiwan: a four-year follow-up. *Environ Health Perspectives*, 59: 5-10.
- Huisman, M., Koopman-Esseboom, C., Fidler, V., Hadders-Algra, M., van der Paauw C. G., Tunistra, L. G. M. T., Weisglas-Kuperus, N., Sauer, P. J. J., Touwen, B. C. L., Boersma, E. R. (1995). Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and its effect on neonatal neurological development. *Early Human Development*, 41: 111-127.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W. (1996). Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *New England Journal of Medicine*, 335: 783-789.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W. (1997). Evidence for PCBs as neurodevelopmental toxicants in humans. *Neurotoxicology*, 18: 415-424.

- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Fein, G. G., Schwartz, P. M., Dowler, J. K. (1984). Prenatal exposure to an environmental toxin: a test of the multiple effects model. *Developmental Psychology*, 20: 523-532.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Humphrey, H. E. B. (1990). Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. *Neurotoxicology and Teratology*, 12: 319-326.
- Kainer, F., Schiessl B., Prechtl, H. F. R. (2000). *Pränatale qualitative Bewegungsanalyse bei normaler fetaler Entwicklung. Ultraschall 2000*. New York: Georg Thieme Verlag.
- Kaya, H., Hany, J., Fastabend, A., Roth-Harer, A., Winneke, G., Lilienthal, H. (2002). Effects of maternal exposure to a reconstituted mixture of polychlorinated biphenyls on sexdependent behaviors and steroid hormone concentrations in rats: dose-response relationship. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 178: 71-81.
- Kleinbaum, D. G., Kupper, L. L., Müller, K. E., Nizam, A. (1998). *Applied regression analysis and other multivariable methods*. 3rd Edition. Pacific Grove (CA): Duxbury Press.
- Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (1999). Stoffmonographie PCB. Referenzwerte für Blut. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz*, 42: 511-521.
- Koppe, J. G. (1995). Nutrition and breast-feeding. *European Journal of Obstetrics & Gynecology*, 61: 73-78.
- Koss, G. (1994). Polychlorierte Biphenyle (PCB). In: H. Marquardt, S. G. Schäfer (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie*. Mannheim: BI Wissenschaftsverlag, pp. 416-434.
- Kraft, M. (2000). Kohortenstudie zum Einfluss von Dioxinen, Furanen und PCB auf die frühkindliche Entwicklung. In: Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen (LUA NRW), *Jahresbericht 2000*, S. 67-69.
- Kurz, R., Roos, R. (1996). Psychomotorische und geistige Entwicklung. In: A. Sturm, F. Largiader, O. Wicki (Hrsg.), *Checklisten der aktuellen Medizin, Checkliste Pädiatrie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, S. 18-29.
- Lackmann, G.-M. (2001). Pränatale, transplazentare Übertragung von polychlorierten Biphenylen und Hexachlorbenzol beim Menschen. Teil II: Entwicklung der neonatalen Schadstoffbelastung in Deutschland in den vergangenen 15 Jahren. *Umweltmedizin in Forschung und Praxis*, 6: 165-171.
- Lackmann, G.-M. (2002). Pränatale Aufnahme von polychlorierten Biphenylen: Pathogenetische Bedeutung der aktuellen Schadstoffbelastung in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*, 99: A 2262-2265.

- Landrigan, P. J. (2001). Minireview: Pesticides and polychlorinated biphenyls (PCBs): an analysis of the evidence that they impair children's neurobehavioral development. *Molecular Genetics and Metabolism*, 73: 11-17.
- Lanting, C. I. (1999). *Effects of perinatal PCB and dioxin exposure and early feeding mode on child development*. Promotionsschrift. Universität Groningen.
- Largo, R. H. (2001). *Wachstum und Entwicklung*. In: M. J. Lentze, F. J. Schulte, J. Schaub, J. Spranger (Hrsg.), *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 7-61.
- Lilienthal, H. (1985). Polychlorierte Biphenyle. In: Gesellschaft zur Förderung der Luft-hygiene (Hrsg.), *Umwelthygiene, Jahresbericht 1985*, S. 39-51.
- Longnecker, M. P., Wolff, M. S., Gladen, B. C., Brock, J. W., Grandjean, P., Jacobson, J. L., Korrick, S. A., Rogan, W. J., Weisglas-Kuperus, N., Hertz-Picciotto, I., Ayotte, P., Stewart, P., Winneke, G., Charles, M. J., Jacobson, S. W., Dewailly, E., Boersma, E. R., Altshul, L. M., Heinzow, B., Pagano, J. J., Jensen, A. A. (2003). Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives*, 111: 65-70.
- Lonky, E., Reihman, J., Darvill, T., Mather, J. S., Daly, H. (1996). Neonatal Behavioral Assessment Scale Performance in Humans Influenced by Maternal Consumption of Environmentally Contaminated Lake Ontario Fish. *J. Great Lakes Res.*, 22: 198-212.
- Manzke, H., Simon, C. (1995). Krankheiten des Neugeborenen. In: C. Simon (Hrsg.), *Pädiatrie. Lehrbuch der Kinderheilkunde und Jugendmedizin*. Stuttgart, New York: Schattauer, S. 47-105.
- Masuda, Y., Kuroki, H., Haraguchi, K., Nagayama, J. (1986). PCDFs and related compounds in humans from Yusho and Yu-Cheng incidents. *Chemosphere*, 15: 1621-1628.
- Michaelis, R., Dopfer, R., Gerbig, W., Dopfer-Feller, P., Rohr, M. (1979a). Die Erfassung obstetrischer and postnataler Risikofaktoren durch eine Liste optimaler Bedingungen. *Monatschr. Kinderheilkunde*, 127: 149-155.
- Michaelis, R., Nieman, G. (1999). *Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie. Grundlagen und diagnostische Strategien* (2. überarb. und erweiterte Auflage) Stuttgart: Thieme-Verlag.
- Patandin, S., Koopman-Esseboom, C., de Ridder, M. A. J., Weisglas-Kuperus, N., Sauer, P. J. J. (1998). Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatric Research*, 44: 538-545.

- Porterfield, S. P. (1994). Vulnerability of the developing brain to Thyroid Abnormalities: Environmental Insults to the Thyroid System. *Environ Health Perspect.*, 102 (Suppl. 2): 125-130.
- Prechtl, H. F. R. (1968). Neurological findings in newborn infants after pre-and paranatal complications. In: J. H. P. Jonxis, H. K. A. Visser, J. A. Troelstra (Hrsg.), *Aspects of Prematurity and Dysmaturity, Nutricia Symposium*. Leiden: Stenfert-Kroese, pp. 303-321.
- Prechtl, H. F. R. (1977). *The Neurological Examination of the Full-term Newborn Infant*. (2nd ed.). London: William Heinemann Medical Books Ltd.
- Prechtl, H. F. R. (1980). The optimality concept. *Early Human Development*, 4: 201-205.
- Prechtl, H. F. R. (1982). Assessment Methods for the Newborn Infant, A Critical Evaluation. In: P. Stratton (ed.), *Psychobiology of the Human Newborn*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., pp. 21-52.
- Prechtl, H. F. R. (1986). Frühe Schäden - späte Folgen. In: M.H. Schmidt, S. Dröman (Hrsg.), *Langzeitverlauf Kinder und Jugendpsychiatrischer Erkrankungen*. Stuttgart: Ferdinand Enke, S. 15-21.
- Prechtl, H. F. R., Beintema, D. J. (1968). *Die neurologische Untersuchung des reifen Neugeborenen*. Stuttgart: Thieme.
- Prechtl, H. F. R., Einspieler C., Cioni, G., Bos A.F., Ferrari F., Sontheimer D. (1997). A early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *Lancet*, 349: 1361-1363.
- Ranke, M. B., von Harnack, G.-A. (1997). Wachstum, Entwicklung, Reife. In: G.-A. von Harnack, B. Koletzko (Hrsg.), *Kinderheilkunde*, 10. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 1-14.
- Rice, D. C. (1999). Behavioral impairment produced by low-level postnatal PCB exposure in monkeys. *Environmental Research, Sec. A*, 80: 113-121.
- Rice, D. C. (2004). Evidence for neuropsychological effects of PCBs in environmental studies: Getting better all the time. *Psychology in the Schools*, 41 (in press).
- Riegel, K., Linderkamp, O. (1991). Das Neugeborene. In: K. Betke, W. Künzer, J. Schaub (Hrsg.), *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, S. 159-170.
- Roche-Lexikon der Medizin, 5. Auflage (2003). München: Urban & Fischer Verlag.
- Rogan, W. J., Gladen, B. C., Mc Kinney J. D., Carreras, N., Hardy, P., Thullen, J., Tingelstad, J., Tully, M. (1986 a). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects of maternal factors and previous lactation. *American Journal Public Health*, 76: 172-177.

- Rogan, W. J., Gladen, B. C., Mc Kinney J. D., Carreras, N., Hardy, P., Thullen, J., Tingelstad, J., Tully, M. (1986 b). Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *Journal of Pediatrics*, 109: 335-341.
- Rylander, L., Strömberg, U., Hagmar, L. (1996). Consumption of fish from the Baltic Sea contaminated with persistent organochlorine compounds and low birthweight. *Organohalogen Compounds*, 30: 218-221.
- Safe, S. (1990). Polychlorinated Biphenyls (PCBs), Dibenzo-p-Dioxins (PCDDs), Dibenzofurans (PCDFs), and related Compounds: Environmental and Mechanistic Considerations which Support the Development of Toxic Equivaency Factors (TEFs). *Toxicology*, 21: 51-88.
- Safe, S. (1993). Polychlorinated Biphenyls-Toxicology and Risk Assessment. *Organohalogen Compounds*, 14: 53-58.
- Sauer, P. J. J., Huisman, M., Koopman-Esseboom, C., Morse, D. C., Smits-van Prooije, A. E., van de Berg, K. J., Tuinstra, L. G. M. Th., van der Paauw, C. G., Boersma, E. R., Weisglas-Kuperus, N., Lammers, J. H. C. M., Kulig, B. M. and Brouwer, A. (1994). Effects of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Dioxins on Growth and Development. *Human & Experimental Toxicology*, 13: 900-906.
- 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 levels of contamination. *Science of the Total Environment*, 215: 31-39.
- Schantz, S. (1996). Developmental neurotoxicity of PCBs in humans: What do we know, and where do we go from here? *Neurotoxicology and Teratology*, 18: 217-228.
- Schantz, S. L., Widholm, J. J., Rice, D. C. (2003). Effects of PCB-exposure on neuropsychological function in children. *Environmental Health Perspectives*, 111: 357-376.
- Schmidt, S., Pelz, L. (1999). Wachstum, Entwicklung. In: L. Dorlöchter, M. Radke, M. Müller (Hrsg.), *Pädiatrie auf den Punkt gebracht*. Berlin, New York: Walter de Gruyter, S. 1-15.
- Schulte, F. J. (1988). Morphologische Entwicklung des Kindes: Körperwachstum. In: F. J. Schulte, J. Spranger (Hrsg.), *Lehrbuch der Kinderheilkunde*, 26. Auflage. Stuttgart, New York: Gustav-Fischer-Verlag, S. 7-19.
- Seegal, R. F. (1996). Epidemiological and Laboratory Evidence of PCB-Induced Neurotoxicity. *Critical Reviews in Toxicology*, 26 (6): 709-737.
- Shirai, J. H., Kissel, J. C. (1996). Uncertainty in estimated half-lives of PCBs in humans: impact on exposure assessment. *The Science of the Total Environment*, 187: 199-210.

- Speer, C. P. (2001). Grundlagen der Neonatologie. In: M. J. Lentze, J. Schaub, F. J. Schulte, J. Spranger (Hrsg.), *Pädiatrie. Grundlagen und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 388-394.
- Steuerwald, U., Weihe, P., Jörgensen, P. J., Bjerve, K., Brock, J., Heinzow, B., Budz-Jörgensen, E., Grandjean, P. (2000). Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *Journal of Pediatrics*, 136: 599-605.
- Stewart, P. W., Darvill, T., Lonky, E., Reihman, J., Pagano, J., Bush, B. (1999). Assessment of prenatal exposure to PCBs from maternal consumption of Great Lakes fish: An analysis of PCB pattern and concentration. *Environmental Research Section A*, 80: 87-96.
- Stewart, P. W., Reihman, J., Lonky, E. I., Darvill, T. J., Pagano, J. (2003). Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicology and Teratology*, 25: 1-12.
- Stewart, P. W., Reihman, J., Lonky, E., Darvill, T., Pagano, J. (2000). Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicology and Teratology*, 22: 21-29.
- Stijve, T., Cardinale, E. (1974). Rapid determination of chlorinated pesticides, polychlorinated biphenyls and a number ... Mitt. Lebensmitteluntersuchungen, *Hygiene*, 65:113-150.
- Stoeppler, M., Brandt, K., Rains, T. G. (1987). Rapid method for the automated determination of lead in whole blood by electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *Analyst.*, 103: 714-722.
- Taylor, P. R., Lawrence, C. E., Hwang, H. L., Paulson, A. S. (1984). Polychlorinated biphenyls: influence on birthweight and gestation. *American Journal Public Health*, 74: 1153-1154.
- Taylor, P. R., Stelma, J. M., Lawrence, C. E. (1989). The relation of polychlorinated biphenyls to birth weight and gestational age in the offspring of occupationally exposed mothers. *American Journal of Epidemiology*, 129: 395-406.
- Touwen, B.C.L., Huisjes, H. J., Jurgens-v. d. Zee, A. D., Bierman-van Eendenburg, M.E.C., Smrkovsky, M., Olinga, A.A. (1980). Obstetrical condition and neonatal neurological morbidity. An analysis with the help of the optimality concept. *Early Human Development*, 4: 207-228.
- Touwen, B.C.L., Lok-Meijer, T.Y., Huisjes, H.J., Olinga, A.A. (1982). The recovery rate of neurologically deviant newborns. *Early Human Development*, 7: 131-148.

- v. Bismarck, P., Pap, S., Uhlemann, M. (1999). Neonatologie. In: L. Dorlöchter, M. Radke, M. Müller (Hrsg.), *Pädiatrie auf den Punkt gebracht*. Berlin, New York: Walter de Gruyter, S. 47-78.
- van Leeuwen, F. X. R., Feeley, M., Schrenk, D., Larsen, J. Ch., Farland, W., Younes, M. (2000). Dioxins: WHO's tolerable daily intake (TDI) revisited. *Chemosphere*, 40: 1095-1101.
- Vartiainen, T., Jaakkola, J. J. K., Saarikoski, S., Tuomisto, J. (1998). Birth weight and sex of children and the correlation to the body burden of PCDDs/PCDFs and OCBs of the mother. *Environmental Health Perspectives*, 106: 61 – 66.
- Vreugdenhil, H. J. I., Lanting, C. I., Mulder, P. G. H., Boersma, E. R., Weisglas-Kuperus, N. (2002). Effects of prenatal PCB and dioxin exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *Journal of Pediatrics*, 140: 48-56.
- Waizenegger, W., Kypke, K., Fetteroll, B., Hahn, J., Sohnius, E., Feucht, M. (1998). Humanmilchuntersuchungen 1980-1996. Chlororganische Pestizide, Polychlorierte Biphenyle und Nitromoschusverbindungen. *Deutsche Lebensmittelrundschau*, 4: 120-122.
- Walkowiak, J., Wiener, J.-A., Fastabend, A., Heinzow, B., Krämer, U., Schmidt, E., Steingrüber, H.-J., 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.
- Weinand-Härer, A. (1996). *Neuro- und verhaltenstoxische Eigenschaften einzelner PCB-Kongenerne und ihre Einflüsse auf Schilddrüsenhormone. Auswirkungen pränataler Belastungen bei Ratten*. Promotionsschrift. Universität Göttingen.
- Weipert, S. (1999). *Polychlorierte Biphenyle und ausgewählte Schilddrüsenfunktionsparameter*. Promotionsschrift. Universität Düsseldorf.
- Winneke, G., Bucholski, A., Heinzow, B., Krämer, U., Schmidt, E., Walkowiak, J., Wiener, J. A., Steingrüber, H. J. (1998). Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): cognitive and psychomotor functions in 7-months-old children. *Toxicology Letters*, 102: 423-428.
- Winneke, G., Krämer, U., Sucker, K., Walkowiak, J., Fastabend, A., Heinzow, B., Steingrüber, H. J. (2004). PCB-related psychodevelopmental deficit may be transient: Follow-up of a cohort at six years of age. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, (accepted for publication).

- Winneke, G., Walkowiak, J., Lilienthal, H. (2002). PCB-induced neurodevelopmental toxicity in human infants and its potential mediation by endocrine dysfunction. *Toxicology*, 27: 161-165.
- Zimmermann, G., Schlatter, C. (1995). Organische Verbindungen / Polychlorierte Biphenyle. In: H.-E. Wichmann, H. W. Schlipkötter, G. Fülgraff: *Handbuch der Umweltmedizin*, Landsberg/Lech: Ecomed-Verlag, 7. Erg. Lfg. 11, S. 1-16.
- Zoeller, R. T., Dowling, A. L., Vas, A. A. (2000). Developmental exposure to polychlorinated biphenyls exerts thyroid hormone-like effects on the expression of RC3/neurogranin and myelin basic protein messenger ribonucleic acids in the developing rat brain. *Endocrinology*, 141: 181-189.

Fragebogen
zur
Neurologischen Optimalität

Danksagung

Das Gelingen und der Abschluss einer wissenschaftlichen Arbeit ist immer durch die Motivation und Hilfe vieler Menschen bedingt. Exemplarisch seien hier die Personen genannt, die im Besonderen meinen Lebens- und Berufsweg entscheidend geprägt, begleitet und mitgestaltet haben.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Winneke danken, der mir das Thema dieser Arbeit überlassen hat. Maßgeblichen Anteil an ihrem Gelingen und Abschluss hatte er durch seinen immerwährenden und unermüdlichen Rat, durch seine Unterstützung und Geduld, die er stets zeigte. Seine konstruktive Kritik und Motivation haben zu einer intensiven Auseinandersetzung und Austausch mit wissenschaftlichem Arbeiten und Denken geführt, das mich persönlich sehr bereicherte und ich nicht mehr missen möchte.

Während der Leitung dieser EU-Studie gab es viele fleißige Helfer und Helferinnen am Medizinischen Institut für Umwelthygiene, zum einen Mitarbeiter der Abteilung der Neuro- und Verhaltenstoxikologie, insbesondere Herr Dr. Jens Walkowiak, zum anderen Mitarbeiter der Abteilung Chemie, insbesondere Frau Dr. Annemarie Fastabend, des weiteren seien die Mitarbeiter des Labors in Flintbeck bei Kiel genannt, insbesondere Frau Dr. Gabriele Schade und Herr Dr. Birger Heinzow, die Hebammen und Mitarbeiter der beteiligten Krankenhäuser, die mit ihren Ausarbeitungen und Berechnungen aller Rohdaten sehr zum Fortkommen und Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Dafür meinen herzlichsten Dank.

Danken möchte ich auch meiner Freundin Kirsten Sucker, die stets bereit war, mich zu kritisieren, zu motivieren und aufzubauen und somit sehr zum Gelingen und Abschluss dieser Arbeit beigetragen hat.

Ganz besonderen Dank gilt meinem Lebensgefährten und Freund Klaus Kalkreuter, der so manche schwierige Stunde durch sein humorvolles und liebevolles Wesen gerettet und verschönt hat und immer wieder Verständnis für den intensiven Zeitaufwand dieser Arbeit aufbrachte.

Des weiteren gebührt meinem verstorbenen Vater Paul Johann Kues mein Dank, der mich lehrte, das Lernen zu schätzen und zu lieben und durch seine Person und Vorbild mich immer wieder zu motivieren, nie aufzugeben und weiterzumachen.

Danken möchte ich auch meiner übrigen Familie, die viel Verständnis für meinen beruflichen Weg aufbrachte.

Friedhelm, meinem Alt-Freund und Ersatz-Vater gebührt mein außerordentlicher Dank, da er mich immer wieder durch Motivation und Humor aufzumuntern wusste.

Meinen langjährigen luxemburgischen Freunden, insbesondere Herrn Léon Kraus möchte ich ganz herzlich für all die Unterstützung und Hilfe in den letzten Jahren danken, der durch sein Vorbild und seinen Glauben mir immer wieder Mut machte und mich zum Weitermachen ermunterte.

Und all denen sei gedankt, die wissend und nicht wissend, nicht namentlich hier aufgeführt, meinen Weg begleitet und geprägt und damit zum Abschluss einer solchen Arbeit mit beigetragen haben.

Petra Kues
Fliederweg 8
40489 Düsseldorf
Tel.(priv.): 0203/ 7480410

Lebenslauf

Geburtsort Moers

Geburtsdatum 07/01/61

Nationalität deutsch

Familienstand ledig

Konfession römisch-katholisch

Schule:

08/67-06/71 Katholische Volksschule am Kastell Moers

08/71-05/80 Grafschafter Gymnasium Moers
Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschule:

10/80-04/85 Magisterstudiengang Anglistik und Geschichte, seit SS 1981 auch
der Klassischen Philologie, an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Ablegung des Graecums

SS 85 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

03/89 Ärztliche Vorprüfung

08/90 - 11/90 Dreimonatige Auslandsfamulatur in Kamerun mit den Fächern
Pädiatrie, Neonatalogie und Gynäkologie

03/91 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

08/92 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

08/92 - 09/93 PJ an der Universität Düsseldorf mit dem Wahlfach Anästhesie

11/93 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit:

- 03/94 - 08/95 AIP im Medizinischen Institut für Umwelthygiene an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. Schlipkötter), zunächst in den Bereichen Tropenmedizin und Impfpraxis, später Umweltmedizin
- 11/94 - 12/94 Freiwillige ärztliche Tätigkeit in den Flüchtlingslagern von Goma (Zaire) im Rahmen der Aktion „Menschlichkeit für Ruanda“
- 9/95 - 3/96 Ärztliche Tätigkeit im Wissenschaftlichen Zentrum für Klinische Umweltmedizin in Düsseldorf: Untersuchung zur Wirkung von verkehrsbedingten Immissionen (mit Fragebogenerhebungen und umfassenden klinischen Untersuchungen von ca. 300 Kindern)
- 8/96 - 2/97 Ärztliche Weiterbildung in Gynäkologie und Geburtshilfe im Nevill Hall Hospital in South Wales/ England
- 7/97 - 1/2000 Assistenzärztin auf der kardiochirurgischen Intensivstation im Herzzentrum Duisburg
- 2/2000-10/2000 Fortführung der Tätigkeit in der kardiochirurgischen Ambulanz
- seit 11/2000 Weiterführen der Tätigkeit auf einer kardiochirurgischen Station, in der Ambulanz und in der Echokardiographie
- 5/2002-6/2002 Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin und Gastroenterologie des Florence Nightingale Krankenhauses der Kaiserswerther Diakonie in Düsseldorf.
- 3/2003-7/2003 Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin und Kardiologie des St. Bernhard-Hospitals in Kamp-Lintfort.
- seit 9/2003 Assistenzärztin in der Inneren Abteilung des Hospitals zum Hl. Geist Kempen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Wissenschaftliche Studien und Dissertation:

- 1/95 - 5/95 Mitwirkung an der EU-Studie „Neonatale PCB-Belastung und entwicklungsneurologische Störungen: Erprobung von Indikatoren zur Früherkennung von Defiziten“ (Projektdauer 1993-1999) - Untersuchung von Neugeborenen und Kindern im Alter von 18 Monaten