



**Kohortenstudie zum Einfluss von Dioxinen und dioxinähnlichen Substanzen auf die frühkindliche Entwicklung.** Dioxin-Kinder-Studie Duisburg. Abschlussbericht. **Materialien 75**



**Kohortenstudie zum Einfluss von Dioxinen und  
dioxinähnlichen Substanzen auf die frühkindliche Entwicklung**

Dioxin-Kinder-Studie Duisburg

**Abschlussbericht**

**Materialien 75**

Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen, Essen 2006

## IMPRESSUM

- Herausgeber: Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen (LUA NRW)  
Wallneyer Straße 6 • 45133 Essen  
Telefon (02 01) 79 95-0  
Telefax (02 01) 79 95-14 46  
E-Mail: [poststelle@lua.nrw.de](mailto:poststelle@lua.nrw.de)
- Projektbeteiligte: Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum (RUB)  
Instituts für Umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Chemisches Landes- und Staatliches Veterinäruntersuchungsamt (CVUA)
- Redaktion: Georg Eberwein (LUA NRW)  
Prof. Dr. Michael Wilhelm (RUB)
- Bildnachweis: Titelfoto: Jan Hoffmann (Rocket Scientist Jan at Flickr.com)
- ISSN: 0947-5206 Materialien

---

Informationsdienste: Aktuelle Umweltdaten aus NRW sowie Informationen zu Umweltthemen (Wasser, Boden, Luft, Abfall, Altlasten, Anlagen/Umwelttechnik, Lärm/Erschütterungen, Radioaktivität, Licht/Elektromog, Gentechnik, Stoffdaten) unter

- [www.landesumweltamt.nrw.de](http://www.landesumweltamt.nrw.de)

Aktuelle Luftqualitätswerte zusätzlich im

- Telefonansagedienst (02 01) 1 97 00
- WDR-Videotext Tafeln 177 bis 179

Bereitschaftsdienst: Nachrichtenbereitschaftszentrale des LUA NRW  
(24-Std.-Dienst): Telefon (02 01) 71 44 88

Nachdruck – auch auszugsweise – ist nur unter Quellenangaben und Überlassung von Belegexemplaren nach vorheriger Zustimmung des Herausgebers gestattet. Die Verwendung für Werbezwecke ist grundsätzlich untersagt.

# Kohortenstudie zum Einfluss von Dioxinen und dioxinähnlichen Substanzen auf die frühkindliche Entwicklung („Dioxin-Kinder-Studie Duisburg“)

## Abschlussbericht

Essen, Juni 2006



**Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin**  
Ruhr-Universität Bochum



**Institut für Umweltmedizinische Forschung (IUF)**  
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
vormals Medizinisches Institut für Umwelthygiene (MIU)

## I. Durchführung und Berichterstellung

Durchführung:

- Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum (RUB) Universitätsstr. 150, 44801 Bochum  
Internet: <http://www.hygiene.ruhr-uni-bochum.de>

in Zusammenarbeit mit:

- der Abteilung für Neuro- und Verhaltenstoxikologie des ehemaligen Medizinischen Instituts für Umwelthygiene an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (MIU), Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf (bis 31.12.2003)
- dem Arbeitsbereich Epidemiologie des Instituts für Umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf  
Internet: <http://www.iuf.uni-duesseldorf.de>

Auftraggeber:

Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen (LUA) im Auftrag des Ministeriums für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (MUNLV)

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Dipl. Biol. Michael Wilhelm (RUB)

in Zusammenarbeit mit:

Prof. Dr. rer. nat. Gerhard Winneke (MIU)  
Prof. Dr. Ing. Ulrich Ranft (IUF)  
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Ursula Krämer (IUF)

Berichterstellung:

Michaela Greshake, Friederike Lemm, Jürgen Wittsiepe, Michael Wilhelm

Mit weiteren Beiträgen von:

Ulrich Ranft (IUF), Gerhard Winneke (MIU)

## **Danksagung**

Unser ganz besonderer Dank gilt allen Müttern, Vätern und Kindern, die an den zeitintensiven Untersuchungen teilgenommen haben.

Ein Dank geht auch an die niedergelassenen Frauenärztinnen und -ärzte und Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner, die mit Ihren Praxisteams unentgeltlich die Schwangerenblutentnahmen durchführten.

Den Hebammen, Ärztinnen und Ärzten, die in den Entbindungskliniken in Duisburg und Umgebung beschäftigt sind, möchten wir für Ihr Engagement danken. Nur durch ihren unentgeltlichen Einsatz war es uns möglich, die Nabelschnurblutproben der Neugeborenen zu gewinnen.

Unser Dank gilt insbesondere Herrn Dr. Böttcher, Herrn PD Dr. Heinen, Frau Dr. Hellwig, Herrn Dr. Panitz und Herrn Dr. Peisker, die sich sowohl in ihren jeweiligen Kliniken als auch auf den Sitzungen des AK Epidemiologie für die Studie engagiert haben.

Ebenso möchten wir uns bei den freiberuflichen Hebammen bedanken, die Frauen für die Studie geworben haben.

Unser ganz besonderer Dank gilt der beteiligten „Bürgerinitiative gegen Dioxinverseuchung Duisburg-Süd“ sowie den von ihnen gewählten Fachvertretern (Frau Dr. Diederich, Herr Dr. Lefknecht).

## II. Projektbeteiligte

### **Ruhr-Universität Bochum**

Universitätsstraße 150, 44801 Bochum

*Abteilung Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin*

Leitung	Prof. Dr. Michael Wilhelm
wissenschaftl. Mitarbeiter	Dipl. Biol. Bibiane Erlenkämper Michaela Greshake, Ärztin Dr. Friederike Lemm Dr. Petra Schrey Orkan Ulukök, Arzt Dr. Jürgen Wittsiepe Sabine Wundram, Ärztin
weitere Mitarbeiter	Rena Carolus-Heise Heidemarie Joppich Jürgen Kozłowski Michael Krüger Klaus Sautner Kerstin Schmitz Olaf Trenke

in Zusammenarbeit mit

### **Institut für Umweltmedizinische Forschung (IUF)**

an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Aufm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf

vormals

### **Medizinisches Institut für Umwelthygiene (MIU)**

*Abteilung Neuro- und Verhaltenstoxikologie*

Leiter	Prof. Dr. Gerhard Winneke
wissenschaftl. Mitarbeiter	Dipl. Psych. Jörg Birnstengel Dr. Jens Walkowiak Dipl. Psych. Ursula Zovkic
weitere Mitarbeiter	Klaus Sautner

### *Arbeitsbereich Epidemiologie*

Leitung	PD Dr. Ursula Krämer Prof. Dr. Ulrich Ranft
weitere Mitarbeiter	Barbara Schulten Gabriele Seitner-Sorge

### **Chemisches Landes- und Staatliches Veterinäruntersuchungsamt (CVUA)**

Joseph-König-Straße 40, 48147 Münster

Leitung	Dr. Axel Preuß
Regierungsschemiedirektor	Dr. Peter Fürst

### **Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil**

Institut für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum

Leitung	Prof. Dr. Michael Krieg
---------	-------------------------

### **Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin**

**Dr. Bäuerle, Dr. Schaefer, Dr. Gjavotchanoff**

Duissernplatz 15, 47051 Duisburg

### **Landesumweltamt NRW**

Wallneyer Str. 6, 45133 Essen

Präsident	Dr. Harald Irmer
Abteilungs-Direktor (Abt. 3)	Dr. Georg Krause
wissenschaftl. Mitarbeiter	Dr. Martin Kraft (jetzt MUNLV) Georg Eberwein, Arzt Knut Rauchfuss, Arzt

### **Klinikum Duisburg gGmbH**

Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Zu den Rehwiesen 9, 47055 Duisburg

Leitung	PD Dr. Florian Heinen
Mitarbeiter	Taner Uguz, Arzt Zeykan Birgül

### **III. Umfang der abschließenden Berichterstellung der Dioxin-Kinder-Studie Duisburg**

Die abschließende Berichterstellung der Dioxin-Kinder-Studie Duisburg umfasst neben dem vorliegenden Abschlussbericht zusätzlich:

- Anhangsband I – Deskription und Korrelationen (Deskription der Fragebogenangaben, Deskription der psychologischen und neurologischen Ziel- und Einflussgrößen, Deskriptive Statistik der laborchemischen Untersuchungen, Deskriptive Statistik der Gehalte an PCDD/F und PCB in Blut- und Muttermilchproben, Streudiagramme zur Korrelation der Gehalte an PCDD/F und PCB in den Matrices Blut und Muttermilch)
- Anhangsband II – Regressionsanalysen (Deskription der Ziel- und Einflussgrößen, die in den Regressionsrechnungen verwendet wurden, Histogramme ausgewählter Ziel- und Einflussgrößen, Tabellen Regressionsanalysen)
- Anhangsband III - Materialienband (Antrag an die Ethikkommission, Infomaterial, Anschreiben, Einverständniserklärung, Fragebögen, Befundbögen, Zertifikate, Befundmitteilungen)



## IV. Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Vorgeschichte .....	1
1.2	Kohortenstudien.....	2
1.3	Ziel und Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung.....	2
1.4	Ausgangslage der Immissionssituation in Duisburg-Süd .....	3
1.5	Die chemischen Expositions- und Zielgrößen PCDD/F und PCB .....	7
1.6	Neurologische und neuropsychologische Zielgrößen.....	23
1.6.1	Neurological Optimality Score (NOS) .....	23
1.6.2	Bayley-Skalen zur kindlichen Entwicklung (BSID II).....	23
1.6.3	Der Fagan-Test der kindlichen Intelligenz .....	23
1.7	Cadmium im Urin .....	24
1.8	Selen im Serum .....	25
1.9	Beschreibung der chemischen und weiteren Einflussgrößen (Confounder) in Bezug auf die neurologische und neuropsychologische Entwicklung .....	26
1.9.1	Blei im Blut .....	26
1.9.2	Quecksilber im Urin.....	27
1.9.3	Alkoholkonsum in der Schwangerschaft.....	28
1.9.4	Die Erfassung des häuslichen Umfeldes (HOME-Skala) .....	28
1.9.5	Mütterlicher Wortschatz (HAWIE-R Wortschatztest) .....	29
1.9.6	Weitere Einflussgrößen.....	29
<b>2</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>31</b>
2.1	Studiendurchführung.....	31
2.1.1	Genehmigung durch die Ethik-Kommission.....	31
2.1.2	Datenschutz .....	31
2.1.3	Kollektivauswahl .....	32
2.1.3.1	Einschlusskriterien .....	32
2.1.3.2	Erweiterte Einschlusskriterien .....	33
2.1.3.3	Ermittlung der erforderlichen Kollektivgröße.....	33
2.1.4	Zeitlicher Ablauf der Studie.....	34
2.1.5	Erstellung des deutschen und türkischen Informationsmaterials .....	34
2.1.6	Bekanntmachung der Studie.....	35
2.1.7	Ablauf der Untersuchungen für ein Mutter-Kind-Paar .....	38
2.1.8	Mitteilung der Befunde .....	40
2.1.9	Maßnahmen zur Optimierung der Response.....	41
2.1.10	Geokodierung des Wohnortes zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes .....	42
2.2	Gewinnung der Probenmaterialien .....	42
2.3	Human-Biomonitoring .....	44
2.4	Chemische Analytik .....	47

2.4.1	Polychlorierte Dibenzo-p-dioxine und Dibenzofurane und polychlorierte Biphenyle im Blut .....	47
2.4.2	Polychlorierte Dibenzo-p-dioxine und Dibenzofurane und polychlorierte Biphenyle in der Muttermilch .....	51
2.4.3	Schilddrüsenparameter im Nabelschnur- und Schwangerenserum .....	55
2.4.4	Cadmium im Urin der Mutter.....	59
2.4.5	Selen im Nabelschnur- und Schwangerenserum .....	59
2.4.6	Blei im Nabelschnur- und Schwangerenblut.....	60
2.4.7	Quecksilber im Urin der Mutter .....	60
2.4.8	Kohlenhydrat-defizientes Transferrin (CDT) im Schwangerenserum .....	60
2.4.9	Kreatinin im Urin der Mutter .....	61
2.5	Bewertungsgrundlagen .....	62
2.5.1	PCDD/F und PCB .....	62
2.5.2	Schilddrüsenparameter.....	73
2.5.3	Metalle mit primär toxikologischer Relevanz .....	74
2.5.4	Essentielle Spurenelemente .....	75
2.5.5	CDT.....	75
2.6	Fragebogeninstrumente.....	76
2.6.1	Fragebogen Teil 1 und Teil 2.....	76
2.6.2	18-Monatsfragebogen.....	78
2.6.3	Fragebogen zur Probanden-Akquirierung .....	78
2.7	Neurologische Untersuchungsverfahren .....	78
2.7.1	Neurologische Untersuchung des 2 Wochen alten Säuglings.....	79
2.7.2	Neurologische Untersuchung des 18 Monate alten Kleinkindes .....	81
2.7.2.1	Qualitätssichernde Maßnahmen und Einarbeitung für die neurologischen Untersuchungsverfahren.....	83
2.8	Neuropsychologische Testverfahren .....	84
2.8.1	Bayley-Skalen zur kindlichen Entwicklung (BSID).....	85
2.8.2	Der Fagan-Test der kindlichen Intelligenz (FTII) .....	87
2.8.3	Mütterliche Intelligenz, Wortschatztest des HAWIE-R.....	87
2.8.4	Qualität des häuslichen Umfeldes (HOME-Skala).....	88
2.9	Statistische Auswertung.....	89
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>97</b>
3.1	Deskription der Studiendaten.....	97
3.1.1	Auswertung der Probanden-Akquirierung.....	97
3.1.2	Anzahl der Studienteilnehmerinnen bezogen auf die Geburtenraten („Response“).....	97
3.1.3	Deskription des Studienkollektivs .....	99
3.1.3.1	Anzahl der teilnehmenden Mütter und Kinder .....	99
3.1.4	Wohnorte der Studienteilnehmerinnen zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes .....	99
3.1.4.1	Stadtteilbezogene Teilnehmerzahlen.....	101

3.1.4.2	Beschreibung des Studienkollektivs der Mütter .....	102
3.1.4.3	Schwangerschaftsdauer und anthropometrische Daten der Kinder .....	103
3.1.4.4	Stillverhalten.....	105
3.1.4.5	Schulbildung und Berufsausbildung der Eltern.....	105
3.1.4.6	Nikotin- und Alkoholkonsum während der Schwangerschaft.....	106
3.1.4.7	Herkunftsländer und Erziehungssprachen der Studienteilnehmerinnen .....	107
3.1.5	Fragebögen Teil 1 und 2.....	108
3.1.6	18-Monatsfragebogen.....	108
3.1.7	Human-Biomonitoring Untersuchung.....	108
3.1.7.1	Cadmium im Urin .....	108
3.1.7.2	Selen im Nabelschnur- und Schwangerenserum .....	112
3.1.7.3	Blei im Blut .....	114
3.1.7.4	Quecksilber im Urin.....	118
3.1.7.5	Kreatinin im Urin.....	121
3.1.8	CDT im Serum der Mutter.....	122
3.1.9	Schilddrüsenparameter im Nabelschnur- und Schwangerenserum .....	123
3.1.10	Neurologische und psychologische Untersuchungen.....	127
3.1.10.1	NOS im Alter von 2 Wochen .....	127
3.1.10.2	NOS im Alter von 18 Monaten .....	128
3.1.10.3	Bayley-Skalen (motorisch und mental).....	129
3.1.10.4	Fagan-Test der kindlichen Intelligenz (The Fagan-Test of Infant Intelligence, FTII).....	130
3.1.11	Psychologische Einflussgrößen .....	131
3.1.11.1	HOME .....	131
3.1.11.2	HAWIE-R Wortschatztest.....	132
3.1.12	Deskription des Teilkollektivs, das nicht in die Zusammenhangsanalyse mit einbezogen wurde.....	133
3.2	Deskription und Zusammenhangsanalyse von PCDD/F und PCB in Blut und Muttermilch.....	136
3.2.1	PCDD/F und PCB im Blut .....	137
3.2.1.1	Analytische Statistik .....	141
3.2.1.2	Bewertung und Diskussion .....	144
3.2.2	PCDD/F und PCB in Muttermilch.....	146
3.2.2.1	Deskription .....	146
3.2.2.2	Analytische Statistik .....	150
3.2.2.3	Bewertung und Diskussion .....	152
3.2.3	Zusammenhangsanalyse zum Einfluss von PCDD/F und PCB (WHO-TEq) in Blut und Muttermilch .....	153
3.3	Deskription und Zusammenhangsanalyse.....	157

3.3.1	Deskription der in der Zusammenhangsanalyse berücksichtigten Variablen (Confounder).....	157
3.3.1.1	HOME .....	157
3.3.1.2	HAWIE-R Wortschatztest.....	158
3.3.2	Schilddrüsenparameter im Serum .....	159
3.3.2.1	Deskription .....	159
3.3.2.2	Analytische Statistik .....	161
3.3.2.3	Bewertung und Diskussion .....	164
3.3.3	Neurologische Zielgrößen.....	166
3.3.3.1	Neurological Optimality Score (NOS) im Alter von 2 Wochen.....	166
3.3.3.1.1	Deskription .....	166
3.3.3.1.2	Analytische Statistik .....	166
3.3.3.1.3	Schilddrüsenhormone als Einflussgröße auf die neurologische Entwicklung im Alter von 2 Wochen.....	169
3.3.3.1.4	Bewertung und Diskussion der Ergebnisse zum NOS im Alter von 2 Wochen ...	169
3.3.3.2	Neurological Optimality Score (NOS) im Alter von 18 Monaten .....	170
3.3.3.2.1	Deskription .....	170
3.3.3.2.2	Analytische Statistik .....	171
3.3.3.2.3	Schilddrüsenhormone als Einflussgröße auf die neurologische Entwicklung im Alter von 18 Monaten .....	173
3.3.3.2.4	Bewertung und Diskussion der Ergebnisse zum NOS im Alter von 18 Monaten .....	174
3.3.4	Psychologische Zielgrößen.....	175
3.3.4.1	Bayley-Skalen zur kindlichen Entwicklung (BSID II).....	175
3.3.4.1.1	Deskription .....	175
3.3.4.1.2	Analytische Statistik .....	176
3.3.4.1.3	Schilddrüsenhormone als Einflussgröße auf die neuropsychologische Entwicklung im Alter von 12 Monaten.....	178
3.3.4.1.4	Bewertung und Diskussion der Ergebnisse der Bayley-Skalen zur kindlichen Entwicklung im Alter von 12 Monaten.....	178
<b>4</b>	<b>Resümee und Ausblick.....</b>	<b>180</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>183</b>

## V. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Jahresmittelwerte der PCDD/F-Immissionen in Duisburg (Landesumweltamt-NRW, 2006) .....	6
Abbildung 1.2: Jahresmittelwerte der PCDD/F-Deposition in Duisburg 1996-2004 (Landesumweltamt-NRW 2000)Landesumweltamt NRW, 2006) .....	7
Abbildung 1.3: Allgemeine Struktur polychlorierter Dibenzo-p-dioxine (PCDD) und Dibenzofurane (PCDF) und systematische Bezifferung der Substitutionsstellen.....	8
Abbildung 1.4: Allgemeine Struktur polychlorierter Biphenyle (PCB)und systematische Bezifferung der Substitutionsstellen .....	9
Abbildung 2.1: Schema der Human-Biomonitoring (HBM-)Werte (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 1996a).....	46
Abbildung 2.2: Zeitlicher Trend der mittleren PCDD/F-Gehalte (I-TEq [pg/g (Fettbasis)] in Humanmilch und -blutproben aus Deutschland (a): (Fürst, 1993), (Schecter et al., 1996); (b): (Päpke et al., 1993, 1994a, 1995, 1994b, 1992; Päpke et al., 1996), nach (Wittsiepe et al., 2000b).....	65
Abbildung 2.3: Zeitlicher Trend und Altersabhängigkeit der PCDD/F-Belastung anhand von 95-%-Prognosebändern.....	66
Abbildung 2.4: Zeitlicher Trend der mittleren Gehalte an PCDD/F in Frauenmilch aus der Bundesrepublik Deutschland für die Jahre 1985-1998 (N=2348) (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 2000).....	69
Abbildung 2.5: Zeitlicher Trend der mittleren Gehalte (vermutlich Medianwerte) an PCDD/F in Frauenmilch, Untersuchungen des LAVES Oldenburg (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, 2004) .....	70
Abbildung 2.6: Zeitlicher Verlauf der durchschnittlichen Belastung von Frauenmilch aus Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen mit Dioxinen 1989-2003 (Gehalte in ng/kg Milchfett) (Fürst, 2004), Hinweis: Die Daten der vorliegenden Studie sind in dieser Abbildung integriert, (Fürst, 2006) .....	72
Abbildung 2.7: Zeitlicher Verlauf der durchschnittlichen Belastung von Frauenmilch aus Nordrhein-Westfalen mit polychlorierten Biphenylen 1984-2003 (Gehalte in mg/kg Milchfett) (Fürst, 2004), Hinweis: Die Daten der vorliegenden Studie sind in dieser Abbildung integriert, (Fürst, 2006).....	73
Abbildung 2.8: Graphische Darstellung des Optimalitätskonzeptes .....	79
Abbildung 3.1: Wohnorte der Probandinnen zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes (Gesamtkollektiv) .....	100
Abbildung 3.2: Histogramm des Alters [Jahre] der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt (Zwillingsmütter doppelt enthalten) (Gesamtkollektiv).....	102
Abbildung 3.3: Histogramm der Schwangerschaftsdauer [Wochen] (Zwillingsmütter doppelt enthalten) (Gesamtkollektiv) .....	103

Abbildung 3.4: Häufigkeitsverteilung der Cadmiumkonzentrationen im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) von Müttern aus Duisburg-Süd, Referenzwert von Nichtrauchern $0,8 \mu\text{g/l}$ (Gesamtkollektiv) .....	109
Abbildung 3.5: Streudiagramm Cadmiumkonzentrationen im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) und Lebensalter der Mütter $r =$ Korrelationskoeffizient nach Pearson (Gesamtkollektiv).....	110
Abbildung 3.6: Häufigkeitsverteilung der Selenkonzentrationen ( $\mu\text{g/l}$ ) im Schwangerenserum, Referenzbereich Mütter: $50-110 \mu\text{g/l}$ (Gesamtkollektiv) .....	113
Abbildung 3.7: Häufigkeitsverteilung der Selenkonzentrationen ( $\mu\text{g/l}$ ) im Nabelschnurserum, Referenzbereich Kinder (0-1 Jahre) $33-71 \mu\text{g/l}$ (Gesamtkollektiv) .....	113
Abbildung 3.8: Streudiagramm Selenkonzentrationen im Nabelschnur- und Schwangerenserum ( $\mu\text{g/l}$ ) $r =$ Korrelationskoeffizient nach Pearson (Gesamtkollektiv).....	114
Abbildung 3.9: Häufigkeitsverteilung der Bleikonzentrationen ( $\mu\text{g/l}$ ) im Schwangerenblut mit dem Referenzwert für Frauen (18-69 Jahre) von $70 \mu\text{g/l}$ (Gesamtkollektiv) .....	115
Abbildung 3.10: Häufigkeitsverteilung der Bleikonzentrationen ( $\mu\text{g/l}$ ) im Nabelschnurblut mit dem nicht mehr aktuellen Referenzwert für Kinder (6-12 Jahre) von $60 \mu\text{g/l}$ (Gesamtkollektiv) .....	116
Abbildung 3.11: Streudiagramm der Bleikonzentrationen im Nabelschnur- und Schwangerenblut ( $\mu\text{g/l}$ ) $r =$ Korrelationskoeffizient nach Pearson und Regressionsgrade (Gesamtkollektiv) .....	117
Abbildung 3.12: Häufigkeitsverteilung der Quecksilberkonzentrationen ( $\mu\text{g/l}$ ) im Urin der Mütter, Referenzwerte für Frauen ohne Amalgamfüllungen $1 \mu\text{g/l}$ , HBM I- Wert $7 \mu\text{g/l}$ (Gesamtkollektiv) .....	119
Abbildung 3.13: Häufigkeitsverteilung der Quecksilberkonzentrationen ( $\mu\text{g/g}$ Kreatinin) im Urin der Mütter (Gesamtkollektiv).....	120
Abbildung 3.14: Häufigkeitsverteilung der Kreatininwerte ( $\mu\text{g/l}$ ) im Urin der Mutter, Konzentrationsbereich für Bewertung im Rahmen des Human-Biomonitoring ( $0,3-3,0 \text{ g/l}$ ) (Gesamtkollektiv).....	121
Abbildung 3.15: Häufigkeitsverteilung der Konzentrationen von CDT (%) im Schwangerenserum für Messungen nach dem alten Verfahren, Referenzwert $6 \%$ (Gesamtkollektiv).....	123
Abbildung 3.16: Häufigkeitsverteilung der Konzentrationen von CDT (%) im Schwangerenserum für Messungen nach dem neuen Verfahren, Referenzwert $3 \%$ (Gesamtkollektiv).....	123
Abbildung 3.17: Häufigkeitsverteilung der Konzentrationen von TSH (mIU/l) im Schwangerenserum (Gesamtkollektiv) .....	126
Abbildung 3.18: Häufigkeitsverteilung der Konzentrationen von TSH (mIU/l) im Nabelschnurserum (Gesamtkollektiv).....	127
Abbildung 3.19: Häufigkeitsverteilung der Neurologischen Optimalitäts-Scores (NOS) im Alter von 2 Wochen (Gesamtkollektiv) .....	128
Abbildung 3.20: Häufigkeitsverteilung des Neurologischen Optimalitäts-Scores (NOS) im Alter von 18 Monaten (Gesamtkollektiv) .....	129
Abbildung 3.21: Häufigkeitsverteilung der normierten Werte der mentalen Entwicklung des Kindes im Alter von 12 Monaten (Bayley-Skalen) (Gesamtkollektiv) .....	130

Abbildung 3.22: Häufigkeitsverteilung der normierten Werte der motorischen Entwicklung des Kindes im Alter von 12 Monaten (Bayley-Skalen) (Gesamtkollektiv) .....	130
Abbildung 3.23: Häufigkeitsverteilung der Erfassung des häuslichen Umfeldes (HOME) für das Gesamtkollektiv (Gesamtkollektiv).....	132
Abbildung 3.24: Häufigkeitsverteilung der Erfassung des häuslichen Umfeldes (HOME einschließlich der Zusatzitems) (Gesamtkollektiv) .....	132
Abbildung 3.25: Häufigkeitsverteilung der Wertpunkte des Hawie-R Wortschatztestes der Mutter (Gesamtkollektiv) .....	133
Abbildung 3.26: Histogramm der Konzentrationen von PCDD/F und PCB im Blut, gemessen als WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Blutfett].....	141
Abbildung 3.27: Altersabhängigkeit der Konzentrationen von PCDD/F im Blut, gemessen als NATO/CCMS-TEq [pg/g Blutfett] .....	142
Abbildung 3.28: Altersabhängigkeit der Konzentrationen von PCDD/F und PCB im Blut, gemessen als WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Blutfett] .....	143
Abbildung 3.29: Dreidimensionale Darstellung der Abhängigkeit der Konzentrationen von PCDD/F und PCB im Blut, gemessen als WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Blutfett] vom Lebensalter und der aufsummierten Gesamtstilldauer aller bis zur Blutentnahme gestillten Kinder .....	144
Abbildung 3.30: Vergleich der PCDD/F-Konzentrationen bei Schwangeren aus Duisburg (2000-2002, N=225) mit Daten zur Hintergrundbelastung (1989-1999, N=756) (Wittsiepe et al. 2000a).....	145
Abbildung 3.31: Vergleich der PCB-Gehalte im Vollblutvolumen mit Referenzwerten der Kommission "Human-Biomonitoring" (Wilhelm et al. 2003).....	146
Abbildung 3.32: Histogramm der Konzentrationen von PCDD/F und PCB in der Muttermilch, gemessen als WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Milchfett] .....	147
Abbildung 3.33: Altersabhängigkeit der Konzentrationen von PCDD/F in der Muttermilch, gemessen als NATO/CCMS-TEq [pg/g Milchfett].....	150
Abbildung 3.34: Altersabhängigkeit der Konzentrationen von PCDD/F und PCB in der Muttermilch, gemessen als WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Milchfett] .....	151
Abbildung 3.35: Dreidimensionale Darstellung der Abhängigkeit der Konzentrationen von PCDD/F und PCB in der Muttermilch, gemessen als WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Milchfett], vom Lebensalter und der aufsummierten Gesamtstilldauer aller bis zur Blutentnahme gestillten Kinder .....	152
Abbildung 3.36: Intrakorrelation der Konzentrationen von PCDD/F und PCB, gemessen als WHO-TEq bezogen auf den Fettanteil, im Blut .....	154
Abbildung 3.37: Intrakorrelation der Konzentrationen von PCDD/F und PCB, gemessen als WHO-TEq bezogen auf den Fettanteil, in der Muttermilch.....	155
Abbildung 3.38: Korrelation der Konzentrationen von PCDD/F und PCB, gemessen als WHO-TEq, in der Muttermilch und im Blut bezogen auf den Fettanteil.....	156

## VI. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Konzentrationen von Schwebstaub und Inhaltsstoffen des Schwebstaubs an der Messstation Duisburg-Bruckhausen und Vergleich mit Bewertungswerten (Landesumweltamt-NRW 2000; MURL 1992) .....	4
Tabelle 1.2: Metalle und Metalloide im Schwebstaub in Duisburg-Süd (Landesumweltamt-NRW 2000) .....	5
Tabelle 1.3: Übersicht über Studien zum Einfluß von PCB auf die neurologische Entwicklung von Kindern (nach Ribas-Fitó et al. (2001)).....	15
Tabelle 2.1: Übersicht zum zeitlichen Ablauf der Studie .....	34
Tabelle 2.2: Studienplan für ein Mutter-Kind-Paar .....	39
Tabelle 2.3: An der Probenanalyse beteiligte Abteilungen/Institutionen .....	47
Tabelle 2.4: Gaschromatographische Parameter zur Bestimmung von PCDD/F und PCB .....	49
Tabelle 2.5: Massenspektrometrische Parameter zur Bestimmung von PCDD/F .....	50
Tabelle 2.6: Toxizitätsäquivalenzfaktoren nach dem Modell des (ehemaligen) Bundesgesundheitsamtes/Umweltbundesamtes, dem internationalen Modell und dem Modell der WHO .....	63
Tabelle 2.7: Unter- und Obergrenzen des 95-%-Prognosebandes in Abhängigkeit vom Lebensalter als „Referenzbereich“ auf Basis von Daten aus dem Jahr 1996 aus (Wittsiepe et al., 1999b) .....	66
Tabelle 2.8: Gehalte an PCBs und Dioxinen [pg/g Fett] in mütterlichem Blut (N=134) einer im Zeitraum 2002-2004 durchgeführten Studie aus Sapporo/Japan (Nakajima et al., 2006) .....	67
Tabelle 2.9: Referenzwerte der PCB-Kongenere Nr. 138, 153, 180 und ihrer Summe in Humanblut [µg/l] von Erwachsenen (Wilhelm et al., 2003a).....	68
Tabelle 2.10: Durchschnittliche PCDD/F-Gehalte in Frauenmilch (berechnet aus den in den Bundesländern erhobenen Daten; Mittelwerte und Mediane gewichtet) (Bund/Länder-Arbeitsgruppe Dioxine, o. J.-b) .....	69
Tabelle 2.11: PCDD/F-Gehalte von Frauenmilch, Untersuchungen des CVUA Münster im Zeitraum 1991 bis 2000 (Bund/Länder-Arbeitsgruppe Dioxine, o. J.-b; Fürst, 2006) .....	70
Tabelle 2.12: PCDD/F-Gehalte von Frauenmilch, Untersuchungen des LAVES Oldenburg im Jahr 2003 (Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES)).....	71
Tabelle 2.13: Referenzwerte für PCB in der Frauenmilch (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 1999b) .....	72
Tabelle 2.14: Referenzintervalle des Instituts für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin zu Schilddrüsenparametern für Erwachsene .....	74
Tabelle 2.15: Referenzintervalle von Bayer Vital GmbH & Co. KG (Hersteller des Analysegerätes ADIVA 1650) für Nabelschnurserum .....	74



Tabelle 2.16: Referenzwerte für Selen im Blut.....	75
Tabelle 2.17: Aspekte der neurologischen Untersuchung des Neugeborenen nach Prechtl .....	80
Tabelle 2.18: Mentale Skala (Manual Items 71-100) .....	86
Tabelle 2.19: Motorische Skala (Manual Items 58-72).....	86
Tabelle 2.20: Einschlusskriterien (siehe Abschnitte 2.1.3.1 und 2.1.3.2) .....	93
Tabelle 2.21: Bezugseinheiten von Einflussvariablen zur Berechnung der Wirkungskenngrößen.....	93
Tabelle 2.22: Zielvariable und Einflussgrößen .....	94
Tabelle 2.23: Weitere Einflussvariablen der Exposition (vgl. Tabelle 2.24) .....	94
Tabelle 2.24: Potenzielle Confounder (Störgrößen) und ihre Einbeziehung in ein Regressionsmodell (Verknüpfungsmatrix).....	95
Tabelle 3.1: Auswertung zur Probanden-Akquirierung .....	97
Tabelle 3.2: Vergleich der Anzahl teilnehmender Kinder zur Geburtenrate.....	98
Tabelle 3.3: Anzahl der Jungen und Mädchen unter den teilnehmenden Kindern (Gesamtkollektiv) .....	99
Tabelle 3.4: Verteilung der Geburten in Abhängigkeit von den Stadtteilen (Gesamtkollektiv) .....	101
Tabelle 3.5: Deskriptive statistische Kenngrößen des Alters der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt (Gesamtkollektiv) .....	102
Tabelle 3.6: Verteilung der Paritäten (Gesamtkollektiv).....	103
Tabelle 3.7: Deskriptive statistische Kenngrößen der Schwangerschaftsdauer in Wochen (Gesamtkollektiv) .....	103
Tabelle 3.8: Deskriptive statistische Kenngrößen der anthropometrischen Daten der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt getrennt nach Mädchen und Jungen (ohne Zwillinge) (Gesamtkollektiv) .....	104
Tabelle 3.9: Deskriptive statistische Kenngrößen der Gesamtstilldauer in Wochen (Gesamtkollektiv) .....	105
Tabelle 3.10: Höchster Schulabschluss der Eltern (Gesamtkollektiv) .....	105
Tabelle 3.11: Höchster berufsqualifizierender Abschluss der Eltern (Gesamtkollektiv) .....	106
Tabelle 3.12: Angaben der Mütter zu Nikotinkonsum während der Schwangerschaft (Gesamtkollektiv) .....	106
Tabelle 3.13: Herkunftsländer der Eltern nach Selbsteinschätzung (Gesamtkollektiv) .....	107
Tabelle 3.14: Erziehungssprache nach Angaben der Eltern zum Zeitpunkt der Geburt (Gesamtkollektiv) .....	108
Tabelle 3.15: Deskriptive statistische Kenngrößen der volumen- und kreatininbezogenen Konzentration von Cadmium im Urin der Mütter (BG = Bestimmungsgrenze 0,1 µg/l; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) (Gesamtkollektiv).....	109
Tabelle 3.16: Cadmium im Urin (µg/l) von nierauchenden, exrauchenden und rauchenden Müttern (BG = Bestimmungsgrenze 0,1 µg/l; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) (Gesamtkollektiv).....	110

Tabelle 3.17: Cadmiumgehalt im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) von Müttern deutscher Herkunft und von Müttern deutscher und türkischer Herkunft (BG = Bestimmungsgrenze 0,1 $\mu\text{g/l}$ ; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) (Gesamtkollektiv) .....	111
Tabelle 3.18: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Cadmium im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) von nierauchenden Frauen der vorliegenden Studie im Vergleich zum Umweltsurvey 1998 (männlich und weiblich zusammen) aufgeteilt nach Altersgruppen (BG = Bestimmungsgrenze 0,05 $\mu\text{g/l}$ ; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) (Becker et al., 2003) (Gesamtkollektiv) .....	111
Tabelle 3.19: Deskriptive statistische Kenngrößen der volumenbezogenen Konzentration von Cadmium im Urin der Mütter der vorliegenden Studie (BG = Bestimmungsgrenze 0,1 $\mu\text{g/l}$ ; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) mit den Duisburger Müttern der „Hot Spot“-Studie 2000 (BG = Bestimmungsgrenze 0,03 $\mu\text{g/l}$ ; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) (Gesamtkollektiv) .....	112
Tabelle 3.20: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Selen im Schwangerenserum und im Nabelschnurserum (Gesamtkollektiv).....	113
Tabelle 3.21: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Selen im Schwangerenserum für Mütter mit dem Herkunftsland Deutschland und für Mütter mit dem Herkunftsland Deutschland und Türkei (Gesamtkollektiv) .....	114
Tabelle 3.22: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von Blei ( $\mu\text{g/l}$ ) im Schwangerenblut und im Nabelschnurblut (Gesamtkollektiv) .....	115
Tabelle 3.23: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Blei im Schwangerenblut für Mütter mit dem Herkunftsland Deutschland und für Mütter mit dem Herkunftsland Deutschland und Türkei (Gesamtkollektiv).....	116
Tabelle 3.24: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Blei im Blut ( $\mu\text{g/l}$ ) von Müttern Dioxin-Kinder-Studie Duisburg-Süd im Vergleich zum Umweltsurvey 1998 (männlich und weiblich zusammen) aufgeteilt nach Altersgruppen (BG = Bestimmungsgrenze 4 $\mu\text{g/l}$ ; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) (Becker et al., 2002) (Gesamtkollektiv).....	117
Tabelle 3.25: Deskriptive statistische Kenngrößen der Bleigehalte im Blut von Schwangeren dieser Studie (BG = Bestimmungsgrenze 3,0 $\mu\text{g/l}$ ; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) mit den Duisburger Müttern der „Hot Spot“-Studie 2000 (BG = Bestimmungsgrenze 1,3 $\mu\text{g/l}$ ) (Gesamtkollektiv) .....	118
Tabelle 3.26: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Quecksilber im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) und Quecksilber im Urin ( $\mu\text{g/g}$ Kreatinin) der Mütter (BG = Bestimmungsgrenze 0,1 $\mu\text{g/l}$ ; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) (Gesamtkollektiv) .....	119
Tabelle 3.27: Quecksilber im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) von Müttern ohne und mit Amalgamfüllungen (BG = Bestimmungsgrenze 0,1 $\mu\text{g/l}$ ; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) (Gesamtkollektiv) .....	119

Tabelle 3.28: Quecksilber im Urin ( $\mu\text{g/g}$ Kreatinin) von Müttern ohne und mit Amalgamfüllungen (BG = Bestimmungsgrenze für Quecksilber $0,1 \mu\text{g/l}$ ; Werte $< \text{BG}$ wurden mit $0,5 \text{ BG}$ berücksichtigt) (Gesamtkollektiv).....	119
Tabelle 3.29: Quecksilbergehalt im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) von Müttern deutscher Herkunft und von Müttern deutscher und türkischer Herkunft (BG = Bestimmungsgrenze $0,1 \mu\text{g/l}$ ; Werte $< \text{BG}$ wurden mit $0,5 \text{ BG}$ berücksichtigt) (Gesamtkollektiv) .....	120
Tabelle 3.30: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Quecksilber im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) von Frauen ohne Amalgamfüllungen der vorliegenden Studie im Vergleich zum Umweltsurvey 1998 (männlich und weiblich zusammen, 18-69 Jahre) (BG = Bestimmungsgrenze $0,2 \mu\text{g/l}$ ; Werte $< \text{BG}$ wurden mit $0,5 \text{ BG}$ berücksichtigt) (Becker et al., 2003) (Gesamtkollektiv).....	120
Tabelle 3.31: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Kreatinin im Urin ( $\text{g/l}$ ) (Gesamtkollektiv) .....	121
Tabelle 3.32: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von CDT (%) im Schwangerenserum für Messungen nach dem alten und neuen Verfahren (Gesamtkollektiv) .....	122
Tabelle 3.33: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von Schilddrüsenparametern im Schwangerenserum (Gesamtkollektiv).....	126
Tabelle 3.34: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von Schilddrüsenparametern im Nabelschnurserum (Gesamtkollektiv) .....	127
Tabelle 3.35: Deskriptive statistische Kenngrößen des Neurologischen Optimalitäts-Scores im Alter von 2 Wochen (Gesamtkollektiv).....	128
Tabelle 3.36: Deskriptive statistische Kenngrößen des Neurologischen Optimalitäts-Scores im Alter von 18 Monaten (Gesamtkollektiv).....	128
Tabelle 3.37: Deskriptive statistische Kenngrößen der normierten Werte der mentalen und motorischen Entwicklung im Alter von 12 Monaten (Bayley-Skalen) (Gesamtkollektiv) .....	129
Tabelle 3.38: Statistische Kennwerte des Fagan-Testes im Alter von 12 Monaten [skalierte Werte] (Gesamtkollektiv).....	130
Tabelle 3.39: Deskriptive statistische Kenngrößen der Scores zur Erfassung des häuslichen Umfeldes (HOME, HOME mit Zusatzitems) für das Gesamtkollektiv (Gesamtkollektiv) .....	131
Tabelle 3.40: Deskriptive statistische Kenngrößen des Hawie-R Wortschatztestes der Mutter [Wertpunkte] (Gesamtkollektiv).....	133
Tabelle 3.41: p-Werte des t-Tests und MWU-Tests zum Vergleich der Humanbiomonitorischen Belastung des Teilkollektivs der in die Zusammenhangsanalyse nicht eingeschlossenen Mutter-Kind-Paare mit dem Kollektiv der in die Zusammenhangsanalyse einbezogenen Mutter-Kind-Paare .....	134
Tabelle 3.42: Deskriptive statistische Kenngrößen der Humanbiomonitoring-Werte des Teilkollektivs der aus der Zusammenhangsanalyse ausgeschlossenen Mutter-	

Kind-Paare mit dem Kollektiv der in die Zusammenhangsanalyse eingeschlossenen Mutter-Kind-Paare bezüglich der Humanbiomonitorischen Belastung .....	135
Tabelle 3.43: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von PCDD/F im Blut (bezogen auf das Blutfett).....	138
Tabelle 3.44: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von PCB, HCH, DDE und DDT im Blut (bezogen auf das Blutfett) .....	139
Tabelle 3.45: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von PCB im Blut (bezogen auf das Blutvolumen) .....	140
Tabelle 3.46: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von PCDD/F in der Muttermilch (bezogen auf das Milchfett).....	148
Tabelle 3.47: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von PCB, beta-HCH und DDE in der Muttermilch (bezogen auf das Milchfett) .....	149
Tabelle 3.48: Korrelation der Konzentrationen von PCDD/F, PCB, beta-HCH und DDE in Blut und Muttermilch (bezogen auf den Fettanteil) .....	157
Tabelle 3.49: Deskriptive statistische Kenngrößen des Scores zur Erfassung des häuslichen Umfeldes (Kinder deutscher und türkischer Mütter) .....	158
Tabelle 3.50: Deskriptive statistische Kenngrößen des HAWIE-R Wortschatztestes (Kinder deutscher und türkischer Mütter) .....	158
Tabelle 3.51: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von TSH und Schilddrüsenhormonen im Schwangerenserum (getrennt für Kinder deutscher und türkischer Mütter und Kinder deutscher Mütter) aller Probandinnen, die in der Zusammenhangsanalyse Berücksichtigung fanden .....	160
Tabelle 3.52: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von TSH und Schilddrüsenhormonen im Nabelschnurserum (getrennt für Kinder deutscher und türkischer Mütter und Kinder deutscher Mütter) aller Probandinnen, die in der Zusammenhangsanalyse Berücksichtigung fanden .....	160
Tabelle 3.53: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von TSH und Schilddrüsenhormonen im Schwangerenserum (Kinder nicht-deutscher und nicht-türkischer Mütter) .....	161
Tabelle 3.54: Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von TSH und Schilddrüsenhormonen im Nabelschnurserum (Kinder nicht-deutscher und nicht-türkischer Mütter) .....	161
Tabelle 3.55: TSH [mIU/l] (Schwangerenserum) (Kinder deutscher und türkischer Mütter).....	162
Tabelle 3.56: Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analyse bezüglich des Einflusses der Dioxine und dioxinähnlichen PCB auf die Schilddrüsenparameter für die Gruppe deutsche und türkische Mütter (Einzeltabellen siehe Anhangsband II).....	162

Tabelle 3.57: Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analyse bezüglich des Einflusses der Dioxine und dioxinähnlichen PCB auf die Schilddrüsenparameter für die Gruppe deutsche Mütter (Einzeltabellen siehe Anhangsband II) .....	163
Tabelle 3.58: Deskriptive statistische Kenngrößen Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 2 Wochen (Kinder deutscher und türkischer Mütter) .....	166
Tabelle 3.59: Deskriptive statistische Kenngrößen Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 2 Wochen (Kinder nicht-deutscher und nicht-türkischer Mütter) .....	166
Tabelle 3.60: Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 2 Wochen (Kinder deutscher und türkischer Mütter) .....	167
Tabelle 3.61: Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 2 Wochen (Kinder deutscher und türkischer Mütter), Modell ohne die Variablen Alter der Mutter und Geburtsgewicht .....	168
Tabelle 3.62: Vergleich der Gehalte der Summe von PCB 138, 153 und 180 in der Muttermilch dieser Studie mit den Gehalten aus der niederländischen PCB/Dioxinstudie (Huisman et al., 1995a), (in der Summe der PCB bei Huismann et. al ist zusätzlich das Kongener 118 enthalten, in dieser Studie liegt dessen Anteil bei ca. 10%) .....	169
Tabelle 3.63: Deskriptive statistische Kenngrößen Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 18 Monaten (Kinder von Müttern deutscher und türkischer Herkunft) .....	171
Tabelle 3.64: Deskriptive statistische Kenngrößen Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 18 Monaten (Kinder von Müttern nicht-deutscher und nicht-türkischer Herkunft) .....	171
Tabelle 3.65: Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 18 Monaten (Kinder deutscher und türkischer Mütter) .....	172
Tabelle 3.66: Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 18 Monaten (Kinder deutscher und türkischer Mütter), Modell ohne die Variable Schwangerschaft .....	173
Tabelle 3.67: Deskriptive statistische Kenngrößen Bayley-Skalen, mentale und motorische Entwicklung im Alter von 12 Monaten [normierte Werte] (Kinder deutscher und türkischer Mütter) .....	175
Tabelle 3.68: Deskriptive statistische Kenngrößen Bayley-Skalen, mentale und motorische Entwicklung im Alter von 12 Monaten [normierte Werte] (Kinder nicht-deutscher und nicht-türkischer Mütter) .....	175
Tabelle 3.69: Mentale Entwicklung nach Bayley 12 Monate (Kinder deutscher und türkischer Mütter) .....	177
Tabelle 3.70: Motorische Entwicklung nach Bayley 12 Monate (Kinder deutscher und türkischer Mütter) .....	177
Tabelle 4.1: Vergleich der Gehalte der Summe von PCB 138, 153 und 180 in der Muttermilch dieser Studie mit den Gehalten aus der Düsseldorfer Kohortenstudie (Walkowiak et al. 2001) .....	180

## VII. Verwendete Abkürzungen

--	=	Referenzstufe
95%-KI	=	95%-Konfidenzbereich
Ah	=	aryl hydrocarbon
AM	=	Arithmetischer Mittelwert
BGA	=	Bundesgesundheitsamt
BGA/UBA-TEq	=	Toxizitätsäquivalente nach dem Modell des ehemaligen BGA
BgVV	=	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
BSID	=	Bayley Scales of Infant Development
Cd	=	Cadmium
CDT	=	Carbohydrate Deficient Transferrin (Kohlenhydrat-defizientes Transferrin)
CVUA	=	Chemisches Landes- und Staatliches Veterinäruntersuchungsamt
d	=	Tag(e)
D	=	Kollektiv deutsche Mütter
D+T	=	Kollektiv deutsche und türkische Mütter
DDT	=	Dichlordiphenyltrichlorethan
DRE	=	dioxin responsive elements
EI	=	Elektronenstoßionisation
et al.	=	und andere
eV	=	Elektronenvolt
Fa.	=	Firma
FT3	=	freies Trijodthyronin
FT4	=	freies Thyroxin
FTII	=	Fagan-Test of Infant Intelligence
GC	=	Gaschromatograph bzw. Gaschromatographie
GIS	=	Geographisches Informationssystem
GM	=	Geometrischer Mittelwert
h	=	Stunde
HAWIE-R	=	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HBM	=	Human-Biomonitoring
HOME	=	Home Observation for Measurement of the Environment
HRGC	=	Hochauflösende Gaschromatographie
HRMS	=	Hochauflösende Massenspektrometrie
IQ	=	Intelligenzquotient
I-TEq	=	Internationale Toxizitätsäquivalente (Toxizitätsäquivalente nach dem Modell der NATO/CCMS-Arbeitsgruppe)
IUF	=	Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
IW1	=	Immissionswert der TA Luft bei Langzeitbelastungen
KG	=	Körpergewicht
KI GM	=	Bereichsgrenzen des 95%-Konfidenzintervalls des geometrischen Mittelwerts
Krea	=	Kreatinin
LAI	=	Länderausschuss für Immissionsschutz
LM	=	Lebensmonat
log <sub>2</sub> , Verdoppelung	=	Der Logarithmus zur Basis 2 der entsprechenden Einflussgröße wird im Regressionsmodell verwendet. Die angegebenen relativen Mittelwertsdifferenzen bzw. geometrischen Mittelwertsquotienten beziehen sich daher auf eine Verdoppelung des Wertes der Einflussgröße.
LUA	=	Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen
LW	=	Lebenswoche

<b>MAX</b>	=	Maximum
<b>MD</b>	=	relative Mittelwertsdifferenzen
<b>MED</b>	=	Median
<b>MIN</b>	=	Minimum
<b>MIU</b>	=	Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
<b>MQ</b>	=	geom. Mittelwertsquotienten
<b>MS</b>	=	Massenspektrometer bzw. Massenspektrometrie
<b>MUNLV</b>	=	Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen
<b>N</b>	=	Anzahl der untersuchten Proben bzw. Proband(inn)en
<b>NATO</b>	=	North Atlantic Treaty Organization (Nordatlantikpakt)
<b>NATO/CCMS</b>	=	North Atlantic Treaty Organization/Committee on the Challenges of Modern Society
<b>NATO/CCMS-TEq</b>	=	Synonym für I-TEq (siehe dort)
<b>NBAS</b>	=	Neonatal Behavioral Assessment Scale
<b>NOS</b>	=	Neurological Optimality Score
<b>OG</b>	=	obere Grenze
<b>P</b>	=	Irrtumswahrscheinlichkeit
<b>P10</b>	=	10. Perzentil
<b>P25</b>	=	25. Perzentil
<b>P5</b>	=	5. Perzentil
<b>P75</b>	=	75. Perzentil
<b>P90</b>	=	90. Perzentil
<b>P95</b>	=	95. Perzentil
<b>Pb</b>	=	Blei
<b>PCB</b>	=	polychlorierte Biphenyle
<b>PCDD</b>	=	Polychlorierte Dibenzo-p-dioxine
<b>PCDD/F</b>	=	polychlorierte Dibenzo-p-dioxine und Dibenzofurane
<b>PCDF</b>	=	polychlorierte Dibenzofurane
<b>PCP</b>	=	Pentachlorphenol
<b>POP</b>	=	(persistent organic pollutants) persistente organische Schadstoffe
<b>PTWI</b>	=	Provisional tolerable weekly intake
<b>r</b>	=	Korrelationskoeffizient
<b>r<sup>2</sup></b>	=	Quadrat des Korrelationskoeffizienten
<b>RUB</b>	=	Ruhr-Universität Bochum
<b>SA</b>	=	Standardabweichung des arithmetischen Mittelwerts
<b>Se</b>	=	Selen
<b>SF</b>	=	Streufaktor des Geometrischen Mittelwerts
<b>SIR</b>	=	Single Ion Recording
<b>SSW</b>	=	Schwangerschaftswoche
<b>T3</b>	=	Trijodthyronin
<b>T4</b>	=	Thyroxin
<b>TA</b>	=	Technische Anleitung
<b>TCDD</b>	=	Tetrachlordibenzo-p-dioxin
<b>TDI</b>	=	Tolerable daily intake (täglich tolerierbare Aufnahmemenge)
<b>TEF</b>	=	Toxizitätsäquivalenzfaktor
<b>TEq</b>	=	Toxizitätsäquivalent
<b>TG</b>	=	Trockengewicht
<b>TSH</b>	=	Thyreoida-stimulierendes Hormon
<b>UBA</b>	=	Umweltbundesamt (BRD)
<b>UG</b>	=	untere Grenze
<b>WHO</b>	=	World Health Organization
<b>WHO-TEQ</b>	=	Toxizitätsäquivalente nach dem Modell der WHO

## VIII. Dezimalabkürzungen

<b>k</b>	=	kilo ( $10^3$ )
<b>d</b>	=	dezi ( $10^{-1}$ )
<b>m</b>	=	milli ( $10^{-3}$ )
<b>μ</b>	=	mikro ( $10^{-6}$ )
<b>n</b>	=	nano ( $10^{-9}$ )
<b>p</b>	=	pico ( $10^{-12}$ )
<b>f</b>	=	femto ( $10^{-15}$ )

Anmerkung: Allgemein bekannte physikalisch-chemische Einheiten sind an dieser Stelle nicht aufgeführt.



## IX. Zusammenfassung

### **Einleitung**

Die Schadstoffbelastung der Außenluft hat im Rhein-Ruhr-Gebiet in den letzten Jahren bei großräumiger Betrachtung abgenommen. Punktuell wurden jedoch noch Überschreitungen der Beurteilungsmaßstäbe des LAI (Länderausschuss für Immissionsschutz) in unmittelbarer Umgebung verschiedener Industriestandorte festgestellt. Der Duisburger Süden war hiervon besonders betroffen. In Luft und Boden wurden neben erhöhten Gehalten der anorganischen Schadstoffe Arsen, Blei, Cadmium und Nickel auch erhöhte Belastungen durch polychlorierte Dibenzo-p-dioxine und polychlorierte Dibenzofurane (PCDD/F) festgestellt.

Vor diesem Hintergrund wurden auf Veranlassung des Ministeriums für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (MUNLV) unter Federführung des Landesumweltamtes (LUA) Nordrhein-Westfalen im Jahr 2000 eine umweltmedizinische Querschnittstudie und eine Kohortenstudie (Dioxinkohortenstudie) initiiert. Die Untersuchungsergebnisse der Querschnittstudie („Hot-Spot-Studie“), die neben dem Standort Duisburg-Süd auch noch weitere Standorte mit spezifischen Schadstoffbelastungen (Duisburg-Nord und Dortmund-Hörde) umfasste, wurden im Jahre 2004 vom LUA veröffentlicht

([http://www.lua.nrw.de/veroeffentlichungen/fachberichte/fachb05/fb05\\_start.htm](http://www.lua.nrw.de/veroeffentlichungen/fachberichte/fachb05/fb05_start.htm)).

Die möglichen gesundheitlichen Auswirkungen der spezifischen Belastungssituation durch PCDD/F in Duisburg-Süd wurden mittels einer Geburtskohortenstudie untersucht. Dioxine, Furane und ähnliche Verbindungen wie polychlorierte Biphenyle (PCB) können sich im menschlichen Organismus über viele Jahre vor allem im Fettgewebe anreichern. Bei Belastungen im so genannten Hintergrundbereich stehen nachteilige Wirkungen auf die kindliche Entwicklung im Mittelpunkt, wobei sehr wahrscheinlich die PCDD/F-PCB-Belastung im Mutterleib besonders kritisch zu sehen ist. Es sollte deswegen in der Geburtskohortenstudie der Einfluss der pränatalen PCDD/F-PCB-Belastung auf die neurologische und neuropsychologische Entwicklung des Kleinkindes bis zu einem Alter von 18 Monaten unter besonderer Berücksichtigung des damit im Zusammenhang stehenden Schilddrüsenhormon-Status untersucht werden. Im Rahmen der 1994-2000 durchgeführten Düsseldorfer PCB Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass die damals vorherrschenden PCB-Belastungen der Mütter nachteilige Wirkungen auf die kindliche Entwicklung hatten.

Über den gesamten Zeitraum wurde die Studie von den betroffenen Bürgern durch die sie vertretende "Bürgerinitiative gegen Dioxinverseuchung Duisburg-Süd" und den von der Bürgerinitiative gewählten Fachvertretern kritisch begleitet. Der Informationsaustausch fand im Rahmen eines Projekt-begleitenden Arbeitskreises in regelmäßigen Abständen statt.

### **Methoden**

#### *Studienteilnehmerinnen, Studienort und Studienzeitraum:*

Es sollten Mütter und deren Kinder bevorzugt mit Wohnort im Duisburger Süden für die Studienteilnahme gewonnen werden. Alle Frauen wurden in der Schwangerschaft für die Studie geworben. Die Kinder wurden im Alter von 14 Tagen, 12 Monaten und 18 Monaten untersucht. Alle neurologischen und psychologischen Untersuchungen wurden im Rahmen von Hausbesuchen durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum reichte von September 2000 (erste Blutentnahmen bei den Schwangeren) bis Juni 2004 (letzte Untersuchungen der Kinder im Alter von 18 Monaten).

#### *Human-Biomonitoring:*

Die Bestimmung der PCDD/F- bzw. PCB-Gehalte im Schwangerenblut und in der Muttermilch erfolgt mittels Kapillargaschromatographie und hochauflösender Massenspektrometrie (HRGC/HRMS-Kopplung). Die Bestimmung von Blei im Blut, Cadmium im Urin sowie Selen im Serum erfolgte mittels Graphitofen- Atomabsorptionsspektrometrie und die Bestimmung von Quecksilber im Urin mittels Hydrid- Atomabsorptionsspektrometrie.

#### *Klinisch-chemische Laborparameter:*

Die Messung des Kohlenhydrat-defizienten Transferrins (CDT) im Serum wurde mittels des %CDT Turbidimetrische Immunoassays durchgeführt. Die Schilddrüsenparameter Trijodthyronin (T3), Thyroxin (T4), freies Trijodthyronin (FT3), freies Thyroxin (FT4) und Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) wurden mit Hilfe eines vollautomatischen Immunoassay-Analysegerätes und die Kreatininkonzentrationen im Urin nach der modifizierten Jaffé-Methode bestimmt.

#### *Erfassung der mütterlichen Intelligenz:*

Zur Abschätzung des erblichen Anteils der Intelligenzentwicklung wurde der Wortschatztest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R) eingesetzt.

*Erfassung des häuslichen Umfeldes:*

Zur Erfassung der Qualität des häuslich-familiären Umfeldes wurde im Alter von 18 Monaten das HOME-Inventar (Home Observation for Measurement of the Environment) in Form eines halbstandardisierten Gesprächs mit den Müttern verwendet. Die durch Gespräch und Beobachtung gewonnenen Daten umfassen die Bereiche emotionale und verbale Reaktionen der Mutter, Akzeptanz des Kindes, Organisation der Lebensumwelt, Versorgung mit Spielmaterial, Beschäftigung der Mutter mit dem Kind, sowie Möglichkeiten zur Variation der täglichen Stimulation.

*Neurologische und neuropsychologische Untersuchungen:*

Als Instrumentarien für die neurologischen Untersuchungen wurden der Neurological Optimality Score (Neugeborenen-NOS und Kleinkind-NOS) von Prechtl bzw. Hempel eingesetzt. Beim Neugeborenen-NOS erfolgt eine differenzierte Bewertung der Körperhaltung, der spontanen Bewegung, des Muskeltonus, der Reflexe und des Schreiens. Beim Kleinkind-NOS werden die Bereiche Greifen, Sitzen, Krabbeln, Stehen, Laufen, Kopf sowie die manipulativen Untersuchungen bewertet. Die einzelnen Subscores werden jeweils zu einem Gesamtscore zusammengefasst. Die neuropsychologische Testung im Alter von 12 und 24 Monaten wurde mit Hilfe der Bayley-Skalen (Bayley Scales of Infant Development = BSID) durchgeführt. Berücksichtigt wurden die Aufgaben der mentalen und motorischen Skalen, die jeweils aus einer vorgegebenen Folge von Testaufgaben mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad bestehen. Der Fagan-Test der kindlichen Intelligenz (FTII), der eine Erfassung der intellektuellen Entwicklung von Risikokindern ermöglichen sollte, wurde ebenfalls im Alter von 12 Monaten durchgeführt.

*Fragebögen:*

Die standardisierten Fragebögen dienten der Erfassung von Variablen, die in Bezug auf die Fragestellung der vorliegenden Studie als mögliche Einflussgrößen betrachtet werden mussten. Der Fragebogen 1 wurde durch die Mutter nach der Geburt ausgefüllt und beim ersten Hausbesuch durch den Untersucher auf Vollständigkeit kontrolliert und ggf. ergänzt. Er umfasst Daten zum Alter der Studienteilnehmerin, zu den Ernährungsgewohnheiten, zur privaten- und beruflichen Schadstoffbelastung, zur Wohn- und Arbeitsumgebung, zur Wohnortbiographie, sowie zu Zahnfüllungen aus Amalgam. Der Fragebogen 2 wurde durch den Untersucher beim ersten Hausbesuch ausgefüllt und beinhaltet gesundheitliche Daten der Mutter, Daten zur Geburtsanamnese, zu den Lebensgewohnheiten, wie Rauchverhalten, Drogen- und Alkoholkonsum vor, während und nach der Schwangerschaft, zur Einnahme von Medikamenten, insbesondere Schilddrüsenpräparaten, zu Erkrankungen und zur bisherigen Stilldauer. Mögliche sozioökonomische und psychologische Parameter, wurden durch die

Erfassung der maximalen Schul- und Berufsausbildung der Eltern erfasst. Zusätzlich wurden die Herkunft der Eltern und die Erziehungssprache(n) des Kindes erfragt.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung im Alter von 18 Monaten wurden anhand eines weiteren Fragebogens mögliche Einfluss-/Störgrößen in Form eines Interviews erhoben. Er umfasst detaillierte Fragen zur Stilldauer und -art, den kindlichen Vorsorgeuntersuchungen (U1 - U6), Erkrankungen des Kindes und Impfungen.

#### *Statistische Analyse:*

In die Regressionsanalysen wurden ausschließlich die Probanden einbezogen, die detailliert festgelegte Einschlusskriterien erfüllten. Alle Zusammenhangsanalysen wurden einmal für alle Kinder und dann zusätzlich unter Einschluss nur der deutschen Kinder durchgeführt, da eine Effektmodifikation durch die Nationalität und somit unbekannte Schadstoffexpositionen nicht ausgeschlossen werden konnte. Als Zielgrößen wurden die neurologische Entwicklung im Alter von 2 Wochen und 18 Monaten (Neurologischer Optimalitäts-Score), die motorische und mentale Entwicklung im Alter von 12 Monaten (Bayley-Skalen) und die Schilddrüsenhormone (T3, T4, FT3, FT4, TSH im Nabelschnurserum und Schwangerenserum) gewählt. Expositionsvariablen sind zum einen die logarithmisch transformierten Konzentrationen von PCDD/F bzw. PCB im Blut- oder in Muttermilchfett als WHO TEq-Werte, Kongenerensummen oder Einzelkongenere und zum anderen die logarithmisch transformierten Konzentrationen der Schilddrüsenhormone (TSH im Nabelschnurserum, T4 und FT4 im Schwangerenserum). Die möglichen Einflussgrößen wurden spezifisch für die jeweiligen Ziel- und Expositionsgrößen ausgewählt und in die Modelle miteinbezogen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programmpaket SAS.

### **Ergebnisse und Bewertung**

#### *Studienkollektiv:*

An der Studie nahmen 232 Mütter mit 234 Kindern teil. Sowohl bezüglich der Körpergröße, Körperlänge, des Kopfumfangs als auch der Rate an Frühgeburten und Zwillingsgeburten zeigte dieses Kollektiv keine Auffälligkeiten. Das mittlere Alter der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 32 Jahren (Median). 57 (25 %) Mütter gaben an, während der Schwangerschaft geraucht zu haben. Bei keiner Mutter gab es Hinweise auf Alkoholabusus in der Schwangerschaft. Die mittlere Gesamtstilldauer der untersuchten Kinder lag bei 30 Wochen (Median). 199 (86 %) Mütter gaben als Herkunftsland Deutschland, 22 (9 %) die Türkei und 11 (4,3 %) andere Herkunftsländer an.

*Human-Biomonitoring:*

*PCDD/F PCB:* Für die Blutproben (N = 225) ergab sich für den TEq-Wert nach WHO ein Bereich von 4,34 bis 97,3 pg/g Blutfett bei einem Medianwert von 25,9 pg/g Blutfett. Die entsprechenden Werte für die Milchproben (N = 176) betragen 3,01 bis 78,70 pg/g Milchfett mit einem Medianwert von 26,3 pg/g Milchfett. Die Gehalte an PCDD/F und PCB in Blut und Muttermilch zeigten eine starke Korrelation. Die PCDD/F-Gehalte im mütterlichen Blut und Muttermilch stehen unter Berücksichtigung des Probenahmezeitraumes und des Lebensalters der Probandinnen in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten zur Hintergrundbelastung. Im Vergleich mit Daten zur Hintergrundbelastung aus dem Zeitraum 1989-1999, angegeben in NATO/CCMS-TEq, wird deutlich, dass die Daten der vorliegenden Studie im unteren Konzentrationsbereich liegen und einige Probandinnen sogar auffällig niedrige PCDD/F-Blutspiegel aufweisen. Mit Ausnahme von 2 Probandinnen liegen die auf das Blutvolumen bezogenen PCB-Konzentrationen der 3 PCB-Leitkongenere 138, 153 und 180 unterhalb der von der Kommission "Human-Biomonitoring" veröffentlichten Referenzwerte. Die PCDD/F- und PCB-Spiegel werden vorwiegend vom Lebensalter, der Gesamtstilldauer der bisher gestillten Kinder und der Wohnortbiografie (Auslandsaufenthalt) beeinflusst.

*Metalle und Selen:*

Die Mütter hatten, wie auch in der Hot-Spot-Studie beschrieben, erhöhte Cadmiumkonzentrationen im Urin (N=220, Median=0,34 µg/l). Die Mediane der Selengehalte im Schwangeren- bzw. Nabelschnurserum betragen 64 µg/l (N=162) und 46 µg/l (N=130). Bei 32 Müttern (20 %) wurde ein Selengehalt unter dem Referenzwert von 50 µg/l im Schwangerenserum nachgewiesen, was für eine Selenunterversorgung spricht. Die Mediane der Bleigehalte im Schwangeren- und Nabelschnurblut betragen 20,0 µg/l (N=220) und 17,0 µg/l (N=184). Diese Werte geben keinen Hinweis auf eine erhöhte Bleibelastung. Der Median der Quecksilbergehalte im Urin der Mütter betrug 0,45 µg/l (N=220). Überschreitungen des Referenzwertes von 1 µg/l bei 49 Frauen (22 %) beruhten auf einer Belastung durch Amalgamfüllungen.

*Klinisch chemische Laborparameter:*

*CDT:*

Bei zwei Frauen wurden erhöhte CDT-Werte im Serum festgestellt. Aufgrund detailliert erhobener Angaben zum Alkoholkonsum der Mütter, musste in diesen Fällen am ehesten von einer alkoholunabhängigen CDT-Erhöhung ausgegangen werden.

*Schilddrüsenhormone:*

Der Median für TSH im Schwangerenserum lag bei 1,1 mIU/l (N=165, Minimum: < 0,007, Maximum: 4,5 mIU/l) und für T4 bei 100,9 µg/l (N=162, Minimum: 49,8, Maximum: 165,4 mIU/l). Im Nabelschnurserum lag der Median für TSH bei 7,7 mIU/l (N=127, Minimum:

< 0,007, Maximum: 39,5 mIU/l) und für T4 bei 110,9 µg/l (N=123, Minimum: 65,4, Maximum: 179 mIU/l). Insbesondere bei Frauen, die anamnestisch eine Schilddrüsenerkrankung angaben und/oder Schilddrüsenhormone einnahmen, zeigten sich auffällige Schilddrüsenhormonspiegel im Serum, die außerhalb des Referenzbereichs lagen. Für Nabelschnurserum wurde, aufgrund fehlender Referenzwerte, keine Bewertung der Befunde durchgeführt.

*Neurologische und psychologische Untersuchungen:*

Der Median des Neugeborenen-NOS Gesamtscores lag bei 46 (N=232, Minimum: 24, Maximum: 56). Für den Kleinkind-NOS lag der Median bei 49 (N=216, Minimum: 36, Maximum: 54). Für die mentale Entwicklung im Alter von 12 Monaten (Bayley-Skalen) lag der Median bei 86 (N=223, Minimum: 68, Maximum: 96) und für die motorische Entwicklung bei 60 (N=223, Minimum: 48, Maximum: 69). Für die neurologischen und psychologischen Zielgrößen liegen keine (deutschen) Referenzbereiche als Bewertungsgrundlagen vor. Eindeutig auffällige Einzelbefunde (Ergebnisse < 5. Perzentil) wurden direkt mit den Eltern besprochen und/oder in der schriftlichen Befundmitteilung mit einem entsprechenden Hinweis mitgeteilt. Der Fagan-Test erwies sich aufgrund erheblicher Durchführungsprobleme und widersprüchlicher Teilergebnisse als ungeeignetes Instrumentarium für Kinder im Alter von 12 Monaten. Näheres hierzu im Textteil. Es wurde keine Bewertung der Testergebnisse durchgeführt.

Der Gesamtscore des HOME-Inventars ergab für das Gesamtkollektiv ein Median von 43 (N= 219, Minimum: 33, Maximum: 45). Im HAWIE-R Wortschatztest wurden 1-17 Wertpunkte (N=206, Median: 10) erreicht.

*Statistische Analyse/Regressionsanalysen:*

In den Regressionsanalysen konnten keine Zusammenhänge der kindlichen neurologischen und neuropsychologischen Entwicklung mit der mütterlichen Schadstoffbelastung durch PCDD/F und PCB nachgewiesen werden. Für die in den Regressionsmodellen berücksichtigten möglichen Einflussgrößen Blei, Quecksilber, Alkoholkonsum und Rauchgewohnheiten der Mutter sowie dem häuslichen Umfeld des Kindes war ebenfalls kein deutlicher Einfluss auf die kindliche Entwicklung nachweisbar.

Es wurde eine negative Assoziation zwischen erhöhten T4-Gehalten im Schwangerenserum deutscher Mütter und der mentalen Entwicklung im Alter von 12 Monaten sowie eine grenzwertig negative Assoziation zwischen den FT4-Gehalten im Schwangerenserum und der neurologischen Entwicklung im Alter von 18 Monaten für das Gesamtkollektiv (deutsche und türkische Mütter) nachgewiesen. Bei den Müttern ergaben sich nur schwache Hinweise auf eine Beeinflussung der Schilddrüsenhormon-Homöostase durch PCDD/F und PCB. Für

T4, T3 und FT3 konnte eine positive Assoziation mit den PCDD/F- und PCB-Gehalten im Milchfett nicht jedoch im Blutfett nachgewiesen werden. Für das Schilddrüsenhormon TSH im Nabelschnurserum konnte ein negativer Zusammenhang zur PCDD/F- und PCB-Belastung beobachtet werden, der für die PCDD/F- und PCB-Gehalte im Blutfett signifikant war.

### **Diskussion**

Zahlreiche Studien lieferten in der Vergangenheit Anhaltspunkte dafür, dass die prä- und postnatalen PCDD/F- und PCB-Belastungen auch im Bereich der Hintergrundbelastung die neurologische und neuropsychologische Entwicklung von Kindern beeinträchtigen können. Dabei ist wegen der regionalen und methodischen Nähe die Düsseldorfer PCB Kohortenstudie (1993-2000) von besonderem Interesse. In der Düsseldorfer PCB-Kohortenstudie waren die PCB-Gehalte (138, 153, 180) in der Muttermilch negativ mit der motorischen und mentalen Entwicklung, die im Alter von 7, 18 und 30 Monaten mittels Bayley-Skalen erfasst wurden, assoziiert. In der vorliegenden Studie wurden die entsprechenden neuropsychologischen Testverfahren im Alter von 12 und 24 Monaten (die Untersuchung im Alter von 24 Monaten war Gegenstand eines extern finanzierten Zusatzprojektes) sowie ferner neurologische Untersuchungen im Alter von 2 Wochen und 18 Monaten durchgeführt. Der fehlende Zusammenhang zwischen der Belastung durch PCDD/F und PCB und den neurologischen und neuropsychologischen Zielgrößen dieser Studie ist am ehesten auf den Rückgang der Belastung zurückzuführen. Zum Vergleich betragen die PCB-Gehalte ( $\Sigma$  PCB 138+153+180) in der Muttermilch der Düsseldorfer Kohorte (Probenahme 1993/94) im Mittel (Medianwert) 405, in der Duisburger Kohorte (Probenahme 2000-2002) dagegen nur noch 172 (ng/g Milchfett).

Die negative bzw. grenzwertig negative Assoziation einzelner Schilddrüsenhormonspiegel im Schwangerenserum (FT4 und T4) mit der kindlichen Entwicklung ist ein überraschendes Ergebnis, da nach medizinischem Kenntnisstand zwar zu niedrige aber nicht zu hohe Schilddrüsenhormonspiegel zu einer mentalen und neurologischen Entwicklungsstörung beim Kind führen können.

Als ein möglicher Wirkungsmechanismus der durch die pränatale PCDD/F- und PCB-Belastung hervorgerufenen Entwicklungstoxizität werden Interaktionen der PCDD/Fs und PCBs mit den Schilddrüsenhormonen, die in der Gehirnreife eine essenzielle Rolle spielen, diskutiert. Diese Vermutung wird durch die Strukturähnlichkeit z. B. der PCB mit Thyroxin sowie anhand eindeutiger tierexperimenteller Daten untermauert. Auch in einigen epidemio-

logischen Studien wurden entsprechende Zusammenhänge aufgezeigt. Danach bewirkt die pränatale PCDD/F-PCB-Belastung einen hypothyreotischen Effekt mit erniedrigten Schilddrüsenhormon-Spiegeln (T4) und erhöhten TSH-Werten bei den Neugeborenen. Weitere epidemiologische Studien mit älteren Kindern und Erwachsenen fanden ebenfalls eine Unterdrückung der Schilddrüsenhormone bei erhöhter PCDD/F-PCB-Belastung. Insgesamt ist die Datenlage aus epidemiologischen Studien zum Einfluss der PCDD/F-PCB-Belastung auf die Schilddrüsenparameter inkonsistent. Die vorliegende Studie liefert keinen Anhaltspunkt für die Unterdrückung der Schilddrüsenhormone. Im Gegenteil, vereinzelt wurden positive Assoziationen zwischen der PCDD/F-PCB-Belastung und Schilddrüsenhormonspiegeln festgestellt. Ob diese Modulation der Schilddrüsenhormone durch PCDD/F bzw. PCB von gesundheitlicher Relevanz ist, lässt sich derzeit nicht beurteilen.

### **Fazit**

Unter Berücksichtigung des Lebensalters und der Gesamtstilldauer der Mütter zeigen die PCDD/F- und PCB-Gehalte in Blut und Muttermilch eine gute Übereinstimmung mit Daten zur Hintergrundbelastung in Deutschland. Es konnte kein Einfluss der PCDD/F- und PCB-Gehalte in Blut und Muttermilch auf die kindliche Entwicklung im Alter von 2 Wochen, 12 Monaten, 18 Monaten und 24 Monaten nachgewiesen werden. Die für die perinatalen Schilddrüsenhormonspiegel der Mutter (FT4, T4) gefundenen Zusammenhänge zur kindlichen Entwicklung (mentale Entwicklung im Alter von 12 Monaten und neurologische Entwicklung im Alter von 18 Monaten) konnten bei Folgeuntersuchungen im Alter von 24 Monaten nicht mehr nachgewiesen werden.

Es war kein nachteiliger Einfluss der PCDD/F- und PCB-Konzentrationen auf den Schilddrüsenhormonstoffwechsel nachweisbar. Die Cadmiumbelastung der Mütter aus Duisburg-Süd ist höher als die entsprechender repräsentativer deutscher Altersgruppen. Eine gesundheitlich bedenkliche Belastung liegt jedoch nicht vor. Bei ca. 20 % der Mütter wurde eine suboptimale Versorgung mit dem Spurenelement Selen nachgewiesen.



# 1 Einleitung

## 1.1 Vorgeschichte

Die Emissionen verschiedener Umweltchemikalien und eine damit verbundene Gesundheitsgefährdung der Bevölkerung ist im Ruhrgebiet ein seit Beginn der Industrialisierung bestehendes Problem. Die erstmals 1977 als Gegenmaßnahme erlassenen Luftreinhaltepläne haben insgesamt zu einer wirkungsvollen und weitgehend flächendeckenden Reduktion der durchschnittlichen Luftverschmutzung geführt. Bei Betrachtung kleinräumiger Areale fallen jedoch noch immer Belastungsspitzen bestimmter Schadstoffe auf. Diese als „Hot Spots“ bezeichneten Gebiete, liegen oft in enger Nachbarschaft zu Industriestandorten, deren Produktionen die Emissionen der Schadstoffe bedingen.

Der Duisburger Süden ist, bezogen auf die Luft- und Bodengehalte an polychlorierten Dibenzop-dioxinen und polychlorierten Dibenzofuranen (PCDD/F), ein solches Areal. Aber auch andere Stoffe, wie die Schwermetalle Blei, Cadmium, Nickel und das Metalloid Arsen sind im Süden Duisburgs in hohen Konzentrationen im Schwebstaub nachgewiesen worden (siehe Abschnitt 1.4).

Eine Reihe von Studien ergaben Hinweise darauf, dass die Belastung von Müttern während der Schwangerschaft mit PCDD/F und PCB sich nachteilig auf die neurologische und neuropsychologische Entwicklung von Kindern auswirken kann (siehe Abschnitt 1.5).

Die Bevölkerung in Duisburg, insbesondere in Duisburg-Süd, ist zusätzlich durch Störfälle in der Vergangenheit, bei denen größere Mengen PCDD/F freigesetzt wurden, beunruhigt. Es ist unklar, ob sich die erhöhten PCDD/F-Konzentrationen in der Außenluft in erhöhten Belastungen der in diesem Gebiet lebenden Menschen widerspiegeln und sich dies gegebenenfalls negativ auf die menschliche Gesundheit auswirkt.

Bürgerinitiativen, die sich aus dieser Problematik heraus formiert haben, fordern Maßnahmen zur Gesunderhaltung der Bevölkerung bzw. zur genaueren Quantifizierung und Risikoabschätzung der tatsächlichen Belastungssituation. Diesem Wunsch der Bevölkerung entsprechend wurde bereits im Frühjahr 2000 eine vom Landesumweltamt NRW konzipierte und durch einen Fachbeirat unter Beteiligung von lokalen Bürgerinitiativen abgestimmte Studie mit humanmedizinischen Wirkungsuntersuchungen in Duisburg-Süd („Hot Spot“-Studie) in Auftrag gegeben und im September 2003 abgeschlossen (Landesumweltamt-NRW 2004). Am 27.08.2004 wurde die Studie in einer Pressekonferenz der Öffentlichkeit vorgestellt.

In diesem Kontext ist auch die in diesem Bericht beschriebene Kohortenstudie zu sehen. Sie stellt die Belastungssituation der in der südlichen Stadthälfte Duisburgs wohnenden schwangeren Frauen hinsichtlich PCDD/F und PCB dar und beleuchtet Zusammenhänge dieser Belastung mit neurologischen und neuropsychologischen Entwicklungsparametern der Kinder bis zu einem Alter von 18 Monaten.

## **1.2 Kohortenstudien**

Kohortenstudien werden häufig zur Klärung epidemiologischer Fragestellungen durchgeführt. Bei einer Kohortenstudie wird eine Gruppe von Personen (Kohorte), deren Expositionsbedingungen bekannt sind, über längere Zeit beobachtet und die verschiedenen Expositionen werden mit dem Auftreten von Krankheiten in Verbindung gebracht werden. Meist handelt es sich bei Kohortenstudien um Studien mit prospektivem Ansatz. Hierbei wird eine definierte Personengruppe vorausschauend über einen bestimmten Zeitraum in der Zukunft beobachtet. In der vorliegenden Studie wurden die Mutter-Kind-Paare vom Zeitpunkt der Schwangerschaft bis zum 18. Lebensmonat des Kindes untersucht.

Bei der Ermittlung oben genannter Zusammenhänge müssen sogenannte Confounder berücksichtigt werden. Als Confounder bezeichnet man Einflussfaktoren, die mit den Zielgrößen (z. B. der Entwicklung des Kindes) und den mutmaßlichen Wirkgrößen (PCDD/F, PCB) zusammenhängen. Ihre Nichtberücksichtigung im Rahmen der statistischen Auswertung würde zu Scheinkorrelationen führen. Es handelt sich also um verdeckte Größen, die die Ergebnisse von Erhebungen verfälschen und die Vergleichbarkeit von Gruppen beeinträchtigen. In der durchgeführten Studie nehmen also z. B. andere Schadstoffe, welche die neurologische und/oder die neuropsychologische Entwicklung des Kindes nachteilig beeinflussen, den Status eines potenziellen Confounders ein. Dazu zählen z. B. die Schwermetalle Blei und Quecksilber.

## **1.3 Ziel und Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung**

Das Ziel dieser Studie war eine Untersuchung empfindlicher Endpunkte, insbesondere der neurologischen und neuropsychologischen Entwicklung des Kleinkindes, unter besonderer Berücksichtigung der pränatalen PCDD/F-Belastung. Eine Kleinkohorte von Schwangeren bzw. Mütter/Säuglings- und Mütter/Kleinkindpaaren sollte gebildet werden, um längerfristig den Einfluss der PCDD/F auf die neurologische und neuropsychologische Entwicklung des

Kindes sowie auf ausgewählte Schilddrüsenparameter zu untersuchen. Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen betrachtet werden:

- In welchem Ausmaß sind zur Zeit PCDD/F bzw. PCB im Blut von Schwangeren im Raum Duisburg, insbesondere Duisburg-Süd, nachweisbar?
- In welchem Ausmaß sind diese Stoffe in der Muttermilch stillender Mütter im Raum Duisburg, insbesondere Duisburg-Süd, nachweisbar?
- Sind Zusammenhänge zwischen kindlichen neurologischen und neuropsychologischen Entwicklungsparametern im Alter von zwei Wochen, 12 und 18 Monaten und diesen Schadstoffen in Abhängigkeit ihrer Konzentration in den untersuchten Matrices (Blut und Muttermilch) erkennbar?
- Inwieweit beeinflussen die Confounder Blei, Quecksilber, Alkoholkonsum und Rauchgewohnheiten der Mutter, häusliches Umfeld des Kindes und der Schilddrüsenhormonstatus der Mutter die neurologische und neuropsychologische Entwicklung des Kindes?
- Sind Zusammenhänge zwischen PCDD/F bzw. PCB und den kindlichen und mütterlichen Schilddrüsenhormonparametern im Sinne einer Wirkungsvermittlung dieser Hormone nachweisbar?
- In welchem Ausmaß ist Cadmium im Urin der Mütter nachweisbar?
- In welchem Ausmaß sind die Mütter sowie deren Neugeborenen mit dem essenziellen Spurenelement Selen versorgt?

## **1.4 Ausgangslage der Immissionssituation in Duisburg-Süd**

Nach Essen und Dortmund ist Duisburg die nach Einwohnerzahl drittgrößte Stadt des Ruhrgebiets. Ihr Stadtgebiet umfasst 233 km<sup>2</sup>, ihre Einwohnerzahl liegt bei 513.550 (persönliche Mitteilung des Amtes für Statistik Duisburg 2001, Stand Dezember 2000).

Seine Lage beiderseits des Rheins an den Mündungen von Emscher und Ruhr und der Abzweigung des Rhein-Herne-Kanals, sowie die Anbindung an vier Autobahnen und bedeutende Bahnlinien macht Duisburg zu einem Verkehrsknotenpunkt.

Der Duisburger Hafen ist der größte Binnenhafen der Welt, in dem jährlich über 50 Mio. t umgeschlagen werden. Weiterhin ist Duisburg das Zentrum der deutschen Eisen- und Stahlindustrie. 12 der 17 Hochöfen des Ruhrgebietes stehen in Duisburg, darunter auch der größte der Welt. Weitere Industriezweige sind: Nickel und Eisen verarbeitende Metallindustrie,

Industrie der Chemie, der Kohlechemie, Mineralö Raffinerien, Lackindustrie, Schiffsbau, Brauereien sowie Mühlen und Brotindustrie (MURL 1997).

Nach Angaben des Sonderluftreinhalteplans Duisburg (MURL 1997) entspricht die Entwicklung der Schadstoffexposition in Duisburg dem allgemein rückläufigen Trend im Ruhrgebiet. Dennoch sind bedingt durch die ansässigen Industriezweige bestimmte Belastungszonen zu verzeichnen. Im Norden des Stadtgebietes (Messstation Duisburg-Bruckhausen) bestimmen vor allem die Schadstoffe Benzol, Ruß und Benzo(a)pyren, sowie Nickel die Belastungssituation (Angaben aus dem Jahre 2000). Ihre jeweiligen Konzentrationen überschreiten die Zielwerte des Länderausschusses für Immissionsschutz (MURL 1992) für ein Krebsrisiko von 1:2500 (siehe **Tabelle 1.1**).

**Tabelle 1.1:** Konzentrationen von Schwebstaub und Inhaltsstoffen des Schwebstaubs an der Messstation Duisburg-Bruckhausen und Vergleich mit damaligen und heutigen Bewertungsmaßstäben (Landesumweltamt-NRW 2000; MURL 1992)

Messwerte	Schwebstaub	Benzo(a)pyren	Benzol	Ruß	Nickel
	[µg/m <sup>3</sup> ]	[ng/m <sup>3</sup> ]	[µg/m <sup>3</sup> ]	[µg/m <sup>3</sup> ]	[ng/m <sup>3</sup> ]
1997 <sup>§</sup>	110	39,2	10,1	7,6	-
1998 <sup>§</sup>	98	23,2	6,2	5,0	-
1999 <sup>§</sup>	70	14,2	6,3	5,6	20
<b>Bewertungsmaßstäbe</b>					
IW1 TA Luft** <sup>§</sup>	150	-	-	-	-
IW TA Luft** <sup>§§</sup>	40	-	5,0	-	-
Grenzwert EU*** <sup>§§</sup>	40	-	-	-	-
LAI 2004**** <sup>§§</sup>	-	1	5	-	20 <sup>&amp;</sup>
LAI 2004**** <sup>§§</sup>	-	0,01	0,110	-	1,4-4,2
LAI (1:1000) ***** <sup>§</sup>	-	3,2	6,3	3,8	-
LAI (1:2500) ***** <sup>§</sup>	-	1,3	2,5	1,5	10 <sup>&amp;&amp;</sup>

\* frühere Immissionswerte für Langzeitwirkungen (IW1) nach TA Luft (TA Luft 1986)

\*\* aktuelle Immissionswerte zum Schutz vor Gefahren für die menschliche Gesundheit (Mittelungszeitraum 1 Jahr) nach TA Luft 2002

\*\*\* aktueller EU-Grenzwert

\*\*\*\* Orientierungswerte des LAI (LAI 2004)

\*\*\*\*\* Beurteilungsmaßstab für cancerogene Inhaltsstoffe gemäß Minimierungsgebot des LAI bezogen auf ein Risiko von 1: 1x10<sup>-6</sup> (LAI 2004)

\*\*\*\*\* frühere Orientierungswerte auf Basis eines Krebsrisiko von 1:1000 (LAI 1992), inzwischen zurückgezogen

\*\*\*\*\* frühere Zielwerte auf Basis eines Krebsrisiko von 1:2500 (LAI 1992), inzwischen zurückgezogen

<sup>§</sup> bez. auf die Messgröße Total suspended particles (TSP) mit aerodyn. Durchmesser<30µm

<sup>§§</sup> bez. auf die Messgröße PM10-Schwebstaub mit aerodyn. Durchmesser<10µm

<sup>&</sup>aktueller immissionsbegrenzender Wert des LAI („Langzeitwert“) bez. auf nicht-cancerogene Wirkungen (LAI 2004)

<sup>&&</sup> Langzeitwert des LAI auf Basis Lungentoxischer Wirkungen abgeleitet, bei dessen Einhaltung ein unzumutbar hohes Risiko für Krebserkrankungen nicht erwartet werden muss (LAI 2000), inzwischen zurückgezogen

Die Belastungssituation des Duisburger Südens ist vor allem durch die PCDD/F bestimmt, aber auch die Schwermetalle Blei, Cadmium, Quecksilber und Nickel und das Metalloid Arsen treten in erhöhten Konzentrationen im Schwebstaub auf. Angrenzend an die Gelände

der Betriebe BUS (Berzelius Umwelt-Service AG) und Sudamin (früher MIM/MHD) in Duisburg-Angerhausen, auf denen zinkhaltige Stoffe (u. a. Recyclingmaterial) verarbeitet werden, wurden die Immissionswerte der TA Luft (Jahresmittelwerte) für Blei (250 µg/(m<sup>2</sup>d)) und Cadmium (5 µg/(m<sup>2</sup>d)) auf mindestens 8 Flächen von 1 km<sup>2</sup> Größe um ein vielfaches überschritten (Landesumweltamt-NRW 2000). Es wurden Niederschläge von mehr als 2.000 µg/(m<sup>2</sup>d) für Blei und 10 µg/(m<sup>2</sup>d) für Cadmium ermittelt. Seit Juli 1999 wird in unmittelbarer Nähe der Firmengelände auch die Belastung durch Schwebstaub gemessen. Die **Tabelle 1.2** beschreibt die Datenlage bzgl. der Belastungen im Vergleich mit den Zielwerten des LAI und dem EU-Grenzwert für Blei.

**Tabelle 1.2:** Metalle und Metalloide im Schwebstaub in Duisburg-Süd (Landesumweltamt-NRW 2000)

Komponente	Schwebstaub	Blei	Cadmium	Arsen	Nickel
Einheit	[µg/m <sup>3</sup> ]	[µg/m <sup>3</sup> ]	[ng/m <sup>3</sup> ]	[ng/m <sup>3</sup> ]	[ng/m <sup>3</sup> ]
Juli - Dezember 1999 §	58	0,75	20,9	11,2	9,0
Juli 1999 - März 2000 §	60,1	1,0	40,4	14,8	9,0
Bewertungsmassstäbe (Immissionswerte)					
IW1 TA-Luft **§	150	2	40	-	-
IW TA Luft**§§	40	0,5	20	-	-
Grenzwert EU***§§	40	0,5	-	-	-
LAI 2004****§§	-	-	5	6	20 <sup>&amp;</sup>
LAI 2004****§§			0,08	0,25	1,4-4,2
LAI (1:1000) *****§§	-	-	4	13	-
LAI (1:2500) *****§§	-	-	1,7	5	10 <sup>&amp;&amp;</sup>

\* frühere Immissionswerte für Langzeitwirkungen (IW1) nach TA Luft (TA Luft 1986)

\*\* aktuelle Immissionswerte zum Schutz vor Gefahren für die menschliche Gesundheit (Mittelungszeitraum 1 Jahr) nach TA Luft 2002

\*\*\* aktueller EU-Grenzwert

\*\*\*\* Orientierungswerte des LAI (LAI 2004)

\*\*\*\*\* Beurteilungsmassstab für cancerogene Inhaltsstoffe gemäß Minimierungsgebot des LAI bezogen auf ein Risiko von 1: 1x10<sup>-6</sup> (LAI 2004)

\*\*\*\*\* frühere Orientierungswerte auf Basis eines Krebsrisiko von 1:1000 (LAI 1992), inzwischen zurückgezogen

\*\*\*\*\* frühere Zielwerte auf Basis eines Krebsrisiko von 1:2500 (LAI 1992), inzwischen zurückgezogen

§ bez. auf die Messgröße Total suspended particles (TSP) mit aerodyn. Durchmesser<30µm

§§ bez. auf die Messgröße PM10-Schwebstaub mit aerodyn. Durchmesser<10µm

<sup>&</sup>aktueller immissionsbegrenzender Wert des LAI („Langzeitwert“) bez. auf nicht-cancerogene Wirkungen (LAI 2004)

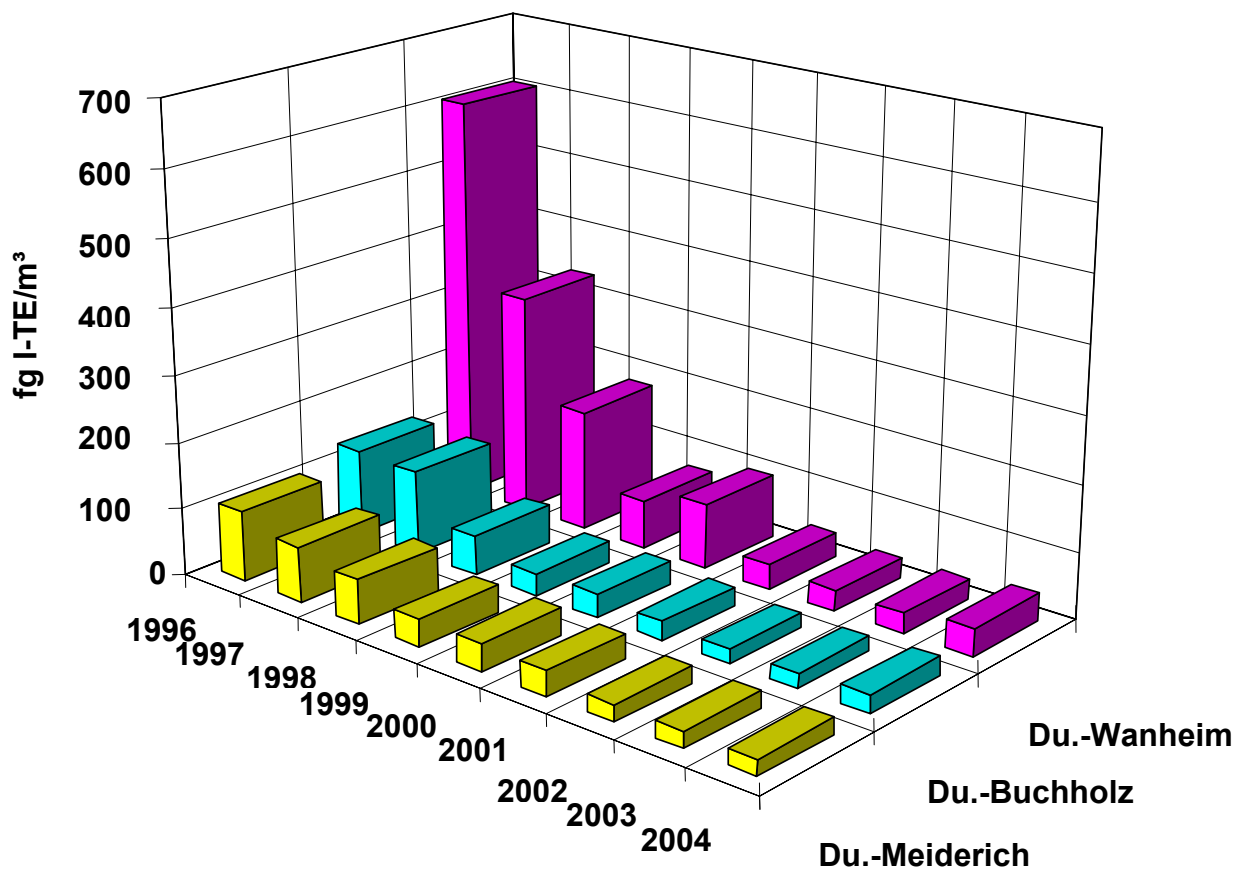
<sup>&&</sup> Langzeitwert des LAI auf Basis Lungentoxischer Wirkungen abgeleitet, bei dessen Einhaltung ein unzumutbar hohes Risiko für Krebserkrankungen nicht erwartet werden muss (LAI 2000), inzwischen zurückgezogen

Besondere Berücksichtigung sollten im Rahmen der vorgestellten Studie die PCDD/F in Duisburg-Süd finden, die dort insbesondere bei der Aufarbeitung von Recyclingrohstoffen emittiert werden. Wie **Abbildung 1.1** verdeutlicht (es werden nur die vom Sonderluftreinhalteplan Duisburg (MURL 1997) gefassten Quellen dargestellt), sind gerade an der direkt in der Umgebung der genannten Firmen gelegenen Messstation Wanheim/Angerhausen die 1996 gemessenen Immissionen sehr hoch. Die aus 10 Messmonaten gebildeten Jahresmit-

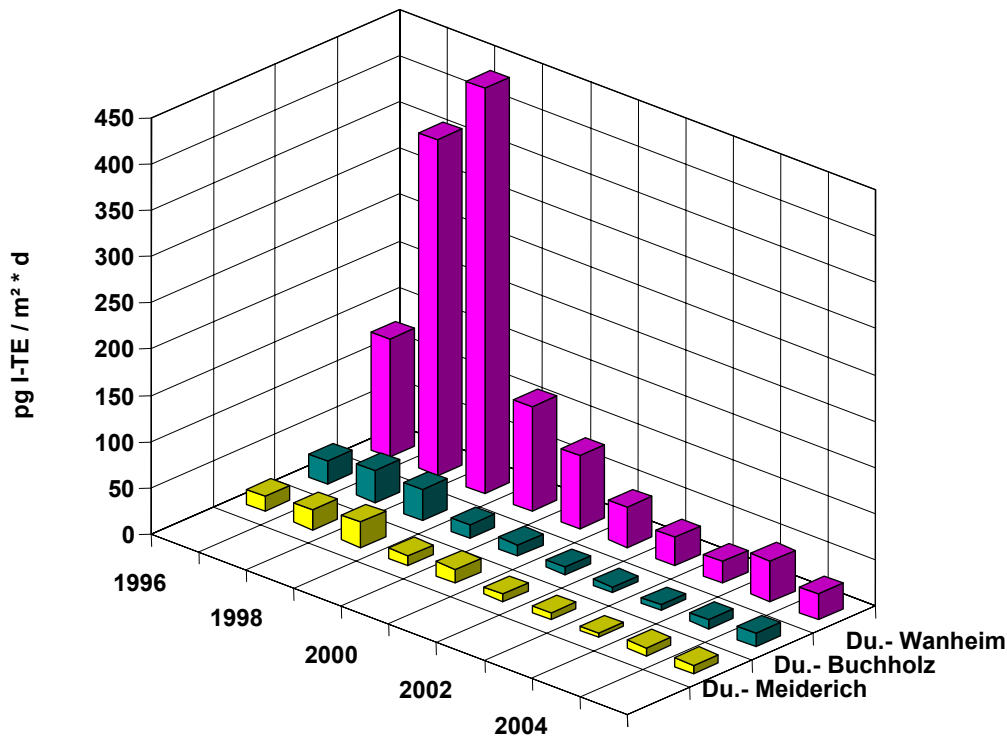
telwerte überschreiten mit 608 fg I-TEq/m<sup>3</sup> den mit 150 fg I-TEq/m<sup>3</sup> angegebenen Zielwert für die Dioxinimmission. Zielwert bedeutet in diesem Zusammenhang ein vom LAI empfohlener Beurteilungsmaßstab als Grundlage für die staatlichen Luftreinhaltepläne außerhalb der TA Luft, soweit die Schadstoffe nicht einzelnen Quellen zugeordnet werden können. An derselben Messstation wurde im November 1996 die höchste Außenluftkonzentration gemessen, die jemals in NRW registriert wurde (1.795 fg I-TEq/m<sup>3</sup> Luft). Einen Grund für einen derartigen Monatsmittelwert gibt der Sonderluftreinhalteplan Duisburg nicht an. Die Messstation Buchholz befindet sich ca. 2 km nordöstlich der Firmen. Die Station Duisburg-Meiderich (Duisburg-Nord) wird zum Vergleich angeführt.

Jedoch spiegelt sich auch im Rahmen der PCDD/F-Immissionen der zeitliche Trend der Belastungen wieder. Im Jahr 1999 wurde an allen drei Messstationen der Zielwert für die PCDD/F-Immissionen unterschritten.

Der allgemeine Abwärtstrend der PCDD/F ist in Bezug auf die Deposition der Schadstoffe weniger klar erkennbar (siehe **Abbildung 1.2**). Generell ist die Deposition stärkeren Schwankungen innerhalb kleinräumiger Areale ausgesetzt.



**Abbildung 1.1:** Jahresmittelwerte der PCDD/F-Immissionen in Duisburg (Landesumweltamt-NRW, 2006)



**Abbildung 1.2:** Jahresmittelwerte der PCDD/F-Deposition in Duisburg 1996-2004 (Landesumweltamt-NRW 2000) Landesumweltamt NRW, 2006)

Der vom LAI vorgeschlagene Depositionswert von 15 pg I-TEq/(m<sup>2</sup> d) wird (bis auf die Messstationen Buchholz und Meiderich im Jahr 1999) zum Teil erheblich überschritten.

Die auffallend hohen Werte der Jahre 1997/98 im Ortsteil Wanheim/Angerhausen sind vermutlich auf Störfälle zurückzuführen, die bei ortsansässigen Industriebetrieben auftraten (Landesumweltamt-NRW 2001).

Durch die traditionelle Nachbarschaft von Schwerindustrie und Wohngebiet ist die Bevölkerung der betroffenen Stadtteile Mündelheim, Ungelsheim, Hüttenheim, Rahm, Großenbaum, Wanheim, Angerhausen, Buchholz, Wedau und Bissingheim, erhöhten PCDD/F-Immissionen ausgesetzt.

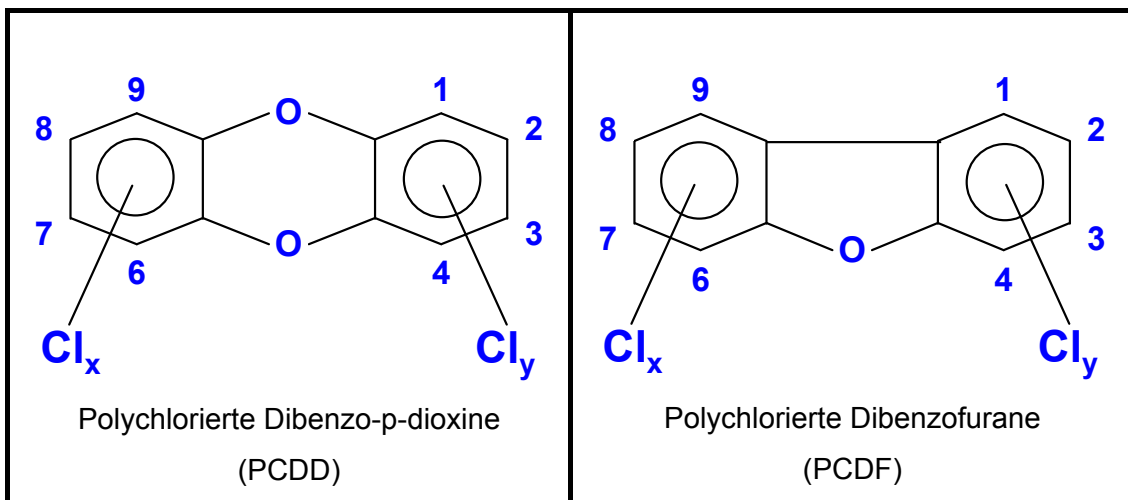
## 1.5 Die chemischen Expositions- und Zielgrößen PCDD/F und PCB

In diesem Abschnitt werden die polychlorierten Dibenzop-dioxine (PCDD) und polychlorierten Dibenzofurane (PCDF), die unter dem Begriff „Dioxin“ zusammengefasst werden, sowie die polychlorierten Biphenyle (PCB) zusammen vorgestellt, da einige PCB aufgrund ihrer toxikologischen Eigenschaften häufig auch als „dioxin-ähnliche“ Stoffe bezeichnet wer-

den. Neben einer kurzen Beschreibung der Stoffgruppe wird ausführlich auf die Wirkungen dieser Verbindungen, insbesondere im Konzentrationsbereich von Hintergrundbelastungen, eingegangen. Sowohl zu den PCDD/F als auch zu den PCB liegen eine Reihe von Übersichtsarbeiten vor (Ballschmiter & Bacher, 1996; Beeke & Lachmann, 2001; Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 1999a; Koss, 1994; Landesumweltamt-NRW 2002; Oehme, 1998; Schechter, 1994; Schneider & Kalberlah, 1999; WHO 1997; Wittsiepe & Wilhelm, 2001; Zimmermann & Schlatter, 1995). Eine Übersichtsarbeit über gesundheitliche Folgen nach akuter Dioxinexposition ist kürzlich erschienen (Schechter et al., 2006).

### Relevante Verbindungen

PCDD/F gehören zur Klasse tricyclischer, chlorierter, aromatischer Ether, d. h. sauerstoffverknüpfter Phenylringe (**Abbildung 1.3**). Insgesamt existieren 75 PCDD- und 135 PCDF-Einzelverbindungen. Molekülcharakterisierend ist die Anzahl der Chloratome (Chlor-Homologe) sowie ihre Stellung zueinander (Isomere), welche durch eine systematische Bezifferung und Nummerierung wiedergegeben wird. Bekanntester Vertreter ist das 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (2, 3, 7, 8-TCDD), das 1976 durch einen Chemieunfall als „Seveso-Gift“ bekannt wurde. Toxikologisch relevant sind diejenigen Kongenere, die eine Chlorsubstitution an den Stellen 2, 3, 7 und 8 tragen.



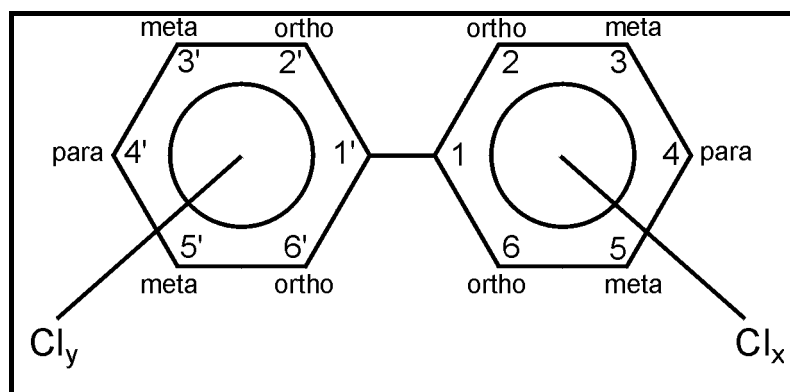
**Abbildung 1.3:** Allgemeine Struktur polychlorierter Dibenzop-dioxine (PCDD) und Dibenzofurane (PCDF) und systematische Bezifferung der Substitutionsstellen

PCDD/F sind unerwünschte und zum Teil unvermeidbare Nebenprodukte im Spurenbereich verschiedener technischer und chemischer Prozesse. Sie sind also vorwiegend anthropogenen Ursprungs. Anders als andere Chlororganika (z. B. PCB, DDT) wurden sie nie in industriellem Maße produziert. Zu den primären Quellen, die den Eintrag dieser Stoffe in die Umwelt bedingen, gehören vor allem die metallverarbeitenden Industrien (Eisen- und Stahlproduktion, Aluminium-, Nickel- und Magnesium-Produktion, Anteil bis zu 80 %), die Abfall-



verbrennung, sonstige gewerbliche und private Feuerungen, die Bleichung von Papier und sonstigen Holzprodukten mittels Chlor und die Verwendung verbleiter Kraftstoffe. Allen diesen Emittenten gemeinsam ist das bei der thermischen Reaktion vorliegende Chlor. Die Anwesenheit von Chlor als Voraussetzung der Entstehung von PCDD/F bedingt auch deren hohe Einträge aus der Chlorchemie. Dieser Industriezweig ist jedoch eher für Altlasten verantwortlich. PCDD/F treten stets als komplexe Gemische mit wechselnder Zusammensetzung, oft zusammen mit anderen, chemisch und toxikologisch ähnlichen Stoffen auf und sind ubiquitär in der Umwelt verbreitet. Umweltpolitische Maßnahmen (z. B. Bundes-Immissionsschutz-Verordnung, Verbot chlor- bzw. bromhaltiger Zusatzstoffe zum Benzin, Herstellungsverbote für PCP und PCB) bewirkten in den letzten Jahren insgesamt einen deutlichen Rückgang der PCDD/F-Einträge in die Umwelt.

PCB gehören zu der Gruppe der aromatischen Kohlenwasserstoffe; ihre Grundstruktur bildet ein Biphenylgerüst, an das 1 - 10 Chloratome gebunden sein können (**Abbildung 1.4**).



**Abbildung 1.4:** Allgemeine Struktur polychlorierter Biphenyle (PCB) und systematische Bezifferung der Substitutionsstellen

Die 209 sich daraus ergebenden Kongenere werden nach Ballschmiter in eine systematische Nomenklatur eingegliedert und mit den Ziffern 1 bis 209 gekennzeichnet. Häufig werden PCB-Bestimmungen auf die so genannten Leitverbindungen oder Indikatorkongenere (PCB 28, 52, 101, 138, 153 und 180) beschränkt.

Aus toxikologischer Sicht sind vor allem die dioxin-ähnlichen PCB von Bedeutung. Dabei handelt es sich um PCB ohne ortho-Substitution („non-ortho-PCB“) und um mono-ortho-PCB (also solche mit nur einem Chloratom in Orthostellung). Da sie aber in der Regel in sehr geringen Konzentrationen vorkommen, gestaltet sich ihr Nachweis oft schwierig (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 1999b). Zur Abschätzung der von diesen PCB ausgehenden Toxizität werden diejenigen PCB-Kongenere bestimmt, die in die Be-

rechnung von Toxizitätsäquivalenten nach dem Modell der WHO eingehen (Nr. 77, 81, 105, 114, 118, 126, 156, 157, 167, 169 und 189) (siehe auch Abschnitt 2.5.1).

Die industriell hergestellten PCB wurden in geschlossenen Systemen zum Beispiel als Isolier- und Kühlmittel in Transformatoren und Gleichrichtern eingesetzt, während sie in offenen Systemen zum Beispiel als Weichmacher für Lacke und Harze genutzt wurden. Die Verwendung von PCB in offenen Systemen ist in der BRD seit 1978 verboten und nachdem die Verordnung zum Verbot von polychlorierten Biphenylen, polychlorierten Terphenylen und zur Beschränkung von Vinylchlorid 1989 in Kraft getreten ist, sind die PCB auch in geschlossenen Systemen verboten. Die Herstellung von PCB wurde in Deutschland bereits 1983 eingestellt.

### ***Wirkungen von PCDD/F und PCB auf die neurologische und neuropsychologische Entwicklung***

#### ***Ausgangslage***

Ausgangspunkt für das Design dieser Studie waren die nachfolgend aufgeführten bis zum Jahr 2000 vorliegenden Ergebnisse zum Einfluss der prä- und perinatalen Exposition gegenüber PCDD/F und/oder gegenüber den verwandten PCB auf die neurologische und neuropsychologische Entwicklung des Kindes:

#### ***Michigan-Studie***

In den USA wurden in den 80er Jahren zwei prospektive, longitudinale Studien mit Mutter-Kind-Paaren durchgeführt, die vom Zeitpunkt der Geburt bis zum vierten Lebensjahr und erneut im Alter von 11 Jahren des Kindes nachuntersucht wurden (Jacobson et al., 1990a, b).

Die Michigan-Kohorte bestand aus 300 Mutter-Kind-Paaren, wobei Frauen rekrutiert wurden, die relativ große Mengen Fisch aus dem Michigan-See (einer der zu dieser Zeit am höchsten mit PCB belasteten Seen in den USA) gegessen hatten.

Folgende Ergebnisse wurden berichtet:

- Neugeborene von „Fischesserinnen“ und mit höheren PCB-Gehalten im Nabelschnurblut hatten niedrigere Geburtsgewichte und einen geringeren Kopfumfang (Jacobson et al., 1984).
- Bei der Neugeborenenuntersuchung mit den „Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scales“ zeigten sich hinsichtlich des motorischen und reflektorischen Verhaltens (z. B. häufiger abnormal schwache Reflexe, motorische Unreife, Hypo-

- tonie) negative Korrelationen in Abhängigkeit vom Fischkonsum aber nicht in Abhängigkeit von den PCB-Gehalten im Nabelschnurblut (Jacobson et al., 1984).
- Zusammenhänge der mentalen und psychomotorischen Entwicklung (Bayley-Skalen) mit den PCB-Gehalten im Nabelschnurblut im Alter von 5 Monaten konnten nicht gefunden werden (Jacobson & Jacobson, 1997).
  - Der Fagan-Test für visuelles Erinnern korrelierte im Alter von 7 Monaten negativ mit den PCB-Gehalten im Nabelschnurblut (Jacobson et al., 1985).
  - Im Alter von 4 Jahren korrelierten in einem Test des verbalen und numerischen Kurzzeitgedächtnisses („McCarthy Scales of children abilities“) schlechtere Testergebnisse mit hohen PCB-Gehalten im Nabelschnurblut (Jacobson et al., 1990b).
  - Im Alter von 11 Jahren wurde bei Berücksichtigung zahlreicher Confounder ein niedrigerer Intelligenzquotient bei Kindern mit der höchsten PCB-Exposition in utero gefunden (Jacobson & Jacobson, 1996).

Insgesamt ist die Validität dieser Studie aber in Frage zu stellen. Hauptkritikpunkte sind die zu dieser Zeit unzureichenden PCB-Analysemethoden, unzureichende Dokumentation, eine zu kleine und nicht „gematchte“ Kontrollgruppe (z. B. niedrigeres Körpergewicht der Fischverzehrenden Mütter), eine ungenaue retrospektive Expositionserhebung und je nach Studie wechselnde Expositionsparameter (Fischkonsum, PCB-Gehalte im Nabelschnurblut, maternalem Blut oder in der Frauenmilch), nicht genügend berücksichtigte Confounder wie z. B. Alkohol und Rauchen der Mutter oder deren Gesundheitszustand. Auch wurde kritisiert, dass andere mit dem Fischverzehr einhergehende Belastungen mit weiteren Umweltchemikalien wie Methylquecksilber, PCDD, PCDF und andere Organochlorverbindungen, z. B. DDE, nicht erfasst wurden (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 1998; Safe, 1993; Schantz, 1996).

### **North Carolina–Studie**

Die North-Carolina-Kohorte (n = 912) wurde überwiegend von stillenden Müttern und ihren Kindern gebildet, deren PCB-Exposition die der Normalbevölkerung widerspiegeln sollte (Rogan et al., 1986a; Rogan et al., 1986b).

Folgende Ergebnisse wurden berichtet:

- Geburtsgewicht und Kopfumfang zeigten in dieser Studie keine Zusammenhänge mit PCB-Konzentrationen in der Muttermilch (Rogan et al., 1986b).

- Negative Korrelationen des Reflexverhaltens und des Muskeltonus wurden nach den „Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scales“ mit der PCB-Belastung der Muttermilch nachgewiesen (Rogan et al., 1986b).
- Im Alter von 6 - 24 Monaten konnten diese negativen Zusammenhänge auch für den psychomotorischen Entwicklungsindex nach Bayley festgestellt werden (Rogan et al., 1986b).
- Im gleichen Alter fanden sich für den mentalen Entwicklungsindex nach Bayley jedoch keine Zusammenhänge (Rogan et al., 1986b).
- Im Alter von 6 und 12 Monaten fanden sich für den psychomotorischen Entwicklungsindex nach Bayley negative Zusammenhänge mit den transplazentaren PCB-Gehalten (Plazenta, Nabelschnurblut, mütterliches Blut), für den mentalen Entwicklungsindex nach Bayley jedoch nicht (Gladen et al., 1988).

### **Niederländische PCB/Dioxin-Studie**

In den Niederlanden wurden in den Jahren 1990 - 1992 insgesamt 418 Mutter-Kind-Paare in den Studienzentren Groningen (211) und Rotterdam (207) rekrutiert. In beiden Studiengruppen wurden 50 % der Säuglinge mindestens 6 Wochen lang gestillt, während die andere Hälfte von Beginn an mit künstlicher Säuglingsmilch ernährt wurde. Es wurden mütterliche Blutproben im letzten Schwangerschaftsmonat entnommen. Die durchgeführten Analysen beinhalteten neben PCB auch PCDD/F. Das Kollektiv wurde im Alter von zwei Wochen und 18 und 42 Monaten hinsichtlich der neurologischen Optimalität untersucht.

Folgende Ergebnisse wurden berichtet:

- PCB sowohl im Plasma der Schwangeren als auch im Nabelschnurblut korrelierten mit niedrigeren Geburtsgewichten und einer reduzierten Wachstumsrate bis zum 3. Lebensmonat. Bis zum Alter von 42 Monaten ließen sich diesbezüglich keine weiteren Zusammenhänge nachweisen (Patandin et al., 1998).
- Es fanden sich keine Zusammenhänge zwischen der neurologischen Entwicklung (Neurological Optimality Score, NOS) und PCB sowohl in mütterlichem als auch im Nabelschnurblut (Huisman et al., 1995b).
- Signifikante Zusammenhänge zeigten sich hinsichtlich der PCB-Gehalte in der Muttermilch und dem Neugeborenen-NOS, jedoch nur in der am höchsten belasteten Gruppe der Kinder (23 % des Gesamtkollektivs). So zeigten die Kinder dieser Extremgruppe mit  $\Sigma$ -PCB-Werten  $\geq 540$  ng/g<sub>Milchfett</sub> eine geringere neurologische Optimalität und häufigeres Vorkommen muskulärer Hypotonien (Huisman et al., 1995b).

- Im Alter von 18 Monaten wird über einen leicht negativen Effekt der im Nabelschnurblut gemessenen PCB auf den neurologischen Optimalitäts-Score berichtet, allerdings nur in der Gruppe der Kinder, deren Väter Raucher sind. Zusammenhänge mit PCB- und Dioxinbelastungen der Muttermilch wurden nicht festgestellt (Huisman et al., 1995a).
- Im Alter von 42 Monaten fanden sich keine Zusammenhänge zwischen PCB (mütterliches Plasma, Nabelschnurblut, kindliches Serum im Alter von 42 Monaten) und dem NOS (Lanting et al., 1998).
- Im Alter von 42 Monaten fanden sich negative Zusammenhänge der kindlichen kognitiven Entwicklung (Kaufmann-Skalen) und mütterlichen PCB-Serumspiegeln während der Schwangerschaft. Zusammenhänge dieser Variablen mit PCB in Nabelschnurblut und Muttermilch ließen sich aber nicht finden (Patandin et al., 1999).

### **Die Oswego-Studie**

In Oswego, New York, wurden von 1991 - 1994 Mütter rekrutiert, die Fisch aus dem Ontario-See verzehrt hatten (n = 141) und solche, die keinen Fischverzehr aufwiesen (n = 152). Die Gesundheitsbehörden hatten vor dem Verzehr dieses Fisches gewarnt, da er mit hohen Mengen persistenter Umweltchemikalien einschließlich PCB belastet sei.

Die innerhalb des zweiten Lebensstages durchgeführte neurologische Untersuchung der Neugeborenen nach der Neonatal Behavioral Assessment Scale („NBAS“, besteht aus insgesamt 37 Items, die sowohl Reflexe als auch „Verhalten“ beurteilen, wobei die Items anschließend in 7 Untertests gruppiert werden (Brazelton et al., 1987) zeigten folgende Zusammenhänge mit PCB:

- Zwei der sieben Untertests zeigten signifikante negative Zusammenhänge mit Konzentrationen höherchlorierter PCB in Muttermilch. Zum einen der Bereich „Habitation“, der die kindlichen Reaktionen auf Stimuli wie Rassel, Glocke, Licht, leichte Nadelstiche usw. beurteilt, und zum anderen der Bereich „Autonomic Clusters“, der Items beinhaltet, die die physiologischen Reaktionen auf Stress beurteilen (Stewart et al., 2000).
- Des Weiteren fanden sich in der am höchsten belasteten Gruppe Neugeborener überproportional häufig schlechtere Gesamtergebnisse.
- Im Alter von einem Jahr zeigten sich Verschlechterungen der Testergebnisse im Fagan-Intelligenztest (Stewart, 1999).

### ***Düsseldorfer PCB-Studie***

Die Düsseldorfer PCB Kohortenstudie ist wegen der regionalen und methodischen Nähe zu dieser Studie besonders relevant. In dieser prospektiven Studie (1993-2000) wurden von 1993 bis 1994 171 gesunde Mutter-Kind-Paare rekrutiert. Zur Abschätzung der prä- und perinatalen PCB-Exposition der Neugeborenen wurden die PCB-Gehalte (PCB 138, 153, 180) in Nabelschnurblut und Muttermilch bestimmt. Die PCB-Gehalte (138, 153, 180) in der Muttermilch waren negativ mit der motorischen und mentalen Entwicklung, die im Alter von 7, 18 und 30 Monaten mittels Bayley-Skalen erfasst wurden, bei Betrachtung des gesamten Altersbereiches von 7-30 Monaten hoch signifikant assoziiert (Walkowiak et al., 2001). Bereits zum Zeitpunkt der Untersuchungen im Alter von 7 Monaten war ein entsprechender Zusammenhang bei grenzwertigem Signifikanzniveau (p-Wert um 0,1) erkennbar. Eine Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung durch PCB war auch im Alter von 42 Monaten mittels der Kaufmann Test Batterie deutlich nachzuweisen, im Alter von 6 Jahren dagegen war der Effekt nicht mehr festzustellen (Winneke et al., 2005). Möglicherweise können die frühen durch PCB hervorgerufenen Effekte kompensiert werden. Die Düsseldorfer PCB-Studie ergab ferner, dass der neurotoxische Effekt durch die pränatale und weniger durch die postnatale PCB-Belastung hervorgerufen wird.

### ***Fazit zum Zeitpunkt der Studienplanung***

Die vorgestellten Studien lieferten Anhaltspunkte dafür, dass die prä- und postnatalen PCB- und Dioxin-Belastungen im Bereich der Hintergrundbelastung die neurologische und neuropsychologische Entwicklung von Kindern beeinträchtigen können, wobei der Belastung in utero besondere Bedeutung beigemessen werden muss.

### ***Übersichtsarbeiten***

Übersichten zum Einfluß von PCB (und PCDD/F) auf die neurologische Entwicklung von Kindern geben insbesondere Ribas-Fitó et al. (2001), Longnecker et al. (2003) sowie Schantz et al. (2003) (s. auch **Tabelle 1.3**).

**Tabelle 1.3:** Übersicht über Studien zum Einfluß von PCB auf die neurologische Entwicklung von Kindern (nach Ribas-Fitó et al. (2001))

Location	Type of study	Year of start	Study period	Population	Measurement of PCBs exposure	Mean PCBs concentration (biological sample)	Min-max PCBs concentration (biological sample)	Other detected organochlorine compounds	Effect studied
Japan <sup>†</sup>	Prospective	1968	7 years	Children born to poisoned women in Japan in 1968	Location	6.0 ppb (exposed children's blood)*	?	—	Mental, motor, behavioural
Taiwan <sup>†,‡</sup>	Matched pair cohort study <sup>§</sup>	1985-87	6 years	Children born to poisoned women in Taiwan in 1979 and their controls	Questionnaire on location and diet	0.99 ppb (exposed children's blood)†	0-77.8 ppb (exposed children's blood)	Polychlorinated dibenzofurans (PCDFs)	Mental, motor, behavioural
North Carolina, USA <sup>†,¶</sup>	Prospective	1978-82	5 years	General community	PCBT and DDE in biological samples	1.5-2 ppm (colostrum)	0->4 ppm (colostrum)	Dichlorodiphenyl dichloroethene (p,p'DDE)	Neonatal, mental, motor
Michigan, USA <sup>†,¶</sup>	Prospective	1980-81	11 years	Children born to Lake's Michigan fish eater women	PCBT in biological samples/questionnaire on diet	2.5 ng/ml (cord blood)‡	0-12.3 ng/ml (cord blood)	Polychlorinated biphenyls (PCBs), DDT	Neonatal, mental, behavioural
Rotterdam-Groningen, the Netherlands <sup>†,¶</sup>	Prospective	1990-92	4 years	General community	PCB <sub>1,2,3,4,6,7,8</sub> and PCDDs in biological samples	0.38 ng/ml (cord blood)† 2.04 ng/ml (maternal plasma)‡	0.18-0.86 ng/ml (cord blood)§	PCDFs, polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs)	Neonatal, mental, motor
Oswego, USA <sup>†,¶</sup>	Prospective	1991-94	4 years (in course <sup>¶</sup> )	Children born to Lake's Ontario fish eater women	69 PCB congeners in biological samples/ Questionnaire on diet	0.52 ng/g wet (cord blood)†	Not reported	Hexachlorobenzene, dieldrin, lindane, chlordane, PCDDs, mirex	Neonatal
Düsseldorf, Germany <sup>†</sup>	Prospective	Not reported	7 months	General community (middle and upper class families)	PCB <sub>1,2,3,4,6,7,8</sub> in biological samples	0.55 ng/ml (cord blood)	Not reported	—	Mental, motor

\*Cross sectional in reference 5. †Congeners of PCB not reported. ‡Median. §Detection limit: 3 ng/ml §5-p95. — Not applicable. ? Not known.

### **Aktuelle Studien**

Während und nach der Studienphase sind weitere Studien zu dem genannten Fragenkomplex veröffentlicht worden. Die wesentlichen Ergebnisse sind nachfolgend kurz zusammengefaßt:

#### **US "Collaborative Perinatal Project"**

Basierend auf dem US-amerikanischen "Collaborative Perinatal Project", an dem im Zeitraum 1959 bis 1966 etwa 55.000 Kinder aus 12 Standorten der USA teilnahmen, wurden 1.065 Kinder zufällig aus dem Gesamtkollektiv sowie außerdem 194 Kinder zufällig aus einer Gruppe mit auffällig niedrigen oder hohen Bayley-Indices ausgewählt. Die Gehalte von 11 PCB-Kongeneren wurden 1997-1999 im mütterlichen Serum, welches während der Schwangerschaft entnommen worden war, gemessen. Die mentale und psychomotorische Entwicklung der Kinder wurde im Alter von 8 Monaten mittels der Bayley-Skalen erfaßt. Insgesamt konnte kein Zusammenhang zwischen der PCP-Exposition und der mentalen oder psychomotorischen Entwicklung festgestellt werden (Daniels et al., 2003).

#### **Tohoku-Studie**

An der japanischen Tokoku-Studie nehmen 687 Schwangere (Zeitraum 2001-2003) teil, deren Blut während der 28. Schwangerschaftswoche, Nabelschnurblut und -gewebe, Plazenta und Muttermilch (1 Monat nach der Geburt) hinsichtlich ihrer Gehalte an PCDD/F (CaluXTEq), PCB sowie Pestizide und Schwermetalle untersucht werden. Außerdem wird der Methylquecksilbergehalt in Haarproben gemessen. Die neurologische Entwicklung der Kinder wird im Alter von 3 Tagen mittels "Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale" (NBAS), im Alter von 7 und 18 Monaten mittels "Bayley Scale of Infant Development" (BSID) und "Kyoto Scale of Psychological Development" (KSPD), im Alter von 7 Monaten mittels "Fagan Test of Infant Intelligence" (FTII) und im Alter von 42 Monaten mittels "Kaufmann Assessment Battery for Children (Japanese Version)" (K-ABC) erfaßt. Ergebnisse der Studie hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Schadstoffexposition und neurologischer Entwicklung sind bislang nicht veröffentlicht (Nakai et al., 2004).

#### **Nunavik Inuit-Studie**

Im Rahmen dieser kanadischen Studie wurde bei 110 Vorschulkindern im Alter zwischen vier und sechs Jahren aus der Region Nunavik die aktuellen Blutspiegel von Quecksilber, Blei und PCB sowie die Gehalte dieser Schadstoffe im Nabelschnurblut (Probenahmezeitraum 1993-1996) ermittelt. Die Erfassung der neurologischen Funktionen erfolgte entsprechend



den Angaben von Amiel-Tosson und Gosselin (1998), die grob-motorischen Funktionen wurden mittels 10 motorischer Aufgaben nach den Vorgaben von Huttenlocher et al. (1990) erfaßt. Es zeigten sich insgesamt keine eindeutigen Zusammenhang zwischen der pre- und postnatalen PCB-Exposition einerseits und den Ergebnissen der neurologischen Untersuchungen und denen der grob-motorischen Funktionen andererseits (Despres et al., 2005).

### **Hokkaido-Studie**

An der japanischen Hokkaido-Studie nahmen im Zeitraum Juli 2002 bis Juli 2004 134 Schwangere aus der Region Sapporo teil. Den Schwangeren wurde Blut während des 2. Schwangerschaftstrimesters oder - sofern dies nicht möglich war - nach der Geburt entnommen und auf ihren Gehalt an PCDD/F und PCB untersucht. Die mentale und psychomotorische Entwicklung der Kinder wurde im Alter von 6 Monaten mittels "Bayley Scale of Infant Development" (BSID-II) erfaßt. Unter Einbeziehung möglicher Confounder konnte kein Zusammenhang zwischen den Indices für die mentale oder psychomotorische Entwicklung und der als TEq gemessenen Exposition gefunden werden. Bei einem PCDD-Kongener sowie der Summe der PCDD und PCDD/F ergab sich ein negativer Zusammenhang mit der mentalen und bei zwei PCDD- und drei PCDF-Kongeneren ein negativer Zusammenhang mit der psychomotorischen Entwicklung (Nakajima et al., 2006).

### **Allgemeine Wirkungen von PCDD/F und PCB**

Aktuelle allgemeine Übersichten zu gesundheitlichen Effekten nach PCDD/F- bzw. PCB-Exposition geben Arisawa et al. (2005) für Expositionen im Hintergrundbereich u. a. zum Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion und die neurologische Entwicklung von Kleinkindern und Schechter et al. (2006) insbesondere für die Exposition gegenüber höheren Dosen.

### **Fazit**

Die vorgestellten Studien lieferten Anhaltspunkte dafür, dass die prä- und postnatalen PCB- und Dioxin-Belastungen im Bereich der Hintergrundbelastung die neurologische und neuropsychologische Entwicklung von Kindern beeinträchtigen können, wobei der Belastung in utero besondere Bedeutung beigemessen werden muss.

### **Einfluss auf die Schilddrüsenhormone**

Dioxine und PCBs gehören zu den Industriechemikalien, die als endokrine Modulatoren eingestuft sind. PCB und PCDD/F zeigen Isomer- und Metabolit-abhängig östrogene, antiöstrogene, antiandrogene, Arylhydrocarbonrezeptor (Ah-Rezeptor) bzw. Schilddrüsenhormonre-

zeptor vermittelte endokrine Wirkungen. Die Einflüsse auf die Schilddrüsenhormone haben vor dem Hintergrund der in dieser Studie aufgeworfenen Fragestellung der Neurotoxizität eine besondere Bedeutung, da sie während der Entwicklung des Nervensystems eine bedeutende Rolle spielen. Auf andere endokrine Wirkungen wird hier nicht eingegangen.

#### Rolle der Schilddrüse in der prä- und postnatalen Entwicklung

Die Schilddrüse spielt eine entscheidende Rolle als Regulator von Stoffwechsel-, Wachstums- und Differenzierungsvorgängen. Schilddrüsenhormone beeinflussen die Entwicklung und Differenzierung des Nervensystems wie die Neurogenese, Zellmigration, axonale und dendritische Differenzierung, Synaptogenese und Myelinisation. Hierbei werden (im Tierversuch) weniger die Zellteilungsvorgänge als vielmehr postproliferative Differenzierungsvorgänge der Hirnentwicklung beeinflusst (Lauder, 1989). Je nach Art der Störung unterscheidet sich der Zeitpunkt und somit die Folgen auf das sich in strenger zeitlicher und räumlicher Reihenfolge entwickelnde Nervensystem (Stein et al., 1991). Wichtige, in der Literatur ausführlich in Ursache und Auswirkung auf die kindliche Entwicklung beschriebene Störungen dieses Hormonsystems, die für die Phase der prä- und postnatalen Entwicklung bedeutend sind, sind die maternale Hypothyreose, der endemische Kretinismus, (der durch einen mütterlichen Jodmangelzustand sowohl die mütterliche als auch die fetale Schilddrüsenhormonproduktion negativ beeinträchtigt), die sporadische congenitale Hypothyreose (SCH) und Schilddrüsenhormonresistenzen (RTH) (Lauder, 1989). Störungen des fetalen Schilddrüsen-Hormonhaushaltes verursachen gut beschriebene neurologische Veränderungen, die sowohl beim Menschen als auch im Tiermodell beobachtet werden können (Stein et al., 1991). Dabei unterscheiden sich die Störungen sowohl darin, zu welchem Zeitpunkt der prä- und postnatalen Entwicklung sie wirksam werden, als auch darin, wie lange der hypothyreote Zustand anhält (frühe Fetalentwicklung, komplette Fetalentwicklung und/oder postnatal). Eine ausführliche tabellarische Zusammenstellung der neurologischen und neuropsychologischen Defizite bei den verschiedenen Thyroid-Hormon-Syndromen findet sich in Sher et al. (1998). Es werden zahlreiche Veränderungen sowohl des mentalen Statusses (z. B. mentale Retardierung) als auch der Basalganglienfunktionen (z. B. Tremor), der Hirnnervenfunktionen (z. B. Hörverluste), Veränderungen des motorischen Systems (z. B. Hyporeflexie, Hypotonie) und weitere beschrieben.

#### TSH und Schilddrüsenhormone

Die Funktion der Schilddrüse wird durch ein komplexes Rückkopplungssystem zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse gesteuert. Vom Hypothalamus wird das Thyroidea-Relasing Hormon (TRH) ausgeschüttet. Der Hypophysenvorderlappen sezerniert Thyroidea-Stimulierendes Hormon (TSH). Seine Sekretion wird über ein negatives Feedback

gesteuert. Wenn die peripheren Schilddrüsenhormonspiegel im Blut sinken, wird vermehrt TSH ausgeschüttet. TSH stimuliert dann die Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone T3 und T4 in der Schilddrüse. T4 ist das Hauptschilddrüsenhormon, während nur 20% des in der Peripherie zirkulierenden T3 aus der Schilddrüse stammt. T3 wird im Blut nach enzymatischer Reaktion aus T4 gebildet. Der Hormontransport erfolgt größtenteils an Plasmaeiweiße gebunden. In der freien Form FT3 bzw. FT4 liegen T3 bzw. T4 nur in sehr geringen Mengen (0,2 und 0,02%) vor. Die freien Formen stellen die wirksamen Formen dar. Zu diagnostischen Zwecken in der Medizin (Schilddrüsendysfunktionen) werden TSH, die Schilddrüsenhormone als auch Schilddrüsenhormon-bindende Globuline eingesetzt. Im Rahmen des Neugeborenen-Screening zur Früherkennung der angeborenen Hypothyreose wird TSH bestimmt.

Die menschliche Schilddrüse beginnt in der 10. - 12. Woche der Fetalentwicklung mit der eigenständigen Produktion von Schilddrüsenhormonen. Zuvor werden ausschließlich transplazentar übertragene mütterliche Schilddrüsenhormone wirksam. Nach der 12. Woche macht der Anteil der maternalen Schilddrüsenhormone im kindlichen Kreislauf noch etwa 18 % aus (Escobar & Ona, 1989). Zentralnervöse Strukturen entwickeln sich bereits in der frühen Schwangerschaft und die Entwicklung wird erst im Laufe der frühen Kindheit abgeschlossen. Details über die Schilddrüsenhormonverhältnisse in der pränatalen Phase liegen nicht vor. So ist z. B. unklar, welche Relevanz die mütterlichen Schilddrüsenhormone in der zweiten Schwangerschaftshälfte für die Entwicklung des Kindes haben. Es wird aber angenommen, dass sich die Entwicklung von fetaler Schilddrüse und Hypophyse unabhängig von den mütterlichen Strukturen vollzieht. Zur Geburt ist das Neugeborene in der Lage seinen Bedarf an T4 selbst zu regulieren. Gut abgesichert sind die Daten über die postpartalen Schilddrüsenhormonverhältnisse.

#### Thyreotoxische Effekte von PCDD/F und PCB - Tierversuche

Einige PCB, besonders die hydroxilierten Metabolite zeigen eine deutliche Strukturähnlichkeit zu dem Hauptschilddrüsenhormon, dem Thyroxin (T4). Im Tierversuch führen PCB zu Struma und Hypothyreose. Die durch PCB induzierte Verminderung der Thyroxinkonzentration bei Säugetieren steht mit der entwicklungsbiologischen Neurotoxizität der Substanzgruppe in Verbindung. Als ein möglicher Mechanismus der neurotoxischen Wirkungen werden PCB-vermittelte Störungen endokriner Funktionen, insbesondere der Schilddrüsenfunktion postuliert (Winneke et al., 2002). Die tierexperimentelle Datenlage zu den thyreotoxischen Effekten ist konsistent, wobei die Vergleichbarkeit je nach PCB-Kongener und den jeweils gemessenen Schilddrüsenparametern problematisch ist.

Eine aktuelle Übersicht zur Entwicklungstoxizität der PCB unter besonderer Berücksichtigung der hormonellen Beeinflussung geben Ulbrich und Stahlmann (2004). Es wurde in guter Übereinstimmung bei adulten und neonatalen mit PCB exponierten Nagern eine Abnahme der Thyroxin (T4)-Konzentration im Serum festgestellt (Ulbrich & Stahlmann, 2004). Andere Parameter der Schilddrüsenhomöostase waren durch eine PCB-Belastung weniger beeinflusst. So führte der PCB-induzierte T4-Mangel nicht zu einer Erhöhung der TSH-Gehalte im Serum und auch die Abnahme der T3-Konzentrationen im Serum fiel deutlich geringer aus im Vergleich zu der des T4 (Ulbrich & Stahlmann, 2004).

#### Wirkungsmechanismen

Es werden verschiedene Wirkungsmechanismen von PCB auf die Schilddrüse diskutiert (Ulbrich & Stahlmann, 2004). Die T4-Reduktion wird durch die Induktion von hepatischen mikrosomalen UDP-Glukuronyltransferasen durch PCB hervorgerufen. Diese wiederum bewirken eine vermehrte Glukuronidierung der Schilddrüsenhormone. Da PCB strukturell den Schilddrüsenhormonen ähneln, binden sie an den cytosolischen Ah-Rezeptor, den Schilddrüsenrezeptor und an Transthyretin. Weiterhin könnten PCB bzw. die Metaboliten an die Transportproteine (Thyroxin-bindendes Globulin) binden und somit als Antagonisten zu T3 und T4 fungieren.

#### Einfluss auf den Schilddrüsenhormonstatus durch PCDD/F und PCB - Humanstudien

Im Gegensatz zu den eindeutigen Erkenntnissen aus tierexperimentellen Studien ist die Datenlage zu der Beeinflussung der Schilddrüse bei PCDD/F- und PCB-Belastung nicht konsistent. Es gibt aber in Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Daten Hinweise auf supprimierende Wirkung auf die Schilddrüsenfunktion auch beim Menschen.

Eine erste bedeutende Studie zur Beeinflussung der Schilddrüsenhormone durch PCDD/F und PCB im Bereich der Hintergrundbelastung wurde in den Niederlanden durchgeführt (Koopman-Esseboom et al., 1997). Zwischen 1990 und 1992 wurden 78 Mutter-Kind-Paare untersucht. Die Exposition wurde durch Analyse von PCDD/F und PCB in der Muttermilch, im Nabelschnurblut und im mütterlichen Plasma erhoben. Der Schilddrüsenhormonstatus wurde erfasst durch: T4, FT4, T3, TSH bei der Mutter prä- und postnatal, beim Neugeborenen im Nabelschnurblut, beim Säugling im Alter von 10 Tagen sowie 3 und 18 Monaten. Es wurden Assoziationen zwischen steigender Belastung (PCDD/F und PCB) in der Muttermilch und Abnahme der T3- und T4-Gehalte im mütterlichen Serum festgestellt. Höhere PCB-Werte bei der Mutter und im Nabelschnurblut zeigten signifikante Korrelationen zu erhöhten TSH-Werten beim Kind im Alter von 10 Tagen. Ferner wurden positive Assoziationen zwischen PCDD/F- und PCB-Gehalten in der Muttermilch und TSH-Spiegeln beim Kind festge-

stellt, während beim Kind mit steigender Belastung die T4-Werte sanken. Bei den 3 Monate alten Kindern zeigten sich keine Auswirkungen auf die T3 und T4-Konzentrationen mehr, aber eine weiterbestehende Erhöhung des TSH-Gehaltes. In dieser Studie wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen PCB und Schilddrüsenparametern im Nabelschnurblut festgestellt.

Aus Japan wurde über eine Studie mit 71 Mutter-Kind-Paaren berichtet (Nagayama et al., 1998). Die PCDD/F- und PCB-Belastung wurde durch Untersuchung der Muttermilch 2-3 Monate nach der Geburt erfasst. Die Schilddrüsenhormone im Blut wurden bei den Kindern erst im Alter von 1 Jahr bestimmt. T4 war negativ, TSH positiv mit der PCDD/F-PCB-Belastung assoziiert.

Longnecker (2000) untersuchte 160 Kinder aus Carolina (USA). Die Studie umfasste Mütter und deren Kinder, die zwischen 1978 und 1982 geboren wurden. Die Nabelschnurproben wurden 1998 aufgetaut und auf Schilddrüsenparameter untersucht (T4, FT4, T3, TSH). Zur Expositionserfassung wurden PCB in der Muttermilch analysiert. Die Regressionsanalysen ergaben nur schwache Hinweise auf einen Einfluss der Belastung auf TSH und die Schilddrüsenhormone. Allerdings waren die Schilddrüsenhormonwerte dieser Studie durch die lange Lagerungsdauer der Proben offenbar verändert.

Hinsichtlich der PCDD/F- und PCB-Belastung des Säuglings stellten Matsuura et al. (2000) einen Konzentrationsanstieg des Thyreoidea Stimulierenden Hormons (TSH) bei gestillten Säuglingen, verglichen mit einem nicht gestillten Kontrollkollektiv fest. Allerdings konnte in derselben Population kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der PCDD/F-Aufnahme über die Muttermilch (in TEq) und des TSH-Blutspiegels des 12 Monate alten Kindes festgestellt werden. Die weiteren in dieser Studie erhobenen Schilddrüsenparameter (T3, T4, FT4) wiesen weder im Vergleich der gestillten und nicht gestillten Säuglinge signifikante Unterschiede auf, noch konnte ein Zusammenhang zwischen den PCDD/F- und PCB-Gehalten in der Muttermilch und diesen Hormonen festgestellt werden.

Einen Gesamtüberblick über alle bis 2002 publizierten Studien gibt die Übersichtsarbeit von Hagmar (2003). Es wurden 13 als geeignet eingestufte Studien ausgewertet. Sechs Studien davon wurden mit Neugeborenen und Säuglingen bis zu einem Alter von einem Jahr durchgeführt. Als Indikatormedium dienten Muttermilch, Nabelschnurblut und mütterliches Serum. In 2 Studien erfolgte die Blutentnahme bei den Müttern während der Schwangerschaft. Die Expositionsmarker umfassten Dioxine und verschiedene PCB. Die TSH- und Schilddrüsenhormonspiegel wurden im Nabelschnurblut bzw. im Plasma der Neugeborenen oder der

Säuglinge bestimmt. Lediglich in 2 (Koopman-Esseboom et al., 1994; Nagayama et al., 1997) der 6 Studien wurden Zusammenhänge zwischen PCDD/F- und PCB-Exposition und TSH bzw. Schilddrüsenhormonen festgestellt (Hagmar, 2003). Studien mit älteren Kindern ergaben dagegen eine konsistentere Datenlage mit negativen Assoziationen zwischen Schilddrüsenhormonen (FT3, bzw. T4 und FT4) und der PCB-Belastung. Es standen allerdings auch nur 2 Studien zur Verfügung. Bei Erwachsenen wurde in 2 von 7 Studien ebenfalls eine PCB-assoziierte Abnahme der Schilddrüsenhormone (besonders T4) beschrieben (Hagmar, 2003).

### **Fazit**

Es bestehen Anhaltspunkte dafür, dass die Belastung des Menschen durch PCDD/F und oder PCB den Schilddrüsenhormonstatus beeinflussen. Allerdings fällt auch auf, dass im Gegensatz zu den eindeutigen Daten aus tierexperimentellen Studien, die Ergebnisse epidemiologischer Studien nicht konsistent sind.

### **Schilddrüsenparameter im Serum**

Die Schilddrüsenparameter (TSH: Thyreoidea stimulierendes Hormon; T3: Gesamttrijodthyronin; T4: Gesamtthyroxin; FT3: freies Trijodthyronin, FT4: freies Thyroxin) nehmen im Design der durchgeführten Studie eine Sonderstellung ein. Sie sind einerseits möglicherweise eine durch PCDD/F und PCB beeinflussbare Größe (siehe Abschnitt 1.5) und andererseits eine mögliche Wirkgröße in Bezug auf die neurologische und neuropsychologische Entwicklung der untersuchten Kinder. Sowohl eine mütterliche Fehlfunktion der Schilddrüse in der Schwangerschaft als auch eine Fehlfunktion der kindlichen Schilddrüse können zu einer körperlichen und geistigen Entwicklungsbeeinträchtigung des Kindes führen. Das Hormon TSH wird bei Bedarf aus der Hirnanhangsdrüse in das Blut abgegeben. Erreicht es die Schilddrüse, wird diese angeregt, vermehrt Schilddrüsenhormone (T3 und T4) zu produzieren und ins Blut abzugeben. Liegt ein kindlicher Mangel an T4 vor, welches in den Geweben zu T3 deiodiert wird, kann sowohl die geistige, als auch die körperliche Entwicklung des Kindes nachweislich beeinträchtigt werden (Pfannenstiel et al., 1999).

## **1.6 Neurologische und neuropsychologische Zielgrößen**

### **1.6.1 Neurological Optimality Score (NOS)**

Die Untersuchung der neurologischen Entwicklung der an der Studie teilnehmenden Neugeborenen sowie der Kleinkinder im Alter von 18 Monaten erfolgte durch zwei Untersuchungsverfahren, deren Ergebnis in einem Zahlenwert (Neurological Optimality Score) angegeben wird. International eingesetzt wurden diese Verfahren unter anderem in der unter Kapitel 1.5 bereits vorgestellten Holländischen PCB/Dioxin-Studie (Huisman et al., 1995a; Huisman et al., 1995b) und in der Düsseldorfer PCB-Studie (Winneke et al., 2003). Auch aktuell wird der NOS für Neugeborene in epidemiologischen Studien als Maß für die neurologische Entwicklung des Kindes eingesetzt (Dijck-Brouwer et al., 2005).

### **1.6.2 Bayley-Skalen zur kindlichen Entwicklung (BSID II)**

Die von Nancy Bayley entwickelten Skalen (Bayley Scales of Infant Development, BSID) sind das international am besten etablierte Instrument zur Früherfassung der mentalen und psychomotorischen Entwicklung von Kleinkindern bis zum Alter von 42 Monaten (Bayley, 1993). Ihre prognostische Validität für die Intelligenz im Schulalter ist im frühen Lebensalter (< 12 Monate) gering und steigt dann aber kontinuierlich an. Bei den Bayley-Skalen handelt es sich um ein standardisiertes Verfahren, das untersucherunabhängig ist. Im umwelttoxikologischen Kontext sind sie vorrangig in Kohortenstudien zur Wirkung von Blei und PCBs eingesetzt worden. Deutsche Normwerte fehlen.

### **1.6.3 Der Fagan-Test der kindlichen Intelligenz**

Der Fagan-Test (Fagan Test of Infant Intelligence, FTII) wurde zunächst im klinischen Kontext entwickelt und ist ein Test, der das Erinnerungsvermögen für Gesichter prüft (Fagan & Shepherd, 1991), welches von den Autoren als Frühindikator der kindlichen Intelligenz angesehen wird. Er ist bei Kindern bis zum Alter von ca. 12 Monaten einsetzbar. Dieser Test wurde mit wechselndem Erfolg bereits in anderen umweltmedizinischen PCB-Studien verwendet, so etwa in der sog. Michigan-Studie (Jacobson et al., 1985), der Düsseldorf-Studie (Winneke et al., 1998b) und der Oswego-Studie (Darvill et al., 2000).

## 1.7 Cadmium im Urin

Cadmium ist ein umweltmedizinisch relevanter Schadstoff (Wilhelm, 2001b; Wilhelm & Idel, 2002). Die umweltmedizinisch wichtigsten Wirkungen sind seine Kanzerogenität bei inhalativer Aufnahme sowie die schädlichen Einwirkungen auf die Niere. Dabei ist besonders die extrem lange Halbwertszeit von Cadmium im Gewebe von 10-30 Jahren zu beachten. Dies bewirkt praktisch eine lebenslange, irreversible Akkumulation von Cadmium im Organismus.

### ***Human-Biomonitoring der Cadmiumbelastung***

Details zum Human-Biomonitoring der Cadmiumbelastung können der Stoffmonografie der Kommission Human-Biomonitoring entnommen werden ([www.umweltbundesamt.de](http://www.umweltbundesamt.de), Stand 2005). Die Langzeitbelastung durch Cadmium lässt sich am besten mittels des Cadmiumgehaltes im Urin abschätzen. Zur Beantwortung der Frage, ob die gemessene Cadmiumkonzentration im Urin im Bereich der Hintergrundbelastung oder möglicherweise darüber liegt, stehen Referenzwerte zur Verfügung. Basis sind die repräsentativen Daten zur Schadstoffbelastung der Bevölkerung Deutschlands des Umwelt-Survey (1998) (Becker et al., 2003). Der aktuelle Referenzwert (Stand 2005) für Cadmium im Urin von nicht rauchenden Erwachsenen ohne Unterscheidung zwischen Männern und Frauen (18-69 Jahre) beträgt 0,8 µg/l (Wilhelm et al., 2004b).

Aufgrund der Zusammenhänge zwischen Cadmiumbelastung und ersten nierenschädigenden Wirkungen von Cadmium konnten umweltmedizinisch-toxikologisch begründete Werte von der Kommission Human-Biomonitoring für Cadmium im Urin abgeleitet werden. ([www.umweltbundesamt.de](http://www.umweltbundesamt.de), Stand April 2005) Danach beträgt der HBM-I-Wert für Cadmium im Urin 1,0 µg/g Kreatinin für Personen jünger als 25 Jahre und 2,0 µg/g Kreatinin für Personen älter als 25 Jahre. Die entsprechenden HBM-II-Werte, bei deren Überschreitung sofortiger umweltmedizinischer Handlungsbedarf besteht, lauten 3,0 und 5,0 µg/g Kreatinin.

Es sei darauf hingewiesen, dass entgegen früheren Bewertungen, der Kreatininbezug der Cadmiumgehalte im Urin heute nicht mehr an erster Stelle empfohlen wird. Stattdessen wird empfohlen, Urinproben mit auffälligen Kreatiningehalten nicht in die Analyse einzubeziehen. Dabei sollte in Anlehnung an Empfehlungen der WHO die Kreatininkonzentration im Bereich von 0,3 bis 3 g/l Urin liegen (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2005). In der vorliegenden Studie lagen in 9 Proben die Kreatiningehalte im Urin außerhalb dieses Bereiches.



### **Fragestellung**

In Duisburg-Süd besteht eine erhöhte Immissionsbelastung gegenüber cadmiumhaltigen Stäuben. Die „Hot Spot“-Studie 2000 (Landesumweltamt-NRW 2004) ergab eine höhere Cadmiumbelastung von Müttern aus Duisburg-Süd im Vergleich zu Müttern aus Borken. Es sollte deswegen geklärt werden, in welchem Ausmaß die Mütter dieser Studie mit Cadmium belastet sind.

Darüber hinaus berichteten Osius et al. (Osius et al., 1999) über einen Zusammenhang zwischen Cadmiumgehalten im Blut und Schilddrüsenparametern. Deswegen sollte die innere Cadmiumbelastung als Störgröße bei der Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Belastung gegenüber persistenten organischen Schadstoffen (POPs) und den Schilddrüsenparametern berücksichtigt werden.

## **1.8 Selen im Serum**

Zu Selen liegen aktuelle Übersichtsarbeiten vor (Heinzow & Oster, 2004; Letsche & Schweinsberg, 2000). Die umweltmedizinische Bedeutung von Selen beruht einerseits auf seinen protektiven Eigenschaften gegenüber Schwermetallen und schädlichen Umwelteinflüssen sowie andererseits auf der teilweise suboptimalen Versorgung der Bevölkerung mit diesem essenziellen Spurenelement (Wilhelm et al., 2003b).

Für eine generelle Selensubstitution, z. B. bei umweltassoziierten Erkrankungen besteht keine Indikation (Lacour et al., 2004). Darüber hinaus hat Selen als Bestandteil der Typ I-Iodthyronin-Dejodase und der Typ III-Jodthyronin-Dejodase eine wichtige regulative Funktion im Schilddrüsenhormonstoffwechsel.

Beide Aspekte waren Anlass, den Selen-Status der Mütter und der Neugeborenen zu erfassen.

Zur Beurteilung des aktuellen Selenstatus ist der Selengehalt im Plasma/Serum der beste Parameter. Liegt ein subnormaler Selenstatus vor, z. B. ein Selengehalt des Serums von < 50 µg/l wird die Gabe von Selenpräparaten zur Verbesserung des antioxidativen Schutzes empfohlen. Eine umfassende Stellungnahme zu Selen und Human-Biomonitoring hat die Kommission Human-Biomonitoring erstellt (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2002b)

## **1.9 Beschreibung der chemischen und weiteren Einflussgrößen (Confounder) in Bezug auf die neurologische und neuropsychologische Entwicklung**

### **1.9.1 Blei im Blut**

Blei ist einer der am besten untersuchten Umweltschadstoffe, zu dem verschiedene Übersichtsarbeiten vorliegen (Kalberlah, 1999a; Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2002a, 1996b; Needleman & Raton, 1992; WHO 1995; Wilhelm, 2001a, 1999; Winneke et al., 1998a)

#### ***Human-Biomonitoring der Bleibelastung***

Details zum Human-Biomonitoring der Bleibelastung können der Stoffmonografie der Kommission Human-Biomonitoring entnommen werden ([www.umweltbundesamt.de](http://www.umweltbundesamt.de), Stand 2005). Die Belastung durch Blei lässt sich am besten mittels des Bleigehaltes im Blut abschätzen. Zur Beantwortung der Frage, ob die gemessene Bleikonzentration im Blut im Bereich der Hintergrundbelastung oder möglicherweise darüber liegt, stehen Referenzwerte zur Verfügung. Basis sind die repräsentativen Daten zur Schadstoffbelastung der Bevölkerung Deutschlands des Umwelt-Survey (1998). (Becker et al., 2003) Der aktuelle Referenzwert (Stand 2005) für Blei im Blut von Frauen (18 - 69 Jahre) beträgt 70 µg/l (Wilhelm et al., 2004b).

Für Kinder steht kein aktueller Referenzwert zur Verfügung. Der Referenzwert von 60 µg/l, basierend auf dem Umwelt-Survey 1990/92 kann wegen der Abnahme der Bleibelastung in den letzten 15 Jahren nur eingeschränkt herangezogen werden.

Aufgrund der Zusammenhänge zwischen Bleibelastung und ersten neurotoxischen Wirkungen von Blei konnten umweltmedizinisch-toxikologisch begründete Werte von der Kommission Human-Biomonitoring für Blei im Blut abgeleitet werden ([www.umweltbundesamt.de](http://www.umweltbundesamt.de), Stand April 2005). Danach beträgt der HBM-I-Wert für Blei im Blut 100 µg/l. Aufgrund neuerer Erkenntnisse, nach denen auch bei niedrigeren Bleibelastungen schädigende Einflüsse auf das zentrale Nervensystem diskutiert werden, sollte der HBM-I-Wert entsprechend kritisch betrachtet werden.

#### ***Fragestellung***

Die Bleiwirkungen auf zentralnervöse Funktionen, insbesondere bei Kindern sind gut untersucht. Da Blei ebenso wie PCDD und PCB die neurophysiologische und neuropsychologi-

sche Entwicklung von Kleinkindern beeinträchtigen kann, sollte die Bleibelastung der Mütter und deren Kinder in der vorliegenden Studie mit berücksichtigt werden.

### **1.9.2 Quecksilber im Urin**

Die umweltmedizinische und umwelttoxikologische Bedeutung von Quecksilber ist in vielen Übersichtsarbeiten zusammengefasst (Kalberlah, 1999b; WHO 1991, 1990; Wilhelm, 1999, 2001c). Aus umweltmedizinischer Sicht sind die Quecksilberdampffreisetzung aus Amalgamfüllungen und die Methylquecksilberbelastung über den Fischkonsum von Bedeutung. Die umweltmedizinisch wichtigste Wirkung ist die Neurotoxizität. Neurologische Schäden wie verzögerte Entwicklung, geistige und motorische Retardierung von Kleinkindern, deren Mütter während der Schwangerschaft gegenüber Methylquecksilber (z. B. durch Verzehr entsprechender belasteter Fische) belastet waren, sind gut dokumentiert (Counter & Buchanan, 2004). Die in Deutschland festgelegte Höchstmenge für Quecksilber in Fischen wird für diese Risikogruppe als zu hoch angesehen (Schweinsberg et al., 1998).

#### ***Human-Biomonitoring der Quecksilberbelastung***

Details zum Human-Biomonitoring der Quecksilberbelastung können der Stoffmonografie der Kommission Human-Biomonitoring entnommen werden ([www.umweltbundesamt.de](http://www.umweltbundesamt.de); Stand Mai 2005). Die Langzeitbelastung durch Quecksilber lässt sich am besten mittels des Quecksilbergehaltes im Urin abschätzen. Zur Beantwortung der Frage, ob die gemessene Quecksilberkonzentration im Urin im Bereich der Hintergrundbelastung oder möglicherweise darüber liegt, stehen Referenzwerte zur Verfügung. Basis sind die repräsentativen Daten zur Schadstoffbelastung der Bevölkerung Deutschlands des Umwelt-Survey (1998). (Becker et al., 2003) Der aktuelle Referenzwert (Stand 2005) für Quecksilber im Urin von Erwachsenen ohne Amalgamfüllungen (18 - 69 Jahre) beträgt 1,0 µg/l (Wilhelm et al., 2004b).

Aufgrund der Zusammenhänge zwischen der Quecksilberbelastung und ersten nierenschädigenden und neurotoxischen Wirkungen von Quecksilber konnten umweltmedizinisch-toxikologisch begründete Werte von der Kommission Human-Biomonitoring für Quecksilber im Urin abgeleitet werden. ([www.umweltbundesamt.de](http://www.umweltbundesamt.de), Stand Mai 2005). Danach beträgt der HBM-I-Wert für Quecksilber im Urin 7 µg/l (5 µg/g Kreatinin), der HBM-II-Wert 25 µg/l bzw. 20 µg/g Kreatinin für Kinder und Erwachsene.

### **Fragestellung**

Da Quecksilber ebenso wie PCDD und PCB die neurophysiologische und neuropsychologische Entwicklung von Kleinkindern beeinträchtigen kann, sollte die Quecksilberbelastung der Mütter in der vorliegenden Studie mit berücksichtigt werden.

### **1.9.3 Alkoholkonsum in der Schwangerschaft**

Regelmäßiger Alkoholkonsum während der Schwangerschaft kann zu adversen Effekten in der neurologischen und neuropsychologischen Entwicklung des Kindes führen und damit die Ergebnisse der Studie verfälschen. Alkohol ist die häufigste teratogene Noxe und eine der häufigsten nichtgenetischen Ursachen einer geistigen Retardierung bei Kindern. Die Bestimmung des klinisch-chemischen Parameters CDT (Kohlenhydrat Defizientes Transferrin) sollte in dieser Studie Hinweise auf einen möglichen regelmäßigen Alkoholkonsum der schwangeren Probandin liefern und ist somit als Ergänzung zu den verwendeten Fragebögen zu sehen.

Das von der menschlichen Leber synthetisierte  $\beta$ -Globulin Transferrin enthält normalerweise verschiedene Kohlenhydratgruppen. 5 - 10 % des Gesamttransferrins verändern aufgrund regelmäßigen Alkoholkonsums (mindestens 60 g Alkohol/Tag für mindestens 7 Tage) ihre Struktur im Sinne des CDT (Stoler et al., 1998). Diese Alkoholmenge entspricht ca. 1,5 l Bier oder 0,6 l Wein. Die Halbwertszeit des CDT liegt bei 14 Tagen. Ein einmaliger Alkoholkonsum hat keinen Einfluss auf CDT Werte (Yeasted et al., 1998). CDT ist somit ein Parameter, der einen regelmäßigen Alkoholkonsum innerhalb der vergangenen 2 - 4 Wochen erkennbar werden lässt.

### **1.9.4 Die Erfassung des häuslichen Umfeldes (HOME-Skala)**

Aus entwicklungspsychologischer Sicht sind die Qualität der häuslich-familiären Umwelt und insbesondere die Interaktion von Mutter und Kind unstrittig von herausragender Bedeutung für die kindliche Entwicklung. Als ein Instrument zur semiquantitativen Erfassung dieser Einflussfaktoren ist die von Bradley & Caldwell (Caldwell & Bradley, 1984) entwickelte HOME-Skala (Home Observation for Measurement of the Environment) gut etabliert. Im umwelttoxikologischen Kontext wurde ihre herausragende Bedeutung als wirkstarker Confounder erstmals in Kohortenstudien zur Bleiwirkung bei Kindern erkannt und systematisch genutzt (WHO 1995). Die in der vorliegenden Studie verwendete Fassung (siehe Materialienband) basiert auf einer auf deutsche Verhältnisse adaptierten und auch validierten Form

(Walkowiak, 2000; Walkowiak et al., 2001), zu der 16 von Otyakmaz & Boos-Nünning (2002) vorgeschlagene Zusatzitems für türkische Familien hinzugefügt wurden.

### **1.9.5 Mütterlicher Wortschatz (HAWIE-R Wortschatztest)**

Neben dem Einfluss des häuslichen Umfeldes ist als genetischer Faktor die Intelligenz der Eltern für die Intelligenzentwicklung als wichtige Einflussgröße zu berücksichtigen. Der so genannte midparent IQ korreliert mit dem des Kindes zu etwa 0.50, der der Mutter allein zu etwa 0.42. Aus untersuchungspraktischen Gründen wird in Untersuchungen dieser Art überwiegend nur die mütterliche Intelligenz berücksichtigt. In der vorliegenden Untersuchung wurde zur Abschätzung der mütterlichen Intelligenz der Wortschatztest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztestes für Erwachsene (Tewes, 1991) (siehe Materialienband) eingesetzt. Dieser zeigt von allen HAWIE-Untertests die höchste Korrelation mit dem Gesamt-IQ.

### **1.9.6 Weitere Einflussgrößen**

Als weitere potenzielle Störgrößen wurden neben den oben genannten der Alkoholkonsum und das Rauchen während der Schwangerschaft, die Vitalität des Neugeborenen bei der Geburt (sog. APGAR-Wert), die Schwermetallbelastung (Blei, Quecksilber, Cadmium) des Neugeborenen, die Still- und Schwangerschaftsdauer, sowie die Schulbildung und die Ausbildung der Eltern (Vater oder Mutter) erfasst. Eine vollständige Auflistung aller in der Zusammenhangsanalyse verwendeten Einflussgrößen ist **Tabelle 2.24** zu entnehmen.



## **2 Methoden**

### **2.1 Studiendurchführung**

Die Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum (Leiter: Prof. Dr. M. Wilhelm) wurde mit Datum vom 27.07.2000 beauftragt, das o. g. Forschungsvorhaben auf der Grundlage des Angebotes vom 20.07.2000 durchzuführen. Das Chemische Landes- und Staatliche Veterinäruntersuchungsamt Münster sollte im Rahmen der Amtshilfe an der Durchführung beteiligt werden. Im Vorfeld wurde der Vergabe eines Unterauftrages an das ehemalige Medizinische Institut für Umwelthygiene Düsseldorf zugestimmt.

Die erforderlichen Blutentnahmen in der Schwangerschaft sollten durch die niedergelassenen Gynäkologen im Rahmen der Schwangerschafts-Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden. Die Nabelschnurblutentnahmen sollten durch die Hebammen unmittelbar nach der Abnabelung des Kindes durchgeführt werden. Für die Organisation, Information der Ärzte und Kliniken und die Bereitstellung und Weitergabe des Blutentnahmematerials war die Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum verantwortlich.

#### **2.1.1 Genehmigung durch die Ethik-Kommission**

Vor Beginn der Untersuchung wurde das Votum der Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum eingeholt. Die Studie wurde zustimmend begutachtet (Datum 18.05.2000, Registrier-Nr.: 1478). Hierbei wurden auch die Kriterien des Datenschutzes mitberücksichtigt.

#### **2.1.2 Datenschutz**

Sämtliche schriftlichen Informationsmaterialien, die Einverständniserklärung und der Fragebogen wurden in Absprache mit der Datenschutzbeauftragten des Landes NRW erstellt.

Jeder interessierten Schwangeren wurde bei der ersten persönlichen Kontaktaufnahme eine Studiennummer zugeordnet. Diese wurde anschließend als Aufkleber für den Mutterpass zugesandt. Die Analyse der Urin-, Blut- und Muttermilchproben erfolgte anonymisiert unter der Studiennummer. Ebenso erfolgte die Speicherung und Auswertung der Fragebögen und Untersuchungsergebnisse in anonymisierter Form.

Zur Durchführung der Hausbesuche und zur Klärung eventuell auftretender Rückfragen und um die individuellen Untersuchungsergebnisse mitteilen zu können, wurde eine Zuordnungsliste mit Name, Anschrift, Telefonnummer und zugehöriger Studiennummer geführt. Auf diese Liste hatten nur die Mitarbeiter Zugriff, für die eine persönliche Kontaktaufnahme mit den teilnehmenden Müttern erforderlich war. Diese Liste wurde über den gesamten Studienzeitraum ständig aktualisiert. Alle streng vertraulichen Informationen über die Probandinnen wurden nur verschlüsselt (durch die Studiennummer) unter den Mitarbeitern weitergeleitet. Dazu wurde niemals der Name in Verbindung mit der Studiennummer weitergegeben. Der Austausch der Fragebögen unter den Mitarbeitern erfolgte immer persönlich, so dass eine Fehlleitung von Seiten der Post ausgeschlossen werden konnte.

### **2.1.3 Kollektivauswahl**

Eine valide epidemiologische Studie zur Klärung möglicher neuropsychologischer und neurophysiologischer Zusammenhänge einer prä- bzw. postnatalen Exposition gegenüber PCDD/F und PCB erfordert sehr strenge Einschlusskriterien für die Auswahl der Mutter/Kind-Paare. Um jedoch der gegenüber PCDD/F im Raum Duisburg-Süd sensibilisierten Bevölkerung gerecht zu werden, sollte auf ausdrücklichen Wunsch des Auftraggebers allen Müttern, deren Kinder während des Untersuchungszeitraums im Raum Duisburg-Süd geboren wurden, die Möglichkeit gegeben werden, mit ihren Kindern an der Studie teilzunehmen, soweit sie die im weiteren beschriebenen Einschlusskriterien erfüllten.

#### **2.1.3.1 Einschlusskriterien**

Es sollten Mütter aus Duisburg-Süd und ab dem 15.05.2002 aus dem gesamten Stadtgebiet Duisburg in die Studie aufgenommen werden. Für die Studienteilnahme mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:

- Deutsche oder türkische Nationalität bzw. Sprache
- Vorliegende Einverständniserklärung der Mutter und ggf. des Ehemanns/Partners

Der Beschluss zur Erweiterung des Studiengebietes von Duisburg-Süd auf das gesamte Stadtgebiet wurde durch den projektbegleitenden Arbeitskreis im Einvernehmen mit dem Auftraggeber getroffen, um die erforderliche Probandenzahl in angemessenem Zeitraum erreichen zu können.



### 2.1.3.2 Erweiterte Einschlusskriterien

Die neuropsychologische und neurophysiologische Entwicklung von Kindern hängt von vielen Faktoren ab. Schwerwiegende Erkrankungen, Geburtskomplikationen u. a. können die kindliche Entwicklung erheblich beeinträchtigen. Deswegen sollten entsprechende Mutter-Kind-Paare nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. Darüber hinaus ist bekannt, dass die Dioxinbelastung der Mütter mit der Anzahl der Schwangerschaften und entsprechender Stillperioden abnimmt. Aus diesem Grund sollten Mütter mit vielen Schwangerschaften nicht herangezogen werden. Für eine valide statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurden deswegen zusätzlich strengere Einschlusskriterien erforderlich. In die multivariaten Analysen werden aus diesem Grunde nur die Daten der Mutter-Kind-Paare einbezogen, die folgende so genannte „erweiterte Einschlusskriterien“ erfüllen:

- keine ernsthaften Komplikationen oder Erkrankungen während der Schwangerschaft
- „zum Termin“ entbundene Neugeborene (38. – 42. Schwangerschaftswoche)
- erst-, zweit- oder drittgeborenes Kind einer Familie
- keine ernsthaften Komplikationen während der Geburt
- keine angeborenen Anomalien
- Apgar-Wert von mindestens 8

Am 29.08.2002 wurden mit Beschluss der projektbegleitenden Arbeitsgemeinschaft (siehe hierzu Abschnitt IX) die „erweiterten Einschlusskriterien“ dahingehend verändert, dass die dritte Parität kein Ausschlusskriterium mehr war. Bis zu diesem Zeitpunkt galt das Kriterium erst- oder zweitgeborenes Kind.

### 2.1.3.3 Ermittlung der erforderlichen Kollektivgröße

Die erforderliche Zahl der Kinder, die diese Einschlusskriterien erfüllen, wurde durch eine Power-Berechnung ermittelt. Dieser Berechnung liegt ein multiples Regressionsmodell zugrunde, wobei eine Einflussgröße und fünf Störgrößen mit einem Anteil erklärter Varianz von 0,04 für die Einflussgröße bzw. 0,30 für die Störgrößen zugrunde gelegt wurden. Eine entsprechende Rechnung mit dem Programm N-PASS von NCSS zeigte, dass mit einem Stichprobenumfang von  $n = 150$  ein  $\alpha = 0,05$  und eine  $\text{power} = 0,84$  bzw. mit  $n = 200$  ein  $\alpha = 0,01$  und eine  $\text{power} = 0,80$  einzuhalten sind. Die Annahmen bezüglich Modellparameter-Anzahl und erklärter Varianz-Anteile orientierten sich an Resultaten der Düsseldorfer PCB-Studie (Winneke et al., 1998b)

Die erforderliche Kollektivgröße für die multivariaten Analysen wurde auf 180 Probandenpaare festgelegt. Da nicht alle Teilnehmenden die erweiterten Einschlusskriterien erfüllen, waren insgesamt voraussichtlich ca. 220 Probandenpaare zum Erreichen dieser Zielgröße nötig.

### 2.1.4 Zeitlicher Ablauf der Studie

Der zeitliche Rahmen für die Durchführung der Feldphase war durch die Dauer der Probandenakquise vorgegeben. Der zunächst geplante Abschluss der Probandenakquise im Oktober 2001, konnte nicht eingehalten werden. Bis zu diesem Zeitpunkt war die erforderliche Anzahl von ca. 220 Probandenpaaren noch nicht erreicht. Aus diesem Grunde musste die Probandenakquise bis zum Oktober 2002 verlängert werden.

Sämtliche Untersuchungen beginnend mit der ersten Blutentnahme bei den Schwangeren bis zur letzten neurologischen Untersuchung im Alter von 18 Monaten fanden vom 07.09.2000 bis zum 17.06.2004 statt. Eine Übersicht über den zeitlichen Ablauf der wesentlichen Abschnitte des Gesamtprojektes ist in **Tabelle 2.1** dargestellt.

**Tabelle 2.1:** Übersicht zum zeitlichen Ablauf der Studie

	Von	bis
Studienplanung	Dez. 1999	Jul. 2000
Entwurf des Informationsmaterials und Abstimmung mit Datenschutz	Apr. 2000 Okt. 2000	Mai 2000 Feb. 2001
Entwicklung der Fragebögen und Abstimmung mit Datenschutz	Apr. 2000 Okt. 2000	Mai 2000 Nov. 2000
Probanden-Akquise	Aug. 2000	Okt. 2002
1. Untersuchungstermin (Alter des Kindes 14 Tage)	Okt. 2000	Dez. 2002
2. Untersuchungstermin (Alter des Kindes 12 Monate)	Okt. 2000	Dez. 2003
3. Untersuchungstermin (Alter des Kindes 18 Monate)	Apr. 2002	Jun. 2004
Auswertung der Studienergebnisse	Okt. 2003	Dez. 2004

### 2.1.5 Erstellung des deutschen und türkischen Informationsmaterials

Unter Berücksichtigung der Zielgruppen erfolgte ab April 2000 die Erstellung von Informationsblättern, Aushängen, Einverständniserklärungen und Anschreiben, für die Studienteilnahme zunächst in deutscher Sprache. Diese Unterlagen enthalten Angaben zu den Zielen, der Durchführung und datenschutzrechtlichen Aspekten der Untersuchung. Da ein türkischsprachiger ärztlicher Mitarbeiter erst im Juli 2001 für die Studie gewonnen werden konnte, wurden die türkischen Informationsmaterialien erst zu diesem Zeitpunkt erstellt und in Umlauf gebracht (Informationsblätter, Aushänge und Anschreiben in deutsch und türkisch; Details siehe Materialienband).

## **2.1.6 Bekanntmachung der Studie**

Die Schwangeren wurden über Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte, Hebammen, Geburtsvorbereitungskurse, Presseaufrufe des Ministeriums (MUNLV), Mitarbeiter der Bürgerinitiative und anderer geeigneter Multiplikatoren sowie durch Informationsmaterial (Aushänge und Handzettel siehe Materialienband) auf die Studie aufmerksam gemacht. Da von Seiten des Auftraggebers der Teilnahme von türkischen Müttern und Kindern eine hohe Priorität beigemessen wurde, waren türkischsprachige Mitarbeiter erforderlich, die speziell türkischsprachige Schwangere für die Studie gewinnen sollten (siehe Abschnitt Akquise türkischsprachiger Teilnehmerinnen).

### ***Vorstellung der Studie in Form von Vorträgen***

Um die Studie unter niedergelassenen Gynäkologen, Gynäkologen in Geburtskliniken, Hebammen und ggf. sonstigen Multiplikatoren bekannt zu machen, wurde die Studie bei entsprechenden Treffen, Tagungen oder ähnlichen Veranstaltungen vorgestellt. Dies war am 13.05.2000 bei einer Fortbildung im Bethesda-Krankenhaus und am 07.06.2000 bei einem Regionaltreffen niedergelassener Gynäkologen der Fall. Außerdem wurde die Studie auf Einladung der Duisburger Bürgerinitiative gegen Dioxinverseuchung auf einer Bürgerversammlung am 26.10.2000 in der Aula der Hauptschule Beim Knevelshof in Wanheim-Angerhausen vorgestellt. Im Anschluss daran wurde auch in der lokalen Presse über die Studie berichtet.

### ***Schriftliche und mündliche Information niedergelassener Gynäkologen***

Ende August 2000 wurden zunächst 14 in Duisburg niedergelassene Gynäkologen schriftlich über die geplante Studie informiert und um Mitarbeit bei den notwendigen Blutabnahmen bei den Schwangeren gebeten. Nach telefonischer Rückfrage bei 12 der 14 angeschriebenen Gynäkologen (2 Gynäkologen wurden zunächst nicht wieder angesprochen, da sie im Norden Duisburgs niedergelassen sind und somit nicht zum direkten Zielgebiet der Studie gehörten) sagten 10 Gynäkologen eine grundsätzliche Unterstützung der Studie zu. Im persönlichen Gespräch wurden diese Gynäkologen über weitere Details der Studie informiert und ihnen Plakate zum Aushang in ihren Praxen sowie Informationsblätter zur Weitergabe an Schwangere überreicht. Außerdem wurden den Gynäkologen die für die Blutabnahme notwendigen Entnahmematerialien zur Verfügung gestellt und die Entnahme des Blutes mündlich sowie mittels einer kurzen schriftlichen Anleitung erläutert.

Im Verlauf der Studie wurden die niedergelassenen Gynäkologen über die bisherige Teilnehmerinnenzahl und die Erweiterung des Studiengebietes informiert.

Durch die Presse oder mündliche Weitergabe von Seiten anderer Schwangerer erfuhren auch Personen von der Studie, die von Gynäkologen betreut werden, welche nicht über die Studie informiert wurden. Auf diese Weise wurden zusätzliche Gynäkologen für die Mitarbeit bei der Studie gewonnen.

### ***Information von Gynäkologen in Geburtskliniken***

Die meisten der Studienteilnehmerinnen haben in den drei in Duisburg gelegenen Kliniken Malteser Krankenhaus St. Anna, Ev. Krankenhaus Bethesda GmbH und den Städtischen Kliniken Duisburg entbunden. Gynäkologen dieser drei Kliniken waren in der Anfangsphase auch Mitglieder des vom Landesumweltamt gegründeten Arbeitskreises Epidemiologie und somit stets aktuell über die Studie informiert. Die Kliniken wurden außerdem von den Studienkoordinatoren persönlich aufgesucht und mit Informationsmaterial für die Schwangeren sowie Entnahmematerial und Entnahmeanleitungen für Nabelschnurblut (ggf. auch für Schwangerenblut) versorgt.

Wurden Schwangere in die Studie aufgenommen, die nicht in den o. g. Kliniken entbunden haben, wurden diese Kliniken umgehend über die Studie informiert und um Unterstützung gebeten. In diesen Fällen wurde das Blutentnahmematerial für die einzelne Blutentnahme in der Klinik abgegeben und die Informationen zur Durchführung der Blutentnahme an die Verantwortlichen schriftlich und mündlich weitergegeben.

### ***Schriftliche und/oder mündliche Information weiterer Multiplikatoren***

Neben niedergelassenen Gynäkologen und Entbindungskliniken im gesamten Einzugsgebiet wurden folgende Personen/Institutionen etc. zumeist in Form von Einzel- oder Serienbriefen über die Studie bzw. deren Erweiterung informiert und um Aushang der beigefügten Informationsmaterialien bzw. Weitergabe der genannten Materialien gebeten:

- in Duisburg niedergelassene Kinderärzte
- in Duisburg niedergelassene Internisten/Hausärzte
- evangelische und katholische Kirchen/Pfarrämter Duisburgs
- Hebammen
- sonstige Einrichtungen wie bspw. VHS, Geburtshäuser etc.

Daneben wurde durch persönliches Aufsuchen nachfolgender Einrichtungen, Informationsmaterial verbreitet bzw. direkt über die Studie informiert und Gelegenheit für Rückfragen gegeben:

- zahlreiche Kindergärten in Duisburg-Nord
- Apotheken in Duisburg-Nord
- Niederlassungen der AWO (Aushänge in türkischer und deutscher Sprache)
- Fortbildung für Hebammen, Besprechungen von Hebammen, Besprechungen von Ärzten in Geburtskliniken, Kreissaalführungen
- Gesundheitsamt Duisburg
- Jugendamt Duisburg
- Supermärkte und Spielwarenläden

### ***Akquise türkischsprachiger Teilnehmerinnen***

Da türkischsprachige Schwangere durch die oben aufgeführten Maßnahmen nur vereinzelt für die Studie gewonnen werden konnten, sollten diese Mütter durch türkischsprachige Mitarbeiter speziell angesprochen werden. Sowohl ein türkischer Arzt als auch eine türkische Kinderkrankenschwester wurden mit der Akquise türkischer Schwangeren betraut. In diesem Zusammenhang wurden zahlreiche türkische Einrichtungen aufgesucht und türkisches Informationsmaterial ausgegeben. Hierzu gehörten:

- persönliches Aufsuchen von 13 Moscheen in Duisburg und Aushang des Informationsmaterials
- Information der Vorbeter von Moscheen über die Studie, die dann bei Versammlungen türkischer Mitbürger über die Studie berichtet und Informationsmaterial weitergereicht haben
- persönliche Information türkischer Elternvereine
- Aushang des Infomaterials in türkischen Bäckereien, Einrichtungen der AWO, Bildungszentren, VHS und Beratungsstellen

Die Veröffentlichungen in der türkischsprachigen Presse sind dem folgenden Abschnitt *Pressearbeit* zu entnehmen.

### ***Pressearbeit***

Im Jahr 2002 erschienen vier Artikel in der örtlichen Tagespresse, davon drei in der WAZ (18.01.2002, 11.03.2002, 24.04.2002) und einer in der NRZ (22.02.2002). Eine WDR-Sequenz wurde Anfang März 2002 im Hörfunk gesendet.

Es wurden Artikel in allen in der Region verbreiteten türkischsprachigen Zeitungen veröffentlicht, die zur Studienteilnahme aufriefen und auf die Untersuchung der Kinder durch türkische Mitarbeiter hinwiesen. Im Einzelnen waren dies die Tageszeitungen Hürriyet, Türkiye, Star, Zaman, Milliyet und die monatlich erscheinenden Zeitungen: Arkadas und Türkiye Ruhrgebiet.

Nach dem Beschluss der Erweiterung des Studiengebietes (siehe Abschnitt 2.1.3.1 ) wurde hierüber in vier Zeitungsartikeln berichtet und zur Studienteilnahme aufgerufen. Jeweils ein Artikel erschien in der WAZ (04.06.2002), im Wochenanzeiger (19.06.2002), in der NRZ (28.06.2002) und im Stadtpanorama (10.07.2002). Wegen fehlender Resonanz auf Artikel in der türkischen Presse, wurde im Zusammenhang mit der Erweiterung des Studiengebietes davon abgesehen.

### ***Duisburger Umweltmarkt***

Während des Duisburger Umweltmarktes informierten drei ärztliche Mitarbeiter der Ruhr-Universität Bochum am 15.06.2002 gemeinsam mit Mitgliedern der Bürgerinitiative gegen Dioxinverseuchung zahlreiche Bürger/Innen direkt mündlich und durch die Verteilung von Flyern.

## **2.1.7 Ablauf der Untersuchungen für ein Mutter-Kind-Paar**

Die Akquise der Studienteilnehmerinnen erfolgte im Verlauf der Schwangerschaft, da die Untersuchungen mit einer Blutentnahme bei der Schwangeren verbunden waren. Eine detaillierte Information der Schwangeren über das Untersuchungsvorhaben erfolgte, so bald die Schwangere telefonischen Kontakt zu den beteiligten Institutionen aufgenommen hatte. Sie wurde auf diesem Wege umfassend über die Fragestellung der Studie, die geplanten Untersuchungen und deren Durchführung, sowie deren zeitlichen Ablauf und mögliche Komplikationen informiert.

Risiken und Komplikationen der neurologischen und neuropsychologischen Tests waren nicht zu erwarten. Bei einer ähnlichen – von Winneke et al. (Winneke et al., 1998b) durchgeführten – Studie mit mehr als 500 Kindern traten keine Komplikationen auf.

Bestätigte sich das Interesse der Schwangeren, wurde ihr zusätzlich ein detailliertes Informationsschreiben zugesandt, welches auch Formulare für eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme für die Schwangere und ggf. ihren Ehemann oder Partner, sowie

einen bereits vorfrankierten Rückumschlag enthielt (sämtliche Schreiben in deutscher und türkischer Sprache siehe Materialienband).

Desgleichen wurde die Schwangere im telefonisch geführten Informationsgespräch gebeten, eines der beteiligten Institute (RUB, MIU) möglichst in den ersten zwei bis drei Tagen nach der erfolgten Entbindung über die Geburt des Kindes zu informieren, damit der erste Untersuchungstermin vereinbart und ein Päckchen mit Sammelgefäßen für Urin und ggf. Muttermilch verschickt werden konnte. **Tabelle 2.2** zeigt den Studienplan für ein Mutter-Kind-Paar.

**Tabelle 2.2:** Studienplan für ein Mutter-Kind-Paar

0. - 20. Schwangerschaftswoche	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kenntnisnahme der Studie</li> <li>– Erhalt der Erstinformation für Schwangere</li> <li>– Erste telefonische Kontaktaufnahme der Schwangeren zu den Untersuchern</li> <li>– Informationsschreiben an die Schwangere</li> <li>– Rücksendung der Einverständniserklärung</li> </ul>
32. Schwangerschaftswoche	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Abnahme der Schwangerenblutprobe (möglichst im Rahmen der Hepatitistiter-Kontrolle, spätestens zum NOS 1-Termin)</li> </ul>
40. Schwangerschaftswoche	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Geburt</li> <li>– Abnahme des Nabelschnurbluts</li> <li>– Studienteilnehmerin informiert Untersucher über erfolgte Geburt</li> </ul>
1. Lebenswoche	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Terminabsprache für 1. Untersuchung</li> <li>– Zusendung des Pakets zur erfolgten Geburt (enthält Sammelgefäße für Urin und ggf. Muttermilch mit der Anleitung, sowie den Fragebogen Teil 1 und ein Präsent)</li> </ul>
2. Lebenswoche (+/-2 Tage)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erster Untersuchungstermin (Säuglings-NOS, Entgegennahme der Proben, Fragebogen, anthropometrische Parameter) (die Proben werden ggf. nach Beendigung der Sammlung auch später abgeholt)</li> </ul>
12. Lebensmonat (+/-14 Tage)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– zweiter Untersuchungstermin (Bayley-Skalen, Fagan-Test, Fragebogen)</li> <li>– HAWIE - Wortschatztest</li> <li>– auf anthropometrische Parameter des Kindes soll, aus Gründen der Praktikabilität verzichtet werden</li> <li>– in der Endphase: Nacherhebung der Fragebögen Teil 1 und Teil 2</li> </ul>
18. Lebensmonat (+/-1 Monat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– dritter Untersuchungstermin (Kleinkinder-NOS, Erfassung des häuslichen Umfelds, Fragebogen, anthropometrische Parameter)</li> <li>– HAWIE - Wortschatztest</li> <li>– Fragebogen zur Probandenakquise</li> <li>– Nacherhebung der Fragebögen Teil 1 und Teil 2</li> </ul>

### **2.1.8 Mitteilung der Befunde**

Alle individuellen Untersuchungsergebnisse (Schadstoffkonzentrationen in den untersuchten Matrices, Schilddrüsenhormonstatus, Ergebnisse der neurologischen und neuropsychologischen Tests etc.) sollten den teilnehmenden Probandinnen am Ende der Studie mitgeteilt werden.

Da seitens der Probandinnen jedoch eine rege Anfrage nach Untersuchungsergebnissen bestand, wurden einige Ergebnisse mit Beschluss des Arbeitskreises Epidemiologie vom 29.12.2003 bereits vor Abschluss der Studie mitgeteilt. Im Januar 2004 erhielten die Probandinnen die Schilddrüsenhormonwerte (TSH) sowie die Ergebnisse der CDT-, Blei-, Cadmium und Quecksilberanalysen in schriftlicher Form (siehe Muster der Befundmitteilung im Materialienband). Um einen möglichen Einfluss der mitgeteilten Befunde auf den weiteren Studienverlauf auszuschließen, wurden die Zielgrößen PCDD/F, PCB sowie die neurologischen und psychologischen Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt noch nicht mitgeteilt.

Die abschließende Befundmitteilung mit den Analyseergebnissen von PCDD/F, PCB und den neurologischen und psychologischen Testergebnissen wurde Januar 2005 an die Probandinnen verschickt.

#### ***Umgang mit auffälligen Untersuchungsergebnissen***

Bei den Kindern, deren Werte bei den psychologischen und neurologischen Tests besonders schlecht (unter dem 5. Perzentil) waren, wurde die Befundmitteilung durch einen individuellen ärztlichen oder psychologischen Kommentar ergänzt.

Untersuchungsbefunde der neurologischen und psychologischen Untersuchungen, die bereits zum Untersuchungszeitpunkt eindeutige Auffälligkeiten zeigten, wurden jedoch durch die ärztlichen und psychologischen Untersucher mit den Müttern direkt im Anschluss an die Untersuchung besprochen. Auffällige Laborbefunde wurden zum frühest möglichen Zeitpunkt (nach Analyse der Proben) an die Mütter weitergegeben. Es handelte sich hierbei um zwei Einzelfälle, bei denen eine individuelle schriftliche Information der Mütter erfolgte. In einem Fall wurden auffällige Schilddrüsenhormonwerte bestimmt. Die Mutter, bei der eine Schilddrüsenerkrankung bekannt war, wurde gebeten ihren behandelnden Arzt aufzusuchen. In einem weiteren Fall führte ein erhöhter Quecksilberwert (> HBM I) im mütterlichen Urin zu einer Kontaktaufnahme und Kontrolluntersuchung. Der zweite gemessene Quecksilberwert im Blut war nicht erhöht. Ursächlich für die vorübergehend erhöhte Quecksilberkonzentration wurde eine Amalgamsanierung vermutet.



### **2.1.9 Maßnahmen zur Optimierung der Response**

Die Maßnahmen zur Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen über Medien, Aushänge und direkte Information von Multiplikatoren (wie z. B. Gynäkologen, Hebammen, Entbindungskliniken) wurden bereits in Abschnitt 2.1.6 beschrieben.

Die gynäkologischen Praxen, in denen den Teilnehmerinnen Blut für die Studie abgenommen wurde, erhielten hierfür keinen finanziellen Ausgleich. Dies galt ebenso für die Entbindungskliniken, in denen das Nabelschnurblut entnommen wurde. Um die Bereitschaft zur Unterstützung der Studie zu fördern, wurden die Kliniken und Praxen persönlich betreut. Diese Betreuung umfasste regelmäßige Besuche und eine durchgängige telefonische Erreichbarkeit der Studienkoordinatoren. Außerdem erhielten die Kliniken und Praxen, in denen häufig Blutentnahmen durchgeführt wurden, jährlich ein Sachgeschenk in Form eines Präsentkorbes. Da insbesondere durch die gynäkologischen Praxen viele Studienteilnehmerinnen gewonnen wurden, dienten diese Maßnahmen der Förderung der initialen Response.

Besonderer Wert wurde in dieser Studie auf die Teilnahmerate in der Nachbeobachtungsphase gelegt. Es sollten möglichst alle rekrutierten Mutter-Kind-Paare bis zum Ende der Studie teilnehmen. Ein positiver persönlicher Kontakt der Mütter mit den Untersuchern wurde als wesentliche Voraussetzung für eine gute Response im weiteren Studienverlauf angesehen. Aus diesem Grunde wurden die Untersuchungen in Form von Hausbesuchen durchgeführt, die zeitlich so kalkuliert waren, dass neben der Untersuchung des Kindes auch noch Zeit für die Beantwortung von Fragen und ggf. ein Gespräch über auffällige Untersuchungsbefunde stattfinden konnte. Bei den Terminvereinbarungen für die Untersuchungen 12 und 18 Monate nach der Geburt des Kindes wurde, falls die Mütter mehrfach telefonisch nicht erreicht werden konnten, eine schriftliche Kontaktaufnahme mit der Bitte um Rückruf versucht. In einigen Fällen, in denen die Probandinnen einen Wohnungswechsel nicht mitgeteilt hatten, konnte die neue Telefonnummer über das Telefonbuch gefunden werden.

Zusätzlich erhielten die Mütter bzw. Kinder regelmäßig kleine Sachgeschenke, die im Sinne eines Anreizes die Bereitschaft zur Studienteilnahme positiv unterstützen sollten. Bereits vor der ersten Untersuchung des Kindes wurden dem Päckchen, in dem die Probenahmegefäße zugesandt wurden, Babysöckchen beigelegt. Bei der psychologischen Untersuchung im Alter von 12 Monaten bekamen die Kinder eine kleine Holzfigur zum Aufhängen oder ein altersgemäßes Bilderbuch. Bei der neurologischen Untersuchung im Alter von 18 Monaten wurde als Geschenk ebenfalls ein Bilderbuch übergeben.

### **2.1.10 Geokodierung des Wohnortes zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes**

Dem Auftrag des Landesumweltamtes entsprechend, wurden die Adressen der Probandinnen zum Zeitpunkt der Geburt der Kinder mit Hilfe eines GPS-Gerätes (Garmin etrex venture) geocodiert. Das Gerät verfügt über eine Software mit einer direkten Positionstransformation (Einstellung des Positionsformats: „Deutsches Gitter“ und des Kartendatums: „Potsdam“) in dieses kartographische Bezugssystem.

Im Dezember 2002 wurden durch einen Mitarbeiter der Ruhr-Universität Bochum mit diesem Gerät zunächst die Rechts- Hoch-Werte von 5 Testadressen erfasst. Bei einer Abweichung von < 20 m gegenüber den Daten vom Landesumweltamt lag damit eine sehr gute Übereinstimmung vor. Anfang 2003 wurden alle Adressen der Probandinnen angefahren und die Geocodierung vor Ort durchgeführt. Die Daten wurden dem Landesumweltamt als geodätische Datums nach den Gauss-Krüger-Koordinaten (Rechts- Hoch-Werte bezogen auf das Bessel-Ellipsoid) übermittelt.

## **2.2 Gewinnung der Probematerialien**

### ***Muttermilch***

Die Sammlung der Muttermilch erfolgte in den ersten Wochen nach der Geburt. Alle Mütter, die ihr Kind stillen wollten, bekamen in den ersten Tagen nach der Geburt ein Sammelgefäß und –falls gewünscht– eine einfache Milchpumpe aus Glas (Aurelia medical GmbH) sowie eine ausführliche Anleitung zur Probengewinnung zugeschickt. Die erforderliche Menge von 150 ml Muttermilch sollte innerhalb von 4 - 5 Tagen, möglichst bis zum ersten Untersuchungstermin 14 Tage nach der Geburt, erfolgen. Die Muttermilch sollte durch mehrfaches Abpumpen kleiner Mengen vor und nach dem Stillen des Kindes gesammelt werden. Als Probengefäß stand eine mit Toluol gespülte 250 ml Laborflasche (mit Gewinde GL 45, Schott, Duran, Mainz) zur Verfügung. Die Aufbewahrung sollte während der Sammelperiode im Kühlschrank erfolgen. Bei Sammelzeiträumen von mehr als 5 Tagen wurden die Mütter gebeten, das Probengefäß tiefgekühlt zu lagern. Der Transport der Muttermilchproben von den Müttern zur Zwischenlagerung an die Ruhr-Universität Bochum oder zum Medizinischen Institut für Umwelthygiene erfolgte ohne Unterbrechung der Kühlkette. Alle Proben wurden im weiteren Verlauf bei -20 °C gelagert. Während der Zwischenlagerung erfolgte ein einmaliges Auftauen, um eine Menge von 2 ml für mögliche weitere Analysen zu entnehmen. Der Transport der Proben zum Chemischen Landes- und Staatlichen Veterinäruntersuchungsamt in Münster wurde ebenfalls ohne Unterbrechung der Kühlkette durchgeführt.

### **Schwangerenblut**

Die Sammelgefäße für die PCDD/F und PCB-Bestimmung wurden vor der Bereitstellung gereinigt (ausgedämpft und mit Stickstoff ausgepustet). Außerdem wurden 0,4 ml Heparin vorgelegt, um eine Gerinnung des Vollblutes zu verhindern. Die venöse Blutentnahme bei den schwangeren Probandinnen erfolgte im Rahmen der Hepatitis-Titerkontrolle (32. Schwangerschaftswoche) beim niedergelassenen Gynäkologen. Die Praxen waren mit Blutentnahme-Sets ausgestattet worden, die alle für die Studie erforderlichen Entnahmematerialien enthielten. In Einzelfällen war die Blutentnahme zu diesem Zeitpunkt nicht möglich und wurde in der Entbindungsklinik zum Zeitpunkt der Geburt oder 14 Tage später im Rahmen des ersten Untersuchungstermins nachgeholt. Die Punktionsstelle wurde mit einem halogenfreien Desinfektionsmittel gereinigt und mittels Butterfly (Venofix®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) durchgeführt. Die Blutentnahme erfolgte in festgelegter Reihenfolge:

- mindestens 3 ml Blut für die Metallbestimmung (Blei) in 7,5 ml EDTA-Monovette® (Sarstedt, Nümbrecht).
- mindestens 4,5 ml Blut für die CDT, Schilddrüsenhormon- und Selen-Bestimmung in 4,5 ml S-Monovette® (Sarstedt, Nümbrecht)
- mindestens 50 ml Blut für die PCDD/F-Bestimmung wurden in eine 100 ml Laborflasche (mit Gewinde GL 45, Schott, Duran, Mainz) gefüllt. Die Abnahme erfolgte mit einer 20 ml Einmalspritze (B. Braun Melsungen AG, Melsungen)

Bis zur Abholung wurden die Proben im Kühlschrank aufbewahrt. Alle Proben wurden am gleichen Tag, im Normalfall zur Mittagszeit, von einem Kurierdienst abgeholt und gekühlt zur Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin Dr. Bäuerle, Dr. Schaefer, Dr. Gjavotchanoff in Duisburg transportiert. Dort wurden die Proben im Serum-Röhrchen (S-Monovette®) zentrifugiert und das Serum abpipettiert. Ein Teil des Serums wurde direkt für die CDT-Bestimmung verwendet. Der Rest wurde zusammen mit allen weiteren Proben bei -20 °C tiefgekühlt gelagert und zu einem späteren Zeitpunkt, ohne Unterbrechung der Kühlkette, zur Ruhr-Universität Bochum transportiert. Die Blutentnahmesysteme waren auf mögliche Bleiverunreinigungen untersucht worden. Es konnten keine Bleikontaminationen festgestellt werden.

### **Nabelschnurblut**

Das Nabelschnurblut wurde nach der Abnabelung des Kindes von den Hebammen aus dem Teil der Nabelschnur gewonnen, der mit der Plazenta verbunden ist. Neben der routinemäßig postpartal durchgeführten Nabelschnurblutentnahme zur Bestimmung klinischer Parameter (z. B. des Nabelschnur pH-Wertes) wurden bei den Neugeborenen weitere Proben für die

Studie gewonnen. Das Blutentnahmematerial entsprach dem der Schwangerenblutentnahme (siehe vorangehender Abschnitt). Für die Bestimmung von PCDD/F und PCB wurden jedoch kleinere 50 ml Laborflaschen (mit Gewinde GL 32, Schott, Duran, Mainz) mit 0,1 ml Heparin eingesetzt. In den Entbindungskliniken, die alle über ein eigenes Labor verfügten, wurden die Serum-Röhrchen (S-Monovetten<sup>®</sup>) direkt zentrifugiert, das Serum in ein Eppendorf-Gefäß abpipettiert und anschließend tiefgekühlt bei -20 °C gelagert. Im Unterschied zu den mütterlichen Blutproben erfolgte keine CDT-Bestimmung. Bei den Nabelschnurproben zur Bestimmung von PCDD/F und PCB handelt es sich um Rückstellproben, die im Rahmen dieser Studie zwar gewonnen werden sollten, bisher aber nicht analysiert wurden. Der Transport der Proben zur Ruhr-Universität Bochum erfolgte ohne Unterbrechung der Kühlkette.

### ***Urin der Mutter***

Das Probengefäß für die Urinprobe zur Bestimmung von Cadmium, Quecksilber und Kreatinin wurde den Müttern nach der Geburt in einem Päckchen gemeinsam mit dem Sammelgefäß für die Muttermilch und einem entsprechenden Hinweis zur korrekten Urinabgabe zugesandt. Die Morgenurin-Proben wurden an dem Tag gewonnen, an dem der erste Untersuchungstermin (ca. 14 Tage nach der Geburt) stattfand. Die Probe wurde von dem jeweiligen Untersucher in einer Kühltasche ins Labor transportiert und dort aliquotiert. Es wurden zunächst 10 ml der Urinprobe zur Kreatinin-Bestimmung in ein 15 ml Probenröhrchen (Sarstedt, Nümbrecht) abpipettiert. Für die Bestimmung von Cadmium und Quecksilber wurden anschließend 100 µl 65 % konzentrierte Salpetersäure (HNO<sub>3</sub>, supra pur, Merck, Darmstadt) in ein weiteres Probenröhrchen gefüllt und mit 10 ml Urin aufgefüllt. Die Urinproben wurden bis zur Analyse bei -20 °C gelagert. Alle verwendeten Materialien wurden auf mögliche Cadmiumverunreinigungen untersucht. Es konnten keine Cadmiumkontaminationen festgestellt werden.

## **2.3 Human-Biomonitoring**

Das Human-Biomonitoring ist ein zentrales Instrumentarium der Umweltmedizin. Es dient zur Beurteilung der internen Schadstoffbelastung von Einzelpersonen und Bevölkerungsgruppen. Das Human-Biomonitoring umfasst zum einen das Messen von Schadstoffbelastungen (Belastungsmonitoring: Messung der Konzentration von Schadstoffen bzw. deren Stoffwechselprodukten in Blut bzw. Urin), zum anderen das biologische Monitoring von Schadstoffwirkungen (Biologisches Effektmonitoring). Grundsätzliche und praktische Fragen des Human-Biomonitoring werden u. a. von der gleichnamigen Kommission des Umweltbundesamtes (Stand Mai 2005: [www.umweltbundesamt.de/uba-info-daten/daten/monitor/index.htm](http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-daten/daten/monitor/index.htm)) bear-

beitet. Eine zusammenfassende Darlegung relevanter Aspekte des Human-Biomonitoring geben Ewers und Wilhelm (Ewers & Wilhelm, 2001). Die beim Human-Biomonitoring gemessenen Konzentrationen spiegeln die Gesamtsumme der Einträge von Schadstoffen in den Organismus über verschiedene Pfade wie oral über die Nahrung und das Trinkwasser, inhalativ über die Atemluft sowie dermal über Kontakt mit der Haut wider. Zur Interpretation der Messergebnisse dienen Referenzwerte und HBM-Werte, die von der Kommission Human-Biomonitoring klar definiert sind. Referenzwerte sind gemäß dieser Definition als Maß der Hintergrundbelastung bei einer Bevölkerungsgruppe mit oder ohne erkennbare spezifische Belastung (Referenzpopulation) zu betrachten. HBM-Werte sind die toxikologisch abgeleiteten Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte, die eine Aussage zu den gesundheitlichen Risiken ermöglichen. Bei diesen Werten unterscheidet man zwischen HBM-I- und HBM-II-Werten (siehe

Abbildung 2.1). Liegen erhobene Messwerte unterhalb des HBM-I-Wertes ist nach aktuellem Kenntnisstand nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung durch den jeweils untersuchten Schadstoff zu rechnen. Wird der HBM-II-Wert überschritten, kann eine relevante gesundheitliche Beeinträchtigung nicht ausgeschlossen werden. Daher ist dieser Wert als Interventionswert anzusehen. Zwischen HBM-I- und HBM-II-Wert liegt ein so genannter Prüf- oder Kontrollbereich, für den keine verlässlichen Daten bzgl. einer Gefährdung/Unbedenklichkeit für die Gesundheit vorliegen.

In der vorliegenden Studie wurden im Rahmen des Belastungsmonitoring die Schwermetalle Blei, Cadmium und Quecksilber in Blut bzw. Urin gemessen.

<u>Gesundheitliche Beeinträchtigung</u>	<u>Handlungsbedarf</u>
möglich	<ul style="list-style-type: none"> <li>- umweltmedizinische Betreuung</li> <li>- akuter Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung</li> </ul>
<b>HBM-II</b> .....	
(Interventionswerte)	
nicht ausreichend sicher ausgeschlossen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontrolle der Werte (Analytik, zeitlicher Verlauf)</li> <li>- Suche nach spezifischen Belastungsquellen</li> <li>- ggf. Verminderung der Belastung unter vertretbarem Aufwand</li> </ul>
<b>HBM-I</b> .....	
(Prüfwert)	
nach derzeitiger Bewertung unbedenklich	- kein Handlungsbedarf aus toxikologischer Sicht

**Abbildung 2.1:** Schema der Human-Biomonitoring (HBM-)Werte (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 1996a)

## 2.4 Chemische Analytik

**Tabelle 2.3** zeigt in einer Übersicht, welche Proben in welcher Abteilung/Institution analysiert wurden.

**Tabelle 2.3:** An der Probenanalyse beteiligte Abteilungen/Institutionen

Proben	Die Analysen durchführende Abteilungen			
	Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umwelmedizin	Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil, Institut für Klinische Chemie	Laborgemeinschaft, Drs. med. Bäuerle, Schaefer & Partner, Duisburg	Chemisches Landes- und Staatliches Veterinäruntersuchungsamt
PCDD/F und PCB in der Muttermilch				X
PCDD/F und PCB im Schwangerenblut	X			
Selen im Nabelschnurblut	X			
Selen im Schwangerenblut	X			
Blei im Nabelschnurblut	X			
Blei im Schwangerenblut	X			
Quecksilber im Urin der Mutter	X			
Cadmium im Urin der Mutter	X			
Kreatinin im Urin der Mutter		X		
Schilddrüsenparameter im Nabelschnurblut		X		
Schilddrüsenparameter im Schwangerenblut		X		
CDT im Schwangerenblut			X	

### 2.4.1 Polychlorierte Dibenz-p-dioxine und Dibenzofurane und polychlorierte Biphenyle im Blut

50 ml homogenisiertes Vollblut wird mit 50 ml bidestilliertem Wasser verdünnt und 30 min durchmischt. Zum Aufschluss der Blutmatrix sowie zur Extraktion der PCDD/F und PCB werden gefolgt von jeweils einminütigem manuellem Schütteln nacheinander 50 ml gesättigte wässrige Ammoniumsulfatlösung und 50 ml absolutes Ethanol hinzugegeben. Anschließend wird zweimal mit jeweils 100 ml n-Hexan extrahiert. Die vereinigten n-Hexan-Phasen werden

mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und bei 40° C unter Vakuum bis zur Gewichtskonstanz eingeengt. Der Rückstand, welcher den Fettanteil der Blutprobe repräsentiert, wird gewogen und wieder in n-Hexan aufgenommen. Der Extrakt wird in zwei Aliquote aufgeteilt, die zur Bestimmung der PCDD/F und der coplanaren PCB (Aliquot A, 90 %) bzw. der übrigen PCB-Kongenere (Aliquot B, 10 %) dienen.

Aliquot A wird mit 100 µl einer Internen Standardlösung versetzt, die 17 <sup>13</sup>C<sub>12</sub>-markierte PCDD/F-Kongenere (mit 2,3,7,8-Chlorsubstitution) sowie 4 <sup>13</sup>C<sub>12</sub>-markierte PCB-Kongenere (77, 81, 126 und 169) in den Konzentrationen 0,25 bzw. 0,50 pg/µl enthält. Die Aufreinigung (Clean-Up) erfolgt mittels säulenchromatographischer Standardmethoden unter Einbeziehung von modifizierten Kieselgelen, Aluminiumoxid und Aktivkohle. Nach Zugabe von 2 µl Dodekan zum aufgereinigten Extrakt wird dieser unter einem Stickstoffstrom bis zur Trockene abgeblasen und mit 10 µl Toluol, das 25 pg <sup>13</sup>C<sub>12</sub>-1,2,3,4-TetraCDD enthält, aufgefüllt.

Aliquot B wird mit 100 µl einer Internen Standardlösung versetzt, die 18 <sup>13</sup>C<sub>12</sub>-markierte PCB-Kongenere (28, 52, 77, 81, 101, 105, 114, 118, 123, 126, 138, 153, 156, 157, 167, 169, 180 und 189) in den Konzentrationen 5,0, 10,0, 12,5 bzw. 25 pg/µl enthält<sup>1</sup>. Die Aufreinigung dieses Teilextrakts erfolgt säulenchromatographisch an Florisil. Zum aufgereinigten Extrakt werden 0,50 ng <sup>13</sup>C<sub>12</sub>-markiertes PCB 47 und 20 µl Dodekan gegeben und die Lösung dann unter einem Stickstoffstrom bis auf ein Endvolumen von 20 µl eingeengt.

Beide Teilextrakte werden einzeln mittels HRGC/HRMS analysiert. Das Messsystem besteht aus einem hochauflösenden Massenspektrometer des Typs VG AutoSpec und einem Hewlett Packard 5890 Series II Gaschromatographen, welcher mit einem Gerstel KAS 2 Kaltaufgabesystem versehen ist.

Die Blutuntersuchungen werden in Serien von je 4 oder 5 Proben und einer Blindprobe durchgeführt. Die Standardabweichung der Methode ist kleiner als 10 % für die meisten Kongenere und beträgt bis zu 25 % bei Kongeneren, die nur im Bereich nahe der Nachweisgrenze des Verfahrens bestimmt werden können. Die Wiederfindungsrate liegt üblicherweise im Bereich von 70 bis 95 % und die Nachweisgrenzen für PCDD/F betragen < 1 pg/g Blutfett. In regelmäßigen Abständen wurden zur internen Qualitätskontrolle Humanmischblutproben untersucht. Das Labor hat im Rahmen der externen Qualitätssicherung erfolgreich an mehre-

---

<sup>1</sup> Zur Bestimmung von Organochlorpestiziden wurden außerdem <sup>13</sup>C-markierte Standards von Chlorbenzolen, α-, β- und γ-Hexachlorcyclohexan sowie 4, 4'-Dichlordiphenyldichlorethen und 4, 4'-Dichlordiphenyltrichlorethan zugesetzt. Die Bestimmung der Organochlorpestizide war nicht Gegenstand des Forschungsvorhabens.



ren nationalen und internationalen Laborvergleichs-untersuchungen bzw. Ringversuchen teilgenommen.

### **Gaschromatographie/Massenspektrometrie**

Die Auftrennung und Bestimmung der PCDD/F bzw. PCB erfolgt mittels Kapillargaschromatographie und hochauflösender Massenspektrometrie (HRGC/HRMS-Kopplung) unter folgenden Bedingungen (siehe **Tabelle 2.4** und **Tabelle 2.5**).

**Tabelle 2.4:** Gaschromatographische Parameter zur Bestimmung von PCDD/F und PCB

Gerät:	Hewlett-Packard (HP) 5890 Series II	
Injektorsystem:	Gerstel Kaltaufgabesystem KAS	
	<u>PCDD/F und copl. PCB</u> mit Lösungsmittel- ausblendung	<u>PCB</u> ohne Lösungsmittel- ausblendung
Trärgas:	Helium	
GC-Säule:	J & W Scientific, DB 5, 60 m x 0,25 mm, 0,1 µm Schichtdicke	
Injektionsvolumen:	<u>PCDD/F und copl. PCB</u> 4 µl	<u>PCB</u> 1 µl
Temperaturprogramm des GC:	<u>PCDD/F und copl. PCB</u> 180 °C: 3 min, 5 °C/min bis 220 °C, 220 °C: 16 min, 5 °C/min bis 235 °C, 235 °C: 7 min, 5 °C/min bis 280 °C, 280 °C: 15 min  Gesamtzeit: 61 Minuten	<u>PCB</u> 170 °C: 11 min, 3,5 °C/min bis 240 °C, 240 °C: 0 min, 20 °C/min bis 280 °C, 280 °C: 13 min,  Gesamtzeit: 46 Minuten

Anmerkung: Die genannten Parameter stellen die Standardeinstellungen dar. Im Einzelfall wird mit den optimierten Einstellungen gearbeitet.

**Tabelle 2.5:** Massenspektrometrische Parameter zur Bestimmung von PCDD/F

Gerät:	VG Analytical AutoSpec
Temperatur der Transferline:	280 °C
Ionisation:	Elektronenstoß, positiv (EI+)
Ionisierungsenergie:	40 eV
Auflösung:	8.000 - 10.000 (10 %)
Referenzsubstanz:	Perfluorkerosen (PFK)
Messmethode:	SIR Modus; Registrierung von je 2 Massenfragmenten sowohl für die <sup>13</sup> C <sub>12</sub> -Standardverbindungen als auch für die nativen PCDD/F, Lockmasse und Lock-Mass-Check, Setzen von Zeitfenstern

Anmerkung: Die genannten Parameter stellen die Standardeinstellungen dar. Im Einzelfall wird mit den optimierten Einstellungen gearbeitet.

### **Quantifizierung**

Die Identifizierung der nativen PCDD/F und PCB erfolgt über die Retentionszeiten der der Probe zugesetzten <sup>13</sup>C<sub>12</sub>-markierten PCDD/F und PCB in Kombination mit den berechneten relativen Intensitäten der charakteristischen Massenfragmente (Chlorcluster). Eine maximale Abweichung der Soll-Retentionszeit von  $\pm 5$  s und der Isotopenverhältnisse von  $< \pm 15$  % (im Bereich der Nachweisgrenze von  $< \pm 25$  %) vom Sollwert wird toleriert. Für die Nachweisgrenze gilt ein Signal : Rausch-Verhältnis von  $\geq 3 : 1$  für jede Massenspur. Die geringen Signale der Blindproben werden von den Messsignalen der entsprechenden Analysenproben abgezogen.

Die Quantifizierung der PCDD/F erfolgt über die Signalintensität der beiden jeweils addierten Massenspuren der nativen und der <sup>13</sup>C<sub>12</sub>-markierten PCDD/F und PCB. Die Konzentrationen werden über die eingesetzte Menge des Internen Standards unter Berücksichtigung der Wiederfindungsrate und eines Responsefaktors berechnet. Die Nachweisgrenze wird aus der dreifachen Standardabweichung des Rauschens bestimmt. Die absolute Nachweisgrenze des hochauflösenden Massenspektrometers liegt im Routinebetrieb für 2,3,7,8-TetraCDD bei etwa 30 fg. Die Nachweisgrenzen in den einzelnen Proben sind abhängig von der eingesetzten Probenmenge, der Wiederfindungsrate und der Empfindlichkeit des HRGC/HRMS-Systems. Sie werden kongenerenspezifisch individuell für jede Probe berechnet. Die Bestimmungsgrenze für die einzelnen Kongenere liegt im Bereich von unter 1 pg pro g Blutfett.

Quantifiziert werden alle Kongenere mit 2,3,7,8-Chlorsubstitutionsmuster und PCB und die Summenkonzentrationen der Homologengruppen. Aus diesen Daten werden die Summen

der PCDF, der PCDD, der PCDD/F, der PCB und die Toxizitätsäquivalente nach dem Modell des BGA/UBA, dem internationalen Modell und dem Modell der WHO (vgl. 2.5.1) berechnet. Die Konzentrationsberechnungen, die Berechnungen der Toxizitätsäquivalente, der Wiederfindungsraten sowie der Nachweisgrenzen erfolgen durch ein rechnergestütztes Auswerteprogramm. Nicht nachweisbare oder aufgrund von Blindwerten nicht bestimmbare Einzelverbindungen werden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Bei der Berechnung der Toxizitätsäquivalente werden nicht nachweisbare Kongenere mit dem halben Wert der Nachweisgrenze berücksichtigt.

## **2.4.2 Polychlorierte Dibenzo-p-dioxine und Dibenzofurane und polychlorierte Biphenyle in der Muttermilch**

### ***Chemikalien***

Folgende Chemikalien werden für die Bestimmung der PCDD/F und PCB verwendet: Diethylether, Cyclohexan, Essigsäureethylester, n-Hexan, Ethanol (destilliert), Di-Kaliumoxalatlösung 35 %ig (g/v) in destilliertem Wasser, n-Pentan, Natriumsulfatlösung 2 %ig (g/v) in destilliertem Wasser, Toluol, Cyclohexan-Essigester 1 + 1 (v/v), Dichlormethan, Methanol, Dichlormethan/Methanol/Toluol 75 + 20 + 5 (v/v/v), Cyclohexan/Dichlormethan 1 + 1 (v/v), silanisierte Glaswolle, Natriumsulfat bei 600°C 6 Stunden geglüht, Florisil 100/200 mesh.

Das Florisil wird bei 600°C sechs Stunden geglüht. Nach dem Abkühlen werden 97 g Florisil mit 3 ml destilliertem Wasser deaktiviert und mindestens 24 Stunden unter gelegentlichem Schütteln stehengelassen; wöchentlich frisch ansetzen.

Weitere Materialien: Celite Type 545, 20 – 45 µ (Serva), Carbopack C 80/100 mesh (Supelco), Schwefelsäure 98% (z. B. Merck), Kieselgel 60 reinst 70 - 230 mesh (Merck).

500 g Kieselgel 60 werden in einem 1 l Schütteltrichter nacheinander mit je 1 l Methanol und Dichlormethan gewaschen. Nach der Entfernung verbliebener Lösungsmittelreste erfolgt eine Trocknung für 24 Stunden bei 130°C. Das so erhaltene gereinigte Kieselgel kann für die Herstellung von Kieselgel/Schwefelsäure verwendet werden. Für Kieselgel/Schwefelsäure 44% (g/g) werden 200 g Kieselgel 60 mit 85 ml Schwefelsäure versetzt und kräftig geschüttelt, bis keine Klumpen mehr sichtbar sind. Für Kieselgel/Schwefelsäure 22% (g/g) werden 200 g Kieselgel 60 mit 31 ml Schwefelsäure versetzt und kräftig geschüttelt, bis keine Klumpen mehr sichtbar sind.

### **Kalibrierlösungen**

Es werden 7 Kalibrierlösungen in Toluol erstellt, die mit Ausnahme von Octachlordibenzo-p-dioxin (OCDD) die übrigen 2,3,7,8-chlorsubstituierten PCDD/F-Kongenere als native Verbindungen jeweils in den Konzentrationen 0,05, 0,10, 0,20, 0,50, 1,0, 2,0 und 5,0 pg/µl enthalten und die entsprechenden <sup>13</sup>C<sub>12</sub>-markierten Verbindungen jeweils in der Konzentration 2,5 pg/µl. Die Konzentration von OCDD in den Kalibrierlösungen liegt jeweils um den Faktor 5 höher.

### **Interne Standardlösung**

Von den 17 <sup>13</sup>C<sub>12</sub>-markierten PCDD/F-Kongeneren wird eine Standardlösung in einer Konzentration von jeweils 25 pg/ml in Cyclohexan / Essigester 1+1 (v/v) hergestellt.

### **Standardlösung zur Bestimmung der Recovery**

Vom <sup>13</sup>C<sub>12</sub>-1.2.3.4.-TeCDD wird eine Standardlösung in Toluol mit einem Gehalt von 25 pg/ml hergestellt.

### **Durchführung**

#### **Extraktion der Frauenmilch**

200 ml Milch werden in einem Scheidetrichter unter Umschütteln nacheinander mit 4 ml Di-Kaliumoxalatlösung, 200 ml Ethanol, 100 ml Diethylether und 140 ml n-Pentan versetzt und je eine Minute geschüttelt. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase abgetrennt und mit weiteren 100 ml n-Pentan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 200 ml 2 %iger Natriumsulfatlösung gewaschen und über geglühtem Natriumsulfat mindestens 30 Minuten getrocknet. Das Natriumsulfat wird nun abfiltriert und mit n-Pentan nachgewaschen. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer unter Vakuum bei 40°C Wasserbadtemperatur weitgehend abdestilliert. Den Rückstand überführt man unter Nachspülen mit n-Pentan quantitativ in einen 50 ml-Rundkolben. Die Lösung wird mit Hilfe eines schwachen Stickstoffatoms bis zur vollständigen Entfernung des Lösungsmittels eingengt und der Fettrückstand ausgewogen.

#### **Reinigung an einer Kieselgel/Schwefelsäure-Säule**

Die Abtrennung des Fettes erfolgt durch Säulenchromatographie über eine mit Schwefelsäure imprägnierte Kieselgel-Säule. Dafür gibt man in eine Chromatographiesäule, die mit einem Pfropfen aus silanisierter Glaswolle verschlossen ist, nacheinander 5 g Natriumsulfat, 5 g Kieselgel, 20 g Kieselgel/Schwefelsäure 22%, 25 g Kieselgel/Schwefelsäure 44% und 5 g

Natriumsulfat. Für die säulenchromatographische Reinigung werden ca. 2,5 g Fett genau in einen 50 ml Rundkolben eingewogen, mit 1 ml der  $^{13}\text{C}_{12}$  - markierten Standardlösung versetzt und in 10 ml n-Hexan gelöst. Unmittelbar vor der Aufgabe dieses Proben-Extraktes wird die vorbereitete Säule mit 150 ml n-Hexan gespült. Sobald das n-Hexan bis zur Oberfläche der Säule eingesickert ist, wird der in n-Hexan gelöste Probenextrakt aufgegeben. Der Rundkolben wird anschließend insgesamt dreimal mit jeweils 15 ml n-Hexan nachgespült und die Spüllösung ebenfalls auf die Säule gegeben. Das dabei anfallende Eluat wird in einem 250 ml Rundkolben aufgefangen. Die Elution der restlichen Analyten erfolgt anschließend mit 150 ml n-Hexan. Das Eluat wird am Rotationsverdampfer bei 40°C Wasserbadtemperatur vorsichtig bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in genau 0,5 ml Toluol gelöst.

### ***Säulenchromatographische Reinigung an Florisil***

In eine Chromatographiesäule, die mit einem Pfropfen aus silanisierter Glaswolle versehen und zu ca. 7/8 mit n-Hexan gefüllt ist, lässt man langsam 6 g Florisil einrieseln. Nach 10 Minuten Wartezeit gibt man auf die Florisilpackung eine dünne Schicht Natriumsulfat und lässt das überstehende n-Hexan einsickern. Dabei ist darauf zu achten, dass die Säule nicht trockenläuft. Der in genau 0,5 ml Toluol gelöste Rückstand wird nun mittels einer Pasteurpipette auf die Säule aufgegeben. Man lässt den Extrakt einziehen und eluiert bei einer Tropfgeschwindigkeit von 1 Tropfen/sec. mit insgesamt 80 ml n-Hexan, wobei der Kolben mit den ersten 20 ml Hexan gewaschen wird. Dieses Eluat, das hauptsächlich Organochlorpestizide, polychlorierte Biphenyle und polychlorierte Naphthaline enthält, wird aufgehoben, sofern eine Analyse auf diese Wirkstoffgruppen durchgeführt werden soll. Die Elution der polychlorierten Dibenzodioxine und Dibenzofurane erfolgt mit 120 ml Toluol. Das in einem 250 ml Rundkolben aufgefangene Eluat engt man zunächst am Rotationsverdampfer auf ca. 1 ml und schließlich im Stickstoffstrom bis zur vollständigen Entfernung des Lösungsmittels ein.

### ***Säulenchromatographische Reinigung an Aktivkohle***

Für die Füllung von 4 Säulen werden 0,18 g Carbo-pack C und 0,82 g Celite 545 solange intensiv vermischt, bis das Gemisch eine einheitliche Farbe angenommen hat. In eine mit einem Pfropfen silanisierter Glaswolle versehene Chromatographiesäule gibt man 0,25 g der Carbo-pack C/Celite 545-Mischung und als Abschluss wieder einen Pfropfen silanisierter Glaswolle. Die Säule wird vor jeder Analyse nacheinander mit 15 ml Toluol, 5 ml Dichlormethan/ Methanol/Toluol (75+20+5), 5 ml Cyclohexan/ Dichlormethan (1+1) und 10 ml n-Hexan gespült.

### **Säulenchromatographische Fraktionierung**

Der in genau 1 ml n-Hexan aufgenommene Extrakt wird auf die vorgespülte Säule aufgegeben. Nach dem Einziehen der Lösung wäscht man die Säule mit 2 ml n-Hexan und 1 ml Dichlormethan/Methanol/Toluol (75+20+5). Dieses Eluat wird für die weitere Analyse nicht mehr verwendet und kann verworfen werden.

Die Elution der polychlorierten Dibenzodioxine und Dibenzofurane erfolgt mit 30 ml Toluol in einen 50 ml Rundkolben. Nach Zugabe von 1 ml der Standardlösung zur Bestimmung der Recovery wird das Eluat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird unter Nachspülen mit Dichlormethan in ein Konzentrierröhrchen überführt. Das Lösungsmittel wird mit Hilfe eines schwachen Stickstoffstromes bei 40°C vollständig abgeblasen. Der Rückstand wird schließlich in 12 µl Toluol gelöst und mittels einer Pasteurpipette in ein 100 µl GC-Gläschen mit konischem Glaseinsatz überführt.

### **GC - Bedingungen**

Bei Austausch der Kapillarsäule muss das Ofentemperaturprogramm erneut optimiert werden, wobei auf eine gute Trennung zwischen den beiden  $^{13}\text{C}_{12}$  - markierten Isomeren 1.2.3.4-T<sub>4</sub>CDD und 2.3.7.8-T<sub>4</sub>CDD sowie der drei bzw. vier nativen Hexachlordibenzodioxine und -dibenzofurane zu achten ist. Folgende Bedingungen haben sich bewährt:

Gerät:	Agilent 6890 Gaschromatograph mit split/splitless-Injektor
Kapillarsäule:	Quarzkapillare DB-5 MS (J & W) 30 m lang 0,25 mm Innendurchmesser; 0,25 µm Schichtdicke
Injector:	280°C
Ofentemperatur:	80°C (3 min) - 170°C (30°C/min) - 275°C (3°C/min)
Transferline:	280°C
Trägergas:	Helium
Vordruck:	1,0 bar
Einspritzmenge:	1,0 µl splitless
Purge off time:	3,0 min
Septum Temp.:	150°C

### **MS - Bedingungen**

Vor Beginn jeder Analysenserie ist das Massenspektrometer mit Perfluorkerosin (PFK) zu kalibrieren. Darüber hinaus erfolgt die Optimierung der Elektronenenergie mit Hilfe von Xylol. Folgende Bedingungen haben sich bewährt:

Gerät:	Micromass AutoSpec-Ultima
Emissioncurrent:	900 mA
Trap Current:	600 $\mu$ A
Electron energy:	29 eV
Auflösung:	10000
Kalibriersubstanz:	Perfluorkerosin (PFK)
Multipliiert:	380 Volt
Source Temp.:	280°C
Interface Temp.:	280°C

### **Auswertung**

Die quantitative Auswertung für die PCDD/F-Isomere verläuft über die übliche Peakflächenmethode unter Verwendung des jeweils entsprechenden  $^{13}\text{C}_{12}$ -markierten PCDD/F-Standards gleichen Chlorierungsgrads.

### **Analytische Qualitätssicherung und Herstellung von Qualitätskontrollproben**

Zur Überprüfung der Analytik werden periodisch, insbesondere bei Verwendung neuer Chemikalien-Chargen Lösungsmittelblindwerte sowie Qualitätskontrollproben mitanalysiert. Die Chromatogramme der Lösungsmittelblindwerte werden zusammen mit den daraus berechneten Ergebnissen in einem Ordner aufbewahrt. Die bei den Blindwertanalysen bestimmten Gehalte für die Analyten sollten so niedrig wie möglich liegen, dürfen aber nicht 20% des mittleren Wertes für das entsprechende Kongener im Frauenmilch-AQS-Pool überschreiten.

Die Analysenergebnisse der AQS-Pools werden in eine Datenbank eingetragen. Die Gehalte für die einzelnen Kongenere sowie die TEq-Werte sollten im Bereich von  $x_{\text{Mit}} \pm 2 \sigma$  liegen. Liegen die ermittelten Gehalte im Bereich  $x_{\text{Mit}} \pm 3 \sigma$ , wird das Analysenverfahren überprüft. Bei Ergebnissen außerhalb des Bereiches von  $x_{\text{Mit}} \pm 3 \sigma$  sind die Analysenergebnisse für die zur gleichen Zeit analysierten Proben zu verwerfen. Analysen von Proben dürfen erst dann wieder durchgeführt werden, wenn die Ursache für die Abweichungen erkannt und abgestellt wurde.

### **2.4.3 Schilddrüsenparameter im Nabelschnur- und Schwangerenserum**

Die Analyse der Schilddrüsenparameter erfolgt durch das Institut für klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil

(Leiter: Prof. Krieg). Die Schilddrüsenparameter T3, T4, FT3, FT4 und TSH wurden mit dem ADVIA®1650 Centaur System von Bayer Diagnostics gemessen. Bei diesem klinisch-chemischen Analysesystem handelt es sich um ein vollautomatisches Immunoassay-Analysegerät mit optimiertem Durchsatz. Alle Assays arbeiten mit der direkten Chemilumineszenz-Technologie. Die Chemilumineszenz ist eine chemische Reaktion, bei der Energie in Form von Licht freigesetzt wird. In Kombination mit der Immunoassay-Technologie ist die durch die Reaktion erzeugte Lichtmenge Indikator für den Analyt-Gehalt in den jeweiligen Proben. Für die Analyse der Schilddrüsenparameter wurden insgesamt 300 µl Nabelschnur- bzw. Schwangeren-Serum eingesetzt. Die Lagerung der Proben bis zum Analysezeitpunkt erfolgt bei -80 °C. Alle Proben wurden zeitgleich nach Abschluss aller Blutentnahmen am selben Tag gemessen.

Das Labor nimmt regelmäßig an Ringversuchen für die Bestimmung von Schilddrüsenparametern teil. Die entsprechenden Zertifikate sind im Materialienband einzusehen.

### **Bestimmung von TSH im Serum**

Der ADIVA® 1650 Centaur TSH 3- Assay ist ein nach der Sandwichmethode an zwei Stellen ansetzender Immunoassay mit direkter Chemilumineszenz-Technologie, bei dem jeweils konstante Mengen zweier Antikörper eingesetzt werden. Der erste Antikörper befindet sich im Lite-Reagenz und ist ein monoklonaler Maus-Anti-TSH-Antikörper, markiert mit Acridiniummester. Der zweite Antikörper befindet sich in der Solid Phase und ist ein polyklonaler Schaf-Anti-TSH-Antikörper, der kovalent an paramagnetische Partikel gebunden ist.

Das System führt automatisch die folgenden Schritte durch:

- dispensiert 200 µl Serum in eine Küvette
- dispensiert 100 µl Lite-Reagenz (monoklonaler Maus-Anti-TSH-Antikörper) und inkubiert 2,5 Minuten bei 37 °C
- dispensiert 225 µl Solid Phase (polyklonaler Schaf-Anti-TSH-Antikörper) und inkubiert 5,0 Minuten lang bei 37 °C
- trennt, aspiriert und reinigt die Küvetten mit deionisiertem Wasser
- dispensiert jeweils 300 µl Reagenz A (Säure) und Reagenz B (Base), um die chemilumineszenz-Reaktion auszulösen

Zwischen der Menge an TSH in der Probe und dem vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht ein proportionales Verhältnis.

Der Messbereich liegt bei 0,004 – 150 µIU/ml (mIU/l).



### **Bestimmung von T3, T4, FT3, FT4 im Serum**

Die Bestimmung der Schilddrüsenhormone T3, T4, FT3, FT4 erfolgte wie die TSH Bestimmung mit den entsprechenden ADIVA® 1650 Centaur Tests für T3, T4, FT3, FT4. Für die Bestimmung dieser Parameter wird ein kompetitiver Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie eingesetzt. Die einzelnen Tests unterscheiden sich in der Auswahl der Antikörper, den eingesetzten Mengen von Reagenzien und Proben sowie den Inkubationszeiten.

### **Bestimmung von T3 im Serum**

T3 in der Serumprobe konkurriert mit einem T3-Analog, das kovalent an paramagnetische Partikel in der Solid Phase gebunden ist, um eine begrenzte Menge von Acridiniumester-markierten monoklonalen Maus-Anti-T3-Antikörper im Lite-Reagenz.

Das System führt automatisch die folgenden Schritte durch:

- dispensiert 50 µl Serum und 50 µl T3/T4/VB Zusatzreagenz in eine Küvette
- dispensiert 100 µl Lite-Reagenz (monoklonaler Maus-Anti-T3-Antikörper) und 300 µl Solidphase (T3-Analog) und 7,5 Minuten bei 37 °C
- trennt, aspiriert und reinigt die Küvetten mit deionisiertem Wasser
- dispensiert jeweils 300 µl Reagenz A (Säure) und Reagenz B (Base), um die chemilumineszenz-Reaktion auszulösen

Zwischen der Menge an T3 in der Probe und dem vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht ein umgekehrt-proportionales Verhältnis. Der Messbereich befindet sich bei 0,2 – 20 pg/ml (0,3 – 30,8 pmol/l).

### **Bestimmung von T4 im Serum**

T4 in der Probe konkurriert mit T4, das kovalent an paramagnetische Partikel in der Solid Phase gebunden ist, um eine begrenzte Menge von Acridiniumester markierten monoklonalem Maus-Anti-T4-Antikörper in dem Lite-Reagenz.

Das System führt automatisch die folgenden Schritte durch:

- dispensiert 25 µl Serum in eine Küvette
- dispensiert 100 µl Lite-Reagenz (monoklonaler Maus-Anti-T4-Antikörper) und 250 µl Solid Phase (Acridiniumester markiertes T4) und inkubiert 7,5 Minuten lang bei 37 °C
- trennt, aspiriert und reinigt die Küvetten mit deionisiertem Wasser

- dispensiert jeweils 300 µl Reagenz A (Säure) und Reagenz B (Base), um die chemilumineszenz-Reaktion auszulösen

Zwischen der Menge an T4 in der Probe und den vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht ein umgekehrt-proportionales Verhältnis.

Der Messbereich liegt bei 0,3 – 30 µg/dl (3,9 – 387 nmol/l).

### **Bestimmung von FT 3 im Serum**

FT3 in der Probe konkurriert mit einem T3-Analog, das kovalent an paramagnetische Partikel in der Solid Phase gebunden ist, um eine begrenzte Menge von mit Acridiniumester markierten monoklonalem Maus-Anti-T3-Antikörper in dem Lite-Reagenz.

Das System führt automatisch die folgenden Schritte durch:

- dispensiert 50 µl Serum in eine Küvette
- dispensiert 100 µl Lite-Reagenz (monoklonaler Maus-Anti-T3-Antikörper) und inkubiert 5,0 Minuten bei 37 °C
- dispensiert 450 µl Solid Phase (T3-Analog) und inkubiert 2,5 Minuten bei 37 °C
- trennt, aspiriert und reinigt die Küvetten mit deionisiertem Wasser
- dispensiert jeweils 300 µl Reagenz A (Säure) und Reagenz B (Base), um die chemilumineszenz-Reaktion auszulösen

Zwischen der Menge an freiem T3 in der Probe und den vom System erfassten relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht ein umgekehrt-proportionales Verhältnis.

Der Messbereich liegt bei 0,2 – 20 pg/ml (0,3 – 30,8 pmol/l).

### **Bestimmung von FT4 im Serum**

FT4 in der Probe konkurriert mit dem mit Acridiniumester markierten T4 im Lite-Reagenz um eine begrenzte Menge von polyklonalem Kaninchen-Anti-T4-Antikörper, der kovalent an paramagnetische Partikel in der Solid Phase gebunden ist.

Das System führt automatisch die folgenden Schritte durch:

- dispensiert 25 µl Serum in eine Küvette
- dispensiert 100 µl Lite-Reagenz (monoklonaler Kaninchen-Anti-T4-Antikörper) und 450 µl Solid Phase (Acridiniumester markiertes T4) und inkubiert 7,5 Minuten bei 37 °C
- trennt, aspiriert und reinigt die Küvetten mit deionisiertem Wasser
- dispensiert jeweils 300 µl Reagenz A (Säure) und Reagenz B (Base), um die chemilumineszenz-Reaktion auszulösen.

Zwischen der Menge an FT4 in der zu untersuchenden Probe und den vom System gemessenen Relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht ein umgekehrt-proportionales Verhältnis.

Der Messbereich liegt bei 0,1 – 12,0 pg/dl (1,3 – 155 pmol/l).

#### **2.4.4 Cadmium im Urin der Mutter**

500 µl Urin werden zu 500 µl 2 %iger Salpetersäure in ein 1,5 ml Reaktionsgefäß pipettiert und 30 s mittels eines Vibrationsmischers intensiv durchmischt.

Die Messung erfolgt mittels Graphitofen-Atomabsorptionsspektrometrie mit Zeeman-Effekt-Untergrundkorrektur {Geräteparameter: Perkin Elmer SIMAA 6000, Cd-Hohlkathodenlampe, 228,8 nm, 5 mA Lampenstrom, 20 µl Probevolumen, 10 µl Matrixmodifier: 0,15 % Pd und 0,1 % Magnesiumnitrat in 0,65 % Salpetersäure, Temperaturprogramm: 1 s, 110 °C (15 s), 10 s, 130 °C (40 s), 10 s, 700 °C (15 s), 0 s, 1.800 °C (6 s), 1 s, 2.450 °C (3 s, Messung: 5 s)}. Die Kalibrierung erfolgt nach Standardlösung im Bereich von 1,25-5,00 µg/l. Die Bestimmungsgrenze liegt unter 0,1 µg/l. Innerhalb der Messreihen wird zur internen Qualitätskontrolle Standardreferenzmaterial untersucht. Das Labor nimmt regelmäßig mit dem Parameter Cadmium im Urin an den Ringversuchen der DGAUM (DGAUM, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin) teil (Kopie des Zertifikates siehe Materialienband).

#### **2.4.5 Selen im Nabelschnur- und Schwangerenserum**

200 µl Serum werden zu 400 µl 0,1 %iger Triton X-Lösung in 0,5 %iger Salpetersäure in ein 1,5 ml Reaktionsgefäß pipettiert und 30 s mit einem Vibrationsmischer intensiv durchmischt.

Die Messung erfolgt mittels Graphitofen-Atomabsorptionsspektrometrie mit Zeeman-Effekt-Untergrundkorrektur {Geräteparameter: Perkin Elmer SIMAA 6000, Se-EDL-Lampe (EDL, elektrodenlose-Entladungslampe), 196,0 nm, 280 mA Lampenstrom, 20 µl Probenvolumen, 10 µl Matrixmodifier: 0,1 % Pd, 0,025 % Magnesiumnitrat und 0,001 % Rhodium in bidest. Wasser, Temperaturprogramm: 15 s, 110 °C (20 s), 20 s, 130 °C (30 s), 10 s, 530 °C (30 s), 1 s, 530 °C (10 s), 15 s, 1000 °C (30 s), 0 s, 2300 °C (5 s), 1 s, 2500 °C (5 s)}. Die Kalibrierung erfolgt mittels Standard-Additionsverfahren in einem Pool-Serum im Bereich von 20-60 µg/l. Die Nachweisgrenze liegt unter 3 µg/l. Innerhalb der Messreihen wird zur internen Qualitätskontrolle Standardreferenzmaterial untersucht. Das Labor nimmt regelmäßig mit dem Parameter Selen im Serum an Ringversuchen der DGAUM teil (eine Kopie des Zertifikates ist im Materialienband einzusehen).

#### **2.4.6 Blei im Nabelschnur- und Schwangerenblut**

Die Bestimmung der Bleigehalte im Blut erfolgte in Anlehnung an die Methode von Stoepler (Stoepler et al., 1978) :

200 µl Blut werden zu 600 µl 1-M-Salpetersäure in einem 1,5-ml-Reaktionsgefäß pipettiert und 20 s mittels eines Vibrationsmischers intensiv durchmischt. Nach zehnmütigem Abzentrifugieren der Proteinsuspension wird Blei im Überstand durch Graphitofen-Atomabsorptionsspektrometrie mit Zeeman-Effekt-Untergrundkorrektur bestimmt {Geräteparameter: Perkin Elmer SIMAA 6000, Pb-EDL-Lampe, 283,3 nm, 450 mA Lampenstrom, 20 µl Probevolumen, 10 µl Matrixmodifier: 0,1% Pd und 0,15 % Magnesiumnitrat in 0,65 % Salpetersäure, Temperaturprogramm: 1 s, 110 °C (30 s), 15 s, 130 °C (20 s), 10 s, 900 °C (20 s), 0 s, 1.750 °C (5 s, Messung: 5 s), 1 s, 2.450 °C (3 s)}. Die Kalibrierung erfolgt nach der Standardadditionsmethode im Bereich 0-160 µg/l. Die Nachweisgrenze beträgt 1,2 µg/l. Innerhalb der Messreihen wird zur internen Qualitätskontrolle Standardreferenzmaterial untersucht. Das Labor nimmt regelmäßig mit dem Parameter Blei im Blut an Ringversuchen der DGAUM teil (eine Kopie des Zertifikates ist im Materialienband einzusehen).

#### **2.4.7 Quecksilber im Urin der Mutter**

1,2 ml Urin werden zu 1,2 ml konzentrierter Salpetersäure in ein 15 ml Reaktionsgefäß pipettiert. Nach 15 Minuten werden 1,2 ml Mischsäure (4,2 ml konz. Schwefelsäure, 8,3 ml konz. Salpetersäure und 1 g Kaliumdichromat, Aqua bidest, Endvolumen: 1 l) hinzupipettiert und der Ansatz mit Aqua bidest auf 12 ml aufgefüllt.

Die Messung des Quecksilbergehaltes der Probe erfolgt nach der Kaltdampftechnik mittels eines Atomabsorptionsspektrometers Cetac M-6000 A Mercury Analyzer in Verbindung mit einem automatischen Probengeber Cetac ASX 500 {Geräteparameter: Gasfluss 40 ml/min; Ansaugzeit 70 s; Spülzeit 100 s; Küvettentemperatur 125 °C;} Die Kalibrierung erfolgt gegen einen externen Standard im Bereich von 50-5000 ng/l. Die Nachweisgrenze beträgt 0,1 µg/l. Innerhalb der Messreihen wird zur internen Qualitätskontrolle Standardreferenzmaterial untersucht. Das Labor nimmt regelmäßig mit dem Parameter Quecksilber im Urin an Ringversuchen der DGAUM teil (eine Kopie des Zertifikates ist im Materialienband einzusehen).

#### **2.4.8 Kohlenhydrat-defizientes Transferrin (CDT) im Schwangerenserum**

Die Analyse von CDT im mütterlichen Serum wurde von der Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin Dr. Bäuerle, Dr. Schaefer, Dr. Gjavotchanoff in Duisburg durchgeführt. Für

die CDT-Bestimmung wurden 200 µl Serum benötigt. CDT bezeichnet eine spezielle Fraktion des menschlichen Serum-Transferrins. Die Messung erfolgte mittels %CDT Turbidimetrische Immunoassay (%CDT TIA, Bio-Rad). Mit dem CDT Assay wird die relative Menge des CDT im Verhältnis zum Gesamttransferrin bestimmt. Das Serumtransferrin in den Proben wird mit  $FE_3^+$  abgesättigt. Dieses Gemisch wird auf eine Ionenaustauschersäule gegeben. Abhängig von der Anzahl der Sialinsäurereste am Transferrin sind die Isoformen unterschiedlich geladen und werden entsprechend der Ladung in der Säule getrennt. Die CDT Isoformen werden eluiert. Der CDT-Gehalt im aufgefangenen Eluat wird durch eine turbidimetrische Messung bestimmt. Die eluierten CDT Isoformen bilden Immunkomplexe mit Anti-Transferrin Antikörpern. Das Gesamttransferrin in dieser Probe wird separat mit dem gleichen Anti-Transferrin-Antikörper bestimmt. Anhand einer Kalibrationskurve werden CDT- und Transferrinwerte ermittelt, aus denen das %CDT berechnet wird.

#### **2.4.9 Kreatinin im Urin der Mutter**

Die Analyse des Kreatiningehaltes im mütterlichen Urin erfolgte durch das Institut für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil. Zur Bestimmung wurden 0,5 ml Morgenurin verwendet. Die Kreatininkonzentration wurde mittels einer modifizierten Jaffé-Methode (Tausky, 1954) mit Hilfe des SYNCHRON CX<sup>®</sup> 9-Analysator der Fa. Beckman Coulter gemessen. Die Proben- und Reagenzvolumenta werden im Verhältnis 1:73 Teilen in einer Küvette automatisch dosiert. In der Reaktion verbindet sich das Kreatinin in einer alkalischen Lösung mit Pikrat und bildet einen Kreatinin-Pikratkomplex. Das System misst die Extinktionsänderung des Kreatinin-Pikratkomplexes bei 520 nm. Diese Extinktionsänderung ist direkt proportional zur Kreatininkonzentration in der Probe und dient zur Berechnung und Angabe der Kreatininkonzentration. Das von dem untersuchenden Institut angegebene Referenzintervall für den 24-Stunden-Urin beträgt 1,2 – 1,8 g/24 Std. Dies entspricht einem Konzentrationsbereich von 1,04 – 2,58 g/l im Morgenurin. Im Spontanurin werden Kreatininkonzentrationen von etwa 0,40 – 1,30 g/l erwartet. Das Institut nimmt hinsichtlich der Kreatininbestimmung im Urin regelmäßig an Ringversuchen teil (Zertifikate siehe Materialienband). Für das Human-Biomonitoring hat die HBM-Kommission einen Kreatininbereich von 0,3 -3 g/l im Morgenurin festgelegt, für den eine Auswertung der Human-Biomonitoringparameter (in der vorliegenden Studie Quecksilber und Cadmium) möglich ist (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2005).

## 2.5 Bewertungsgrundlagen

### 2.5.1 PCDD/F und PCB

Zur Abschätzung des Risikos, das von PCDD/F- und PCB-Gemischen ausgeht, hat sich in den letzten Jahren das Konzept der Toxizitätsäquivalente (TEq) durchgesetzt. Dabei wird die Wirkungsstärke eines Kongeners in Relation zu der des 2,3,7,8-TCDD, dem toxischsten Vertreter dieser Substanzklasse, angegeben, dessen Toxizitätsäquivalenzfaktor (TEF) mit 1 festgelegt wurde. Durch Multiplikation der gemessenen Konzentrationen des jeweiligen Kongeners mit dem entsprechenden TEF und anschließender Addition der so gewichteten Konzentrationswerte ergibt sich diejenige Konzentration, von der die gleiche toxische Wirkung ausgehen würde wie von 2,3,7,8-TCDD. Grundlage für die Erstellung der TEF ist die Annahme, dass die einzelnen Kongenere grundsätzlich das gleiche Wirkungsprinzip, jedoch unterschiedliche Wirkungsstärken aufweisen und sich die Wirkungen addieren.

Der überwiegende Teil der TEF basiert auf Studien zur Enzyminduktion (z. B. der Arylhydrogencarbonhydroxylase), zur akuten Toxizität, Kanzerogenität und zur Reproduktionstoxizität. Voraussetzungen für die Berücksichtigung einer Verbindung im Rahmen des Konzeptes sind:

- Strukturelle Verwandtschaft mit TCDD
- Bindung an den Dioxinrezeptor
- dioxinartige Wirksamkeit im Tierexperiment
- Persistenz in der Umwelt und in Organismen

Es existieren parallel mehrere Modelle, die sich in den verwendeten Gewichtungsfaktoren unterscheiden. In Deutschland wurden zunächst für die PCDD/F die vom ehemaligen Bundesgesundheitsamt in Zusammenarbeit mit dem Umweltbundesamt im Jahre 1985 festgelegten TEF verwendet (BGA/UBA-TEq). In den letzten Jahren erfolgt jedoch auch hier die Berechnung der TEq der PCDD/F fast ausschließlich mit so genannten Internationalen TEF (I-TEq bzw. NATO/CCMS-TEq). In jüngster Zeit werden auch die PCB in das TEq-Modell integriert. Hierzu hat die WHO das Modell der sog. WHO-TEq erarbeitet (Van den Berg et al., 1998).

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erfolgt die Bewertung der PCDD/F- und PCB-Gehalte im Blut anhand der Internationalen- und der WHO-Toxizitätsäquivalente. Eine Übersicht über die verschiedenen Toxizitätsäquivalenzfaktoren gibt **Tabelle 2.6**.

**Tabelle 2.6:** Toxizitätsäquivalenzfaktoren nach dem Modell des (ehemaligen) Bundesgesundheitsamtes/Umweltbundesamtes, dem internationalen Modell und dem Modell der WHO

Kongenerenbezeichnung		BGA/UBA-TEF	I-TEF	WHO-TEF
<b>Polychlorierte Dibenzo-p-dioxine</b>				
TetraCDD	2,3,7,8-TetraCDD	1	1	1
	nicht-2,3,7,8-TetraCDD	0,01	—	—
PentaCDD	1,2,3,7,8-PentaCDD	0,1	0,5	1
	nicht-2,3,7,8-PentaCDD	0,01	—	—
HexaCDD	1,2,3,4,7,8-HexaCDD	0,1	0,1	0,1
	1,2,3,6,7,8-HexaCDD	0,1	0,1	0,1
	1,2,3,7,8,9-HexaCDD	0,1	0,1	0,1
	nicht-2,3,7,8-HexaCDD	0,01	—	—
HeptaCDD	1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD	0,01	0,01	0,01
	nicht-2,3,7,8-HeptaCDD	0,001	—	—
OctaCDD		0,001	0,001	0,0001
<b>Polychlorierte Dibenzofurane</b>				
TetraCDF	2,3,7,8-TetraCDF	0,1	0,1	0,1
	nicht-2,3,7,8-TetraCDF	0,01	—	—
PentaCDF	1,2,3,7,8-PentaCDF	0,1	0,05	0,05
	2,3,4,7,8-PentaCDF	0,1	0,5	0,5
	nicht-2,3,7,8-PentaCDF	0,01	—	—
HexaCDF	1,2,3,4,7,8-HexaCDF	0,1	0,1	0,1
	1,2,3,6,7,8-HexaCDF	0,1	0,1	0,1
	2,3,4,6,7,8-HexaCDF	0,1	0,1	0,1
	1,2,3,7,8,9-HexaCDF	0,1	0,1	0,1
	nicht-2,3,7,8-HexaCDF	0,01	—	—
HeptaCDF	1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDF	0,01	0,01	0,01
	1,2,3,4,7,8,9-HeptaCDF	0,01	0,01	0,01
	nicht-2,3,7,8-HeptaCDF	0,001	—	—
OctaCDF		0,001	0,001	0,0001
<b>Polychlorierte Biphenyle</b>				
TetraCB	3,3',4,4'-TetraCB (77)	—	—	0,0001
	3,4,4',5-TetraCB (81)	—	—	0,0001
PentaCB	2,3,3',4,4'-PentaCB (105)	—	—	0,0001
	2,3,4,4',5-PentaCB (114)	—	—	0,0005
	2,3',4,4',5-PentaCB (118)	—	—	0,0001
	2',3,4,4',5-PentaCB (123)	—	—	0,0001
	3,3',4,4',5-PentaCB (126)	—	—	0,1
HexaCB	2,3,3',4,4',5-HexaCB (156)	—	—	0,0005
	2,3,3',4,4',5'-HexaCB (157)	—	—	0,0005
	2,3',4,4',5,5'-HexaCB (167)	—	—	0,00001
	3,3',4,4',5,5'-HexaCB (169)	—	—	0,01
HeptaCB	2,3,3',4,4',5,5'-HeptaCB (189)	—	—	0,0001

Das Konzept der TE<sub>q</sub> ist nicht unumstritten und weist zweifelsohne eine Reihe von Mängeln auf. So ist z. B. die Datenlage zu vielen PCDD/F unzureichend, insbesondere betreffs der Endpunkte Immuntoxizität und Kanzerogenität. Darüber hinaus wurden für verschiedene PCDD/F neben den rein additiven Wirkungen auch synergistische und antagonistische Effekte nachgewiesen.

Die WHO hat 1998 für PCDD/F und dioxinähnliche Verbindungen (bestimmte PCB) einen TDI-Wert von 1 - 4 pg WHO-TEq/(kg KG · d) abgeleitet (Van den Berg et al., 1998; van Leeuwen et al., 2000; van Leeuwen & Younes, 1998). Dieser Wert löst den ehemaligen TDI-Wert von 10 pg/(kg KG · d) ab. Neue Erkenntnisse zur Reproduktions- und Verhaltenstoxizität als auch molekular- und zellbiologische Beobachtungen waren Anlass für diese Absenkung. Die obere Grenze des TDI-Bereiches gilt derzeit als Maximalwert, der Zielbereich für die tägliche Dioxinaufnahme liegt unter 1 pg/(kg KG · d). Dieser Zielwert der WHO deckt sich mit den Empfehlungen des Umweltbundesamtes und ehemaligen Bundesgesundheitsamtes bzw. ehemaligen BgVV, die vor Jahren schon eine PCDD/F-Belastung der Bevölkerung von weniger als 1 pg I-TEq/(kg KG · d) gefordert haben.

Diese von der WHO empfohlenen Richtwerte beziehen sich auf die maximal zu tolerierende tägliche Aufnahme von Dioxinen; sie lassen jedoch keine direkte Beurteilung eines Gefährdungspotentials zu, das von den bereits aufgenommenen und angereicherten PCDD/F ausgeht. Für die tatsächliche Gesamtbelastung des Blutes liegen keine Grenzwerte vor. Aus

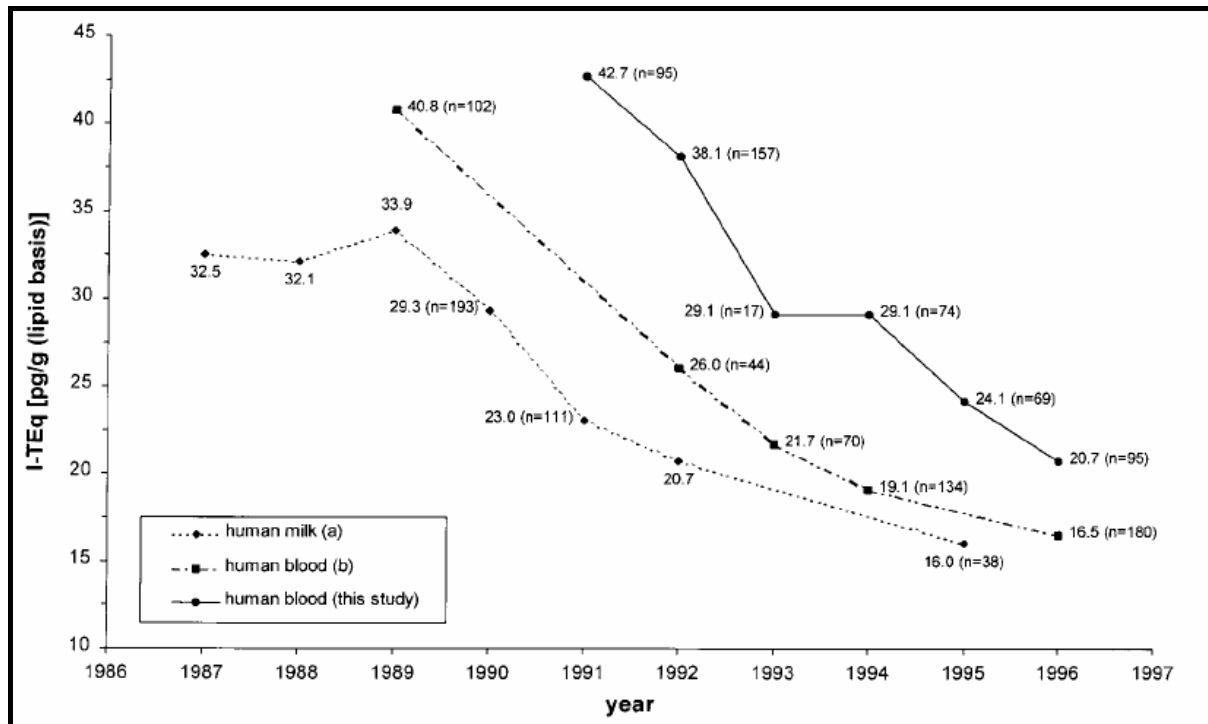
An entsprechende Vergleichsdaten für Blut und Frauenmilch sollten mehrere Mindestanforderungskriterien gestellt werden. Dazu zählen:

- Das Probandenkollektiv sollte aus Deutschland stammen und eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung (= nur Frauen im gebärfähigen Alter, was sich bei Frauenmilch zwangsläufig ergibt) aufweisen.
- Die Proben sollten aufgrund der zeitlichen Variabilität (vgl. Abbildung 2.2) in einem möglichst identischen Zeitraum (2000-2002) entnommen worden sein.
- Die Probanden sollten keine spezifische Exposition erfahren haben bzw. die Untersuchungen sollten nicht anlaßbezogen durchgeführt worden sein.

Ergänzend sei anzumerken:

- Gegebenenfalls kann es notwendig sein, daß die Proben mit dem gleichen Verfahren untersucht wurden, was insbesondere die Bestimmung bzw. Extraktion des Blut-/ Milchfettes anbelangt.
- Bei der Berechnung der Toxizitätsäquivalente gibt es aufgrund der Parameterauswahl und Berechnungsmodelle ggf. nur eine eingeschränkte Vergleichsmöglichkeit.
- Für eine differenziertere Betrachtung sind weitere Angaben der Vergleichsdaten, wie zum Beispiel Lebensalter, Stillverhalten, Wohnortbiographie, etc. notwendig. Diese Daten sind in der Regel nicht veröffentlicht und liegen zum Teil selbst den Untersuchungslabors nicht vor.

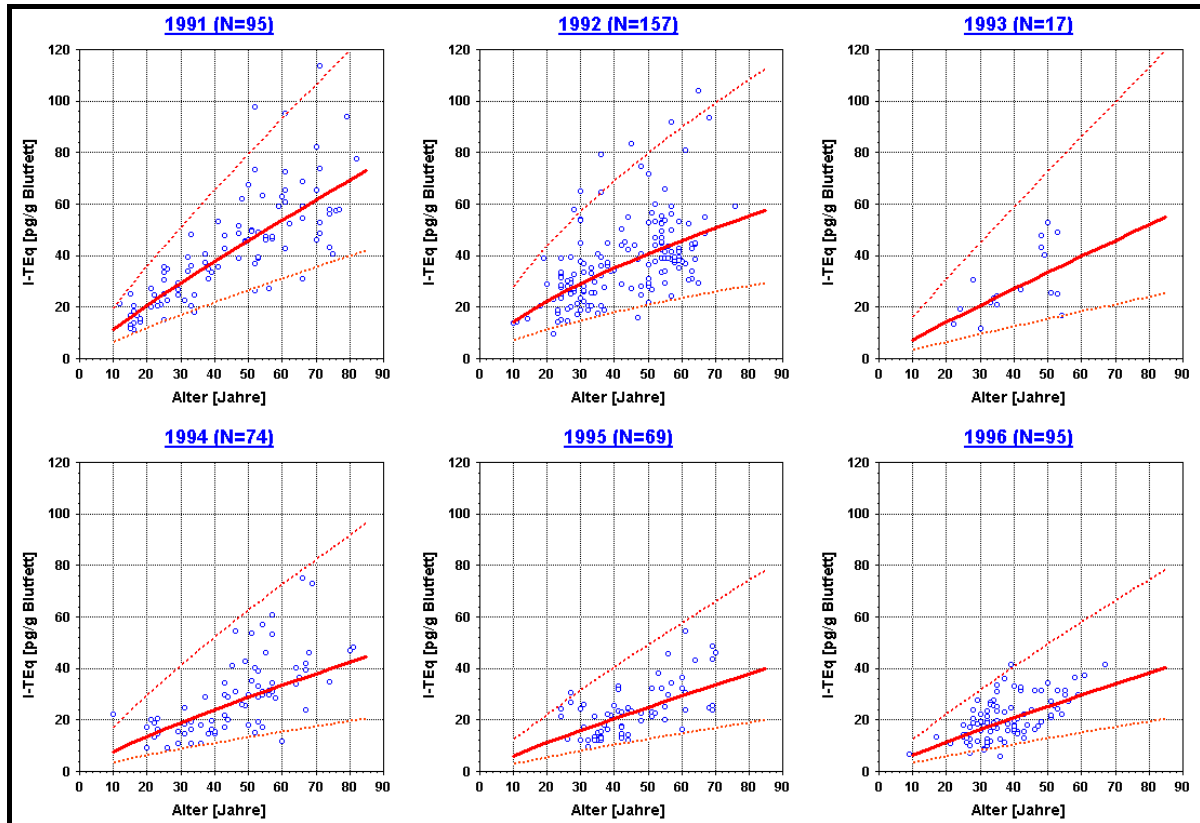




**Abbildung 2.2:** Zeitlicher Trend der mittleren PCDD/F-Gehalte (I-TEQ [pg/g (Fettbasis)]) in Humanmilch und -blutproben aus Deutschland (a): (Fürst, 1993), (Schecter et al., 1996); (b): (Päpke et al., 1993, 1994a, 1995, 1994b, 1992; Päpke et al., 1996), nach (Wittsiepe et al., 2000b)

Blut: Hierzu sind uns keine Untersuchungen bekannt, die allen oben genannten Kriterien optimal entsprechen. Der Vergleich erfolgt daher primär anhand von Daten, welche in der Vergangenheit durch das Labor der Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität an anlaßbezogen untersuchten Kollektiven bzw. Einzelproben ohne auffällige Befunde durchgeführt wurden.

Wittsiepe (Wittsiepe et al., 1999b) schlagen als Alternative zu herkömmlichen Referenzbereichen außerdem die Verwendung von 95%-Prognosebändern zur Bewertung der PCDD/F-Hintergrundbelastung vor (siehe **Abbildung 2.3** und **Tabelle 2.7**). Dieses Verfahren erlaubt auch bei einer geringen Anzahl von Messwerten eine Aussage bezüglich der Verteilung der PCDD/F-Belastung in Abhängigkeit des Alters. Dabei ist hervorzuheben, dass die Hintergrundbelastung, abgeschätzt anhand von Humanblutproben, durch emissionsmindernde Maßnahmen in den letzten Jahren stetig gesunken ist (Wittsiepe et al., 2000a, 1999a) (vgl. **Abbildung 2.2**). Im Rahmen der Abnahme der Hintergrundbelastung ist vor allem der Zeitraum zwischen 1991 und 1996 zu nennen; hier sind sowohl Mittel-, als auch Medianwert um etwa die Hälfte gesunken. Bei der Bewertung der PCDD/F- und PCB-Gehalte im Humanblut sind stets die Halbwertszeit und die Fähigkeit zur Akkumulation zu berücksichtigen, da die Blutgehalte der meisten PCDD/F-Kongenere sowie die daraus berechneten Toxizitätsäquivalente mit zunehmendem Lebensalter der Probanden ansteigen.



**Abbildung 2.3:** Zeitlicher Trend und Altersabhängigkeit der PCDD/F-Belastung anhand von 95%-Prognosebändern

**Tabelle 2.7:** Unter- und Obergrenzen des 95%-Prognosebandes in Abhängigkeit vom Lebensalter als „Referenzbereich“ auf Basis von Daten aus dem Jahr 1996 aus (Wittsiepe et al., 1999b)

Lebensalter (Jahre)	„Referenzbereich“ 95%-Prognoseband I-TEq (pg/g Blutfett)	
	Untergrenze	Obergrenze
10	3,2	12
15	4,5	17
20	5,8	22
25	7,1	27
30	8,3	32
35	9,5	36
40	11	41
45	12	45
50	13	49
55	14	54
60	15	58
65	16	62

Außerdem sei trotz der geographischen und kulturellen Verschiedenheit auf eine aktuelle Untersuchung an Schwangeren aus Japan im Zeitraum 2002-2004 verwiesen. Diese Studie weist mit der vorliegenden Untersuchung ein sehr ähnliches Studienkonzept auf. Die dort bei 134 Probandinnen gemessenen PCDD/F- und PCB-Blutspiegel sind in **Tabelle 2.8** aufgeführt.

**Tabelle 2.8:** Gehalte an PCBs und Dioxinen [pg/g Fett] in mütterlichem Blut (N=134) einer im Zeitraum 2002-2004 durchgeführten Studie aus Sapporo/Japan (Nakajima et al., 2006)**Table 3.** Level of PCBs and dioxins (pg/g lipid) in maternal blood (n = 134).

	Detection limit <sup>a</sup>	Mean	Geometric mean	Minimum	25th <sup>b</sup>	50th <sup>b</sup>	75th <sup>b</sup>	Maximum
<b>PCDDs</b>								
2,3,7,8-TCDD	1.0	1.1	0.9	ND	ND	1.1	1.4	3.1
1,2,3,7,8-PeCDD	1.0	4.4	3.9	ND	3.1	4.2	5.4	11.9
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.0	1.8	1.6	ND	ND	ND	2.3	13.6
1,2,3,6,7,8-HxCDD	2.0	15.5	13.7	2.4	10.4	14.5	18.3	43.6
1,2,3,7,8,9-HxCDD	2.0	2.3	1.9	ND	ND	2.2	3.2	7.4
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	2.0	26.0	24.0	9.6	18.2	23.3	31.5	69.7
OCDD	4.0	504.7	468.0	169.6	352.2	467.4	601.2	1491.5
<b>PCDFs</b>								
2,3,7,8-TCDF	1.0	0.7	0.6	ND	ND	ND	ND	2.5
1,2,3,7,8-PeCDF	1.0	0.6	ND	ND	ND	ND	ND	2.2
2,3,4,7,8-PeCDF	1.0	6.5	5.8	1.4	4.5	6.0	7.7	19.9
1,2,3,4,7,8-HxCDF	2.0	2.6	2.3	ND	ND	2.6	3.3	6.5
1,2,3,6,7,8-HxCDF	2.0	3.0	2.6	ND	2.2	2.8	3.7	8.6
2,3,4,6,7,8-HxCDF	2.0	1.1	1.1	ND	ND	ND	ND	5.0
1,2,3,7,8,9-HxCDF	2.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.0	3.1	2.4	ND	ND	2.5	3.4	15.8
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	2.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OCDF	4.0	2.1	ND	ND	ND	ND	ND	11.0
<b>Non-ortho PCBs</b>								
3,3',4',4'-TCB (77)	10.0	13.2	11.9	ND	10.5	12.8	16.1	37.2
3,4,4',5'-TCB (81)	10.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3,3',4,4',5'-PeCB (126)	10.0	42.2	36.0	ND	26.0	37.0	54.9	141.7
3,3',4,4',5,5'-HxCB (169)	10.0	31.9	28.3	ND	21.5	29.2	36.6	85.9
<b>Mono-ortho PCBs</b>								
2,3,3',4,4'-PeCB (105)	10.0	1637.6	1418.8	256.1	976.2	1423.9	2044.1	5420.8
2,3,4,4',5'-PeCB (114)	10.0	407.2	353.3	79.3	248.6	363.9	488.5	1442.6
2,3',4,4',5'-PeCB (118)	10.0	6582.0	5691.3	1293.2	3912.5	5803.5	8192.7	20196.9
2',3,4,4',5'-PeCB (123)	10.0	127.8	109.4	24.3	70.3	113.7	154.5	458.6
2,3,3',4,4',5'-HxCB (156)	10.0	2213.2	1942.1	441.5	1307.2	1982.9	2737.5	6427.8
2,3,3',4,4',5'-HxCB (157)	10.0	557.2	485.4	85.1	333.3	507.0	675.4	1782.7
2,3',4,4',5,5'-HxCB (167)	10.0	806.3	702.0	158.6	507.6	739.9	1005.0	2275.3
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (169)	10.0	244.7	209.2	ND	138.1	222.7	312.0	625.8
<b>Di-ortho PCBs</b>								
2,2',3,3',4,4',5'-HpCB (170)	10.0	4518.4	3881.1	1104.9	2570.7	4155.7	5622.0	13620.5
2,2',3,4,4',5,5'-HpCB (180)	10.0	13996.8	12063.7	2704.4	8392.9	12813.5	17957.1	41110.1
<b>Total</b>								
Total PCDDs		547.8	511.1	192.8	389.5	508.9	646.9	1602.4
Total PCDFs		42.7	21.1	10.4	16.6	20.6	24.5	2877.3
Total PCDDs/PCDFs		590.5	538.1	206.4	408.3	526.8	675.1	3726.3
Total non-ortho PCBs		91.4	83.7	27.4	64.2	85.5	110.3	269.9
Total mono-ortho PCBs		12575.9	11042.2	2832.8	7812.5	11471.6	15238.9	36382.2
Total coplanar PCBs		12667.3	11131.1	2860.2	7868.6	11554.7	15352.0	36536.1
Total		13257.8	11770.9	3311.1	8431.7	12053.1	15845.5	37267.2
<b>WHO-98<sup>c</sup></b>								
Total PCDD TEQ		7.7	7.0	1.6	5.3	7.2	9.4	20.7
Total PCDF TEQ		4.2	3.8	1.2	2.9	3.8	5.0	12.4
Total PCDD/PCDF TEQ		11.9	10.9	2.8	8.2	11.2	14.0	31.2
Total non-ortho PCB TEQ		4.5	3.8	0.6	2.7	3.9	5.9	15.0
Total mono-ortho PCB TEQ		2.5	2.2	0.6	1.6	2.2	2.9	7.2
Total coplanar PCB TEQ		6.9	6.1	1.1	4.4	6.2	8.6	22.2
Total TEQ		18.8	17.2	4.0	13.4	17.8	23.4	51.2

Abbreviations: ND, nondetectable; WHO, World Health Organization.

<sup>a</sup>For subjects with a level below the detection limit, we used a value equal to half the detection limit. <sup>b</sup>Percentiles. <sup>c</sup>The calculation of TEQ was estimated based on the toxic equivalent factor values proposed by the WHO (Van den Berg 1998).

Ähnlich den Bewertungsgrundlagen von PCDD/F liegen auch für die PCB keine Grenzwerte vor.

Die sogenannten dioxinähnlichen PCB-Kongenere werden in Bezug auf die tägliche Aufnahme und die Zusammenfassung ihres toxischen Potentials ebenfalls als Toxizitätsäquivalente berechnet (siehe **Tabelle 2.6**).

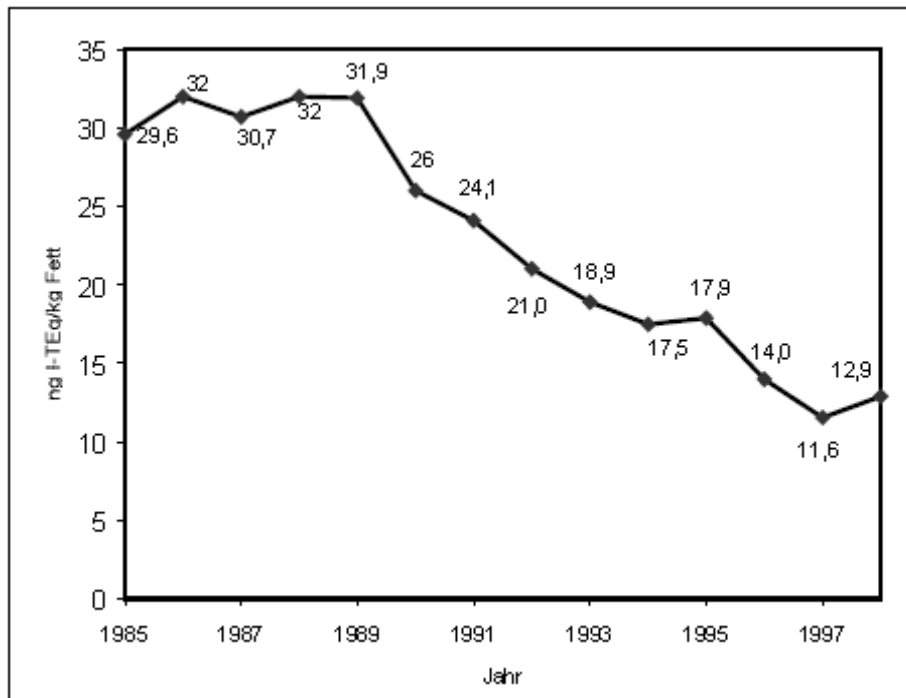
Für die Indikator-PCB (Kongenere mit den IUPAC Nummern 138, 153 und 180) in Humanblut hat die HBM-Kommission die in **Tabelle 2.9** aufgelisteten Referenzwerte vorgeschlagen (Wilhelm et al., 2003a). Für die niederchlorierten Indikator-PCB der Nummern 28, 52 und 101 war dagegen aus analytischen Gründen keine Angabe eines vorläufigen Referenzwertes möglich.

**Tabelle 2.9:** Referenzwerte der PCB-Kongenere Nr. 138, 153, 180 und ihrer Summe in Humanblut [ $\mu\text{g/l}$ ] von Erwachsenen (Wilhelm et al., 2003a)

Alter (Jahre)	PCB-138	PCB-153	PCB-180	Summe der PCB
18-19	0,4	0,6	0,3	1,1
20-29	0,6	0,9	0,6	2,0
30-39	0,9	1,6	1,0	3,2
40-49	1,4	2,2	1,6	5,1
50-59	1,7	2,8	2,1	6,4
60-69	2,2	3,3	2,4	7,8

Frauenmilch: Bezüglich Frauenmilch gestaltet sich die Datenlage hinsichtlich der o. g. Kriterien für Vergleichsdaten günstiger. In Deutschland wurden Untersuchungen auf PCDD/F und PCB in Frauenmilch hauptsächlich von den Bundesländern Baden-Württemberg, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen, in geringerem Umfang u. a. von Bayern, Schleswig-Holstein sowie vom BgVV durchgeführt. Diese Proben waren in der Regel anlaßbezogen und wurden auf Wunsch der Mütter analysiert. Die Daten sind in der zentralen Dioxin-Datenbank des Bundes und der Länder ([osiris.uba.de/DioxinWSCClient/statisch/de/html/stat\\_start.html](http://osiris.uba.de/DioxinWSCClient/statisch/de/html/stat_start.html)) zentral zusammengeführt worden und wurden zu einem Teil ausgewertet (Bund/Länder-Arbeitsgruppe Dioxine, o. J.-a, b). In **Abbildung 2.4** ist der zeitliche Verlauf der mittleren PCDD/F-Gehalte in Frauenmilch der in der o. g. Datenbank gespeicherten Untersuchungen in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr dargestellt. **Tabelle 2.10** zeigt statistische Kenngrößen der in den Bundesländern durchgeführten Frauenmilchuntersuchungen, während **Tabelle 2.11** entsprechende Daten für die in Nordrhein-Westfalen vom CVUA Münster durchgeführten PCDD/F-Untersuchungen von Frauenmilchproben wiedergibt.

Für den Zeitraum 2000-2002 liegen umfangreichere und zumindest teilweise veröffentlichte Daten zu Frauenmilch-Untersuchungen auf PCDD/F lediglich aus Niedersachsen vor. Die Untersuchungen des LAVES Lebensmittelinstituts in Oldenburg für den Zeitraum 1986 bis 2002 sind in **Abbildung 2.5** wiedergegeben. **Tabelle 2.12** zeigt deskriptive statistische Kenngrößen für entsprechende Untersuchungen des Jahres 2003. Die Daten aus Niedersachsen sind in **Abbildung 2.6** den Untersuchungen aus Nordrhein-Westfalen gegenübergestellt, wobei in dieser Abbildung allerdings die Daten der vorliegenden Studie integriert sind.



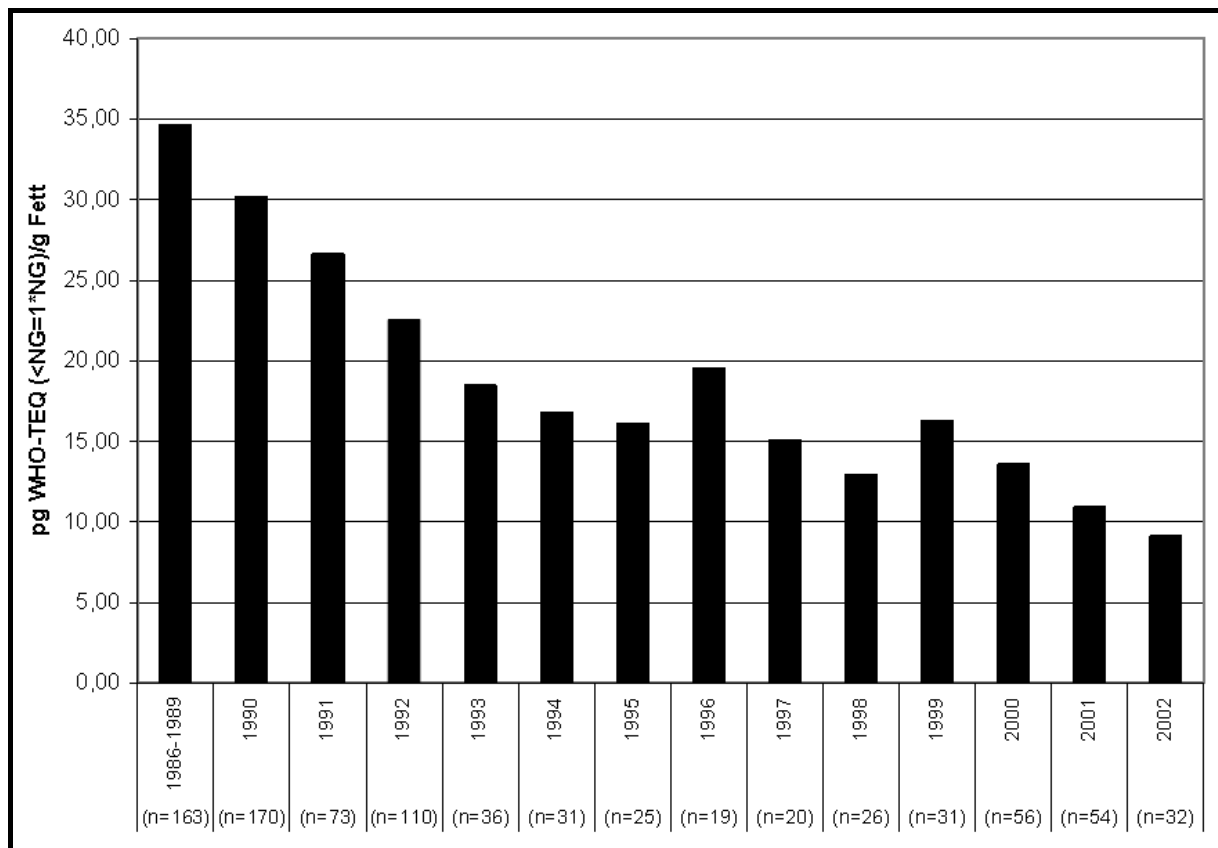
**Abbildung 2.4:** Zeitlicher Trend der mittleren Gehalte an PCDD/F in Frauenmilch aus der Bundesrepublik Deutschland für die Jahre 1985-1998 (N=2348) (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 2000)

**Tabelle 2.10:** Durchschnittliche PCDD/F-Gehalte in Frauenmilch (berechnet aus den in den Bundesländern erhobenen Daten; Mittelwerte und Mediane gewichtet) (Bund/Länder-Arbeitsgruppe Dioxine, o. J.-b)

Jahr	n	ng I-TEq/kg Fett					ng WHO-TEq/kg Fett	
		Minimum	Mittelwert	Median	95-Perz	Maximum	Mittelwert	Maximum
1986-90	728	5,6	30,6	29,2		87,1	35,7	
1991	191	6,4	24,1	23,4	48,4	58,1	27,8	64,9
1992	171	3,5	21,0	20,6	39,2	47,8	24,0	53,8
1993	141	4,1	18,9	20,9		37,6	22,0	
1994	90	4,9	17,5	17,2	36,7	43,9	20,4	50,3
1995	135	5,4	17,9	16,5	32,3	39,0	20,9	45,8
1996	81	4,9	14,0	13,7	29,6	30,5	16,2	35,4
1997	126	6,0	11,6	12,4	23,3	28,7	13,5	32,8
1998	69	4,7	12,9	12,0	23,0	28,9	15,0	31,9

**Tabelle 2.11:** PCDD/F-Gehalte von Frauenmilch, Untersuchungen des CVUA Münster im Zeitraum 1991 bis 2000 (Bund/Länder-Arbeitsgruppe Dioxine, o. J.-b; Fürst, 2006)

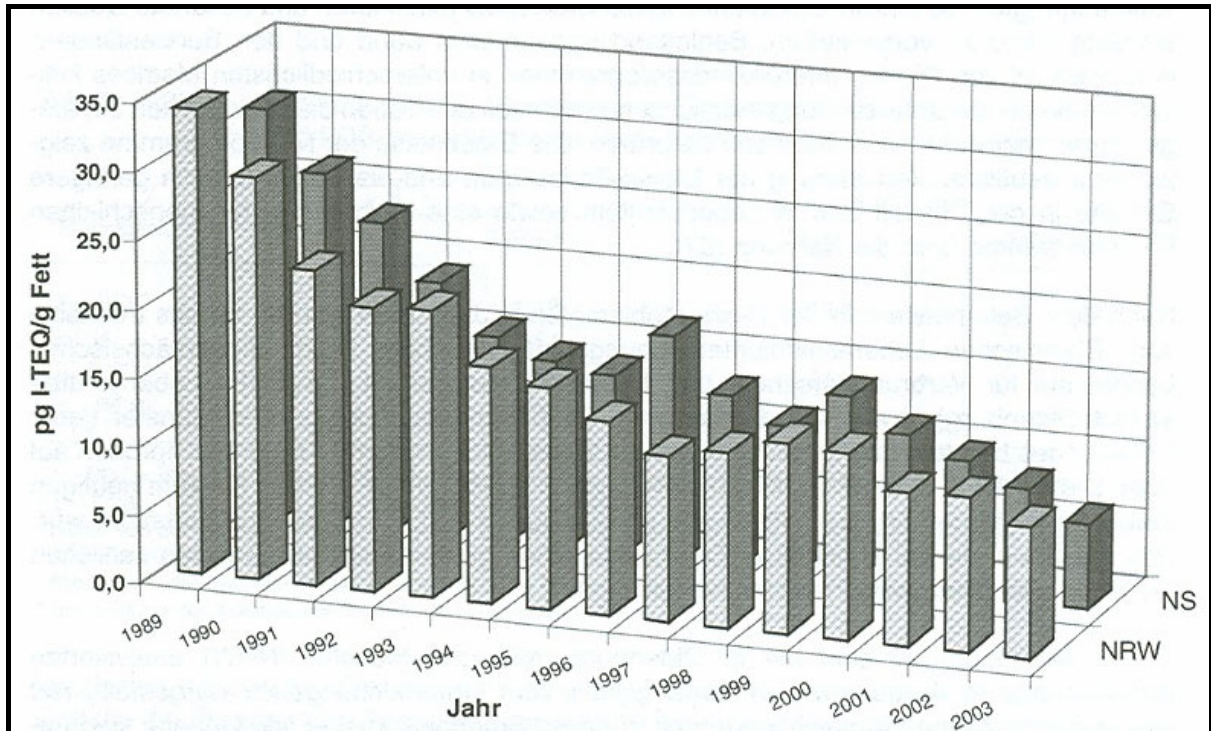
Jahr	N	I-TEq (pg/g Fett)			
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
1991	111	23,3	22,4	6,4	51,1
1992	56	20,5	19,2	3,5	39,0
1993	86	20,9	18,7	5,3	37,6
1994	52	17,2	16,1	4,9	30,3
1995	38	16,1	15,8	6,0	30,3
1996	22	14,1	14,4	4,9	30,5
1997	11	12,0	10,6	9,7	16,9
1998	15	13,6	12,7	4,7	23,5
1999	43	13,8	12,1	6,4	29,3
2000	10	14,7	13,5	11,3	21,1



**Abbildung 2.5:** Zeitlicher Trend der mittleren Gehalte (vermutlich Medianwerte) an PCDD/F in Frauenmilch, Untersuchungen des LAVES Oldenburg (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, 2004)

**Tabelle 2.12:** PCDD/F-Gehalte von Frauenmilch, Untersuchungen des LAVES Oldenburg im Jahr 2003 (Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES))

Tabelle 4.11.7.3: Ergebnisse der Untersuchung von Frauenmilch auf PCDD/F in pg/g Fett (n=18)				
Substanz	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
2378-TCDF	0,16	0,12	< 0,08	0,32
2378-TCDD	0,69	0,68	0,32	1,11
12378-PeCDF	0,11	0,10	< 0,02	0,19
23478-PeCDF	6,08	6,24	2,09	9,35
12378-PeCDD	1,84	1,94	0,52	3,11
123478-HxCDF	1,72	1,74	0,72	2,61
123678-HxCDF	1,70	1,49	0,68	3,19
234678-HxCDF	0,73	0,60	0,21	1,74
123478-HxCDD	1,25	1,16	0,26	3,31
123678-HxCDD	5,88	5,82	0,93	11,61
123789-HxCDD	1,23	1,19	< 0,14	2,78
1234678-HpCDF	2,43	0,98	0,45	18,74
1234678-HpCDD	8,96	7,77	3,54	22,99
OCDF	1,42	< 0,3	< 0,02	5,05
OCDD	41,61	41,17	11,50	90,60
I-TEQ (<BG=0)	6,01	6,21	2,24	9,09
WHO-TEQ (<BG=0)	6,89	7,16	2,49	10,52
I-TEQ (<BG=1*BG)	6,06	6,22	2,25	9,09
WHO-TEQ (<BG=1*BG)	6,94	7,17	2,50	10,58



**Abbildung 2.6:** Zeitlicher Verlauf der durchschnittlichen Belastung von Frauenmilch aus Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen mit Dioxinen 1989-2003 (Gehalte in ng/kg Milchfett) (Fürst, 2004), Hinweis: Die Daten der vorliegenden Studie sind in dieser Abbildung integriert, (Fürst, 2006)

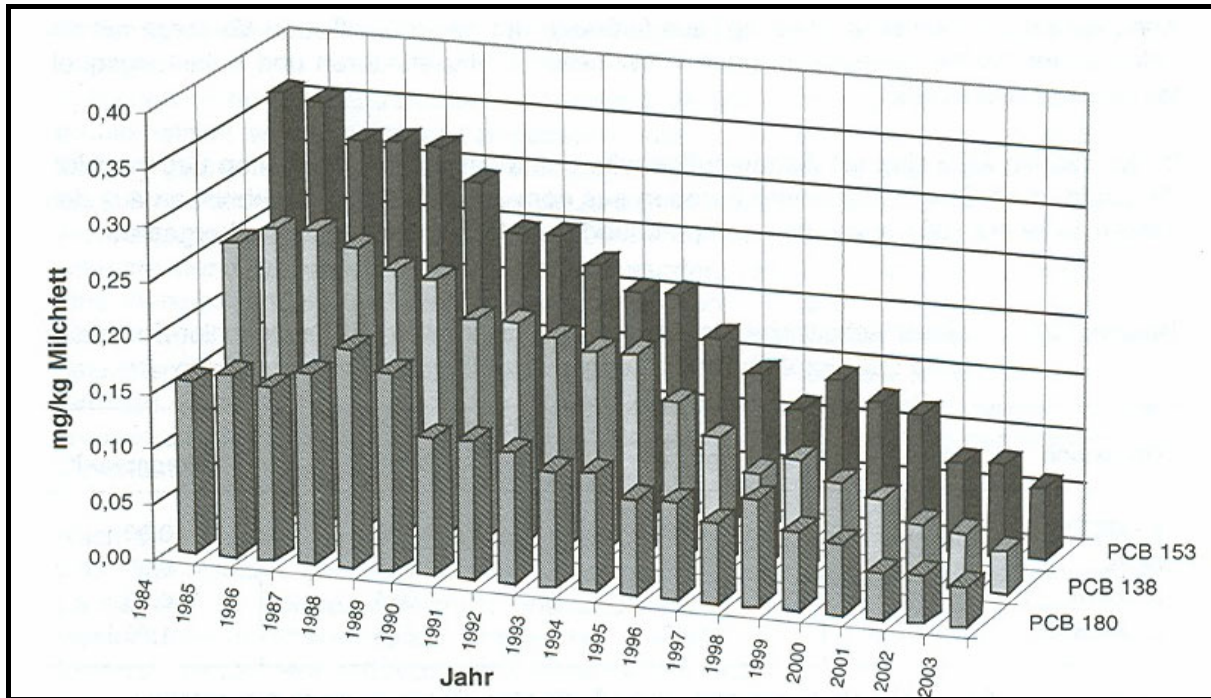
Referenzwerte für die PCB-Gehalte der Muttermilch sind ebenfalls von der Kommission Human-Biomonitoring (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 1999a) veröffentlicht worden (siehe **Tabelle 2.13**).

**Tabelle 2.13:** Referenzwerte für PCB in der Frauenmilch (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 1999b)

Rückstand	Referenzwert [mg/kg <sub>Fett</sub> ]
PCB 138	0,3
PCB 153	0,3
PCB 180	0,2
Gesamt PCB	1,2
Summe 3 PCB	0,8

**Abbildung 2.7** zeigt den zeitlichen Trend der PCB-Belastung basierend auf der Analyse von über 2000 Frauenmilchproben aus Nordrhein-Westfalen zwischen 1984 und 2003, wobei in dieser Abbildung allerdings die Daten der vorliegenden Studie integriert sind.





**Abbildung 2.7:** Zeitlicher Verlauf der durchschnittlichen Belastung von Frauenmilch aus Nordrhein-Westfalen mit polychlorierten Biphenylen 1984-2003 (Gehalte in mg/kg Milchfett) (Fürst, 2004), Hinweis: Die Daten der vorliegenden Studie sind in dieser Abbildung integriert, (Fürst, 2006)

## 2.5.2 Schilddrüsenparameter

**Tabelle 2.14** stellt die Referenzintervalle des Institutes für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil für Erwachsene dar, das die aufgeführten Schilddrüsenparameter im Serum der Schwangeren und im Nabelschnurserum bestimmt hat. Nach Pfannenstiel et al. (1999) steigt der TSH-Gehalt im Schwangerschaftsverlauf innerhalb der Referenzwerte leicht an, während die Gehalte an freiem Thyroxin (FT3) und freiem Trijodthyronin (FT4) zum Ende der Schwangerschaft in den unteren Referenzbereich bzw. darunter absinken. Für die Befundmitteilung an die Probandinnen wurde der TSH-Wert mit dem in **Tabelle 2.14** aufgeführten Referenzintervall ausgewählt. Auf dieser Grundlage erfolgte eine Einschätzung in erhöhte, erniedrigte und unauffällige Werte.

**Tabelle 2.14:** Referenzintervalle des Instituts für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin zu Schilddrüsenparametern für Erwachsene

Schilddrüsenhormone im Serum (Erwachsene)	Referenzintervall
TSH	0,3 - 4,0 mIU/l
T3	0,8 - 1,8 µg/l
T4	50 - 120 µg/l
FT3	3,7 - 6,9 pmol/l
FT4	7,0 - 20,0 ng/l

**Tabelle 2.15:** Referenzintervalle von Bayer Vital GmbH & Co. KG (Hersteller des Analysegerätes ADIVA 1650) für Nabelschnurserum

Schilddrüsenhormone im Nabelschnurserum	Referenzintervall
TSH	3,0 - 40,0 mIU/l
T3	0,16 - 0,76 µg/l
T4	67 - 140 µg/l
FT3	1,39 - 3,08 pmol/l
FT4	13,0 - 22,7 ng/l

Bei der Schilddrüsenhormonbestimmung im Nabelschnurserum handelt es sich nicht um eine Routinemethode. Da eine Bestimmung in diesem Medium in dem analysierenden Labor bisher nicht durchgeführt wurde, lagen keine laboreigenen Referenzwerte vor. Vom Hersteller des Analysegerätes (Bayer Vital GmbH & CO KG) konnten jedoch Referenzintervalle für Nabelschnurserum angegeben werden. Diese Referenzintervalle sind in

**Tabelle 2.15** aufgeführt. Als Bewertungsgrundlage sind sie jedoch nur eingeschränkt verwertbar, da es laborspezifische Schwankungen geben kann. Die Verwendung von laboreigenen Referenzintervallen wird in diesem Zusammenhang vom Gerätehersteller ausdrücklich empfohlen. Bei der Befundmitteilung an die Probandinnen wurde aus diesem Grunde der TSH-Wert im Nabelschnurserum mit dem in

**Tabelle 2.15** angegeben Referenzintervall angegeben. Eine individuelle Bewertung des Parameters erfolgte jedoch nicht.

### 2.5.3 Metalle mit primär toxikologischer Relevanz

Um die Schadstoffbelastung des Menschen zu objektivieren wird das Human-Biomonitoring eingesetzt. Die Kommission für Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes hat zur Beurteilung Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte abgeleitet. Im Ergebnisteil werden die erhobenen Daten dieser Studie mit den jeweils aktuellen Referenz- bzw. HBM-Werten verglichen. Eine Zusammenstellung derselben findet sich in (Wilhelm et al., 2004b).

## 2.5.4 Essentielle Spurenelemente

Wie in 1.8 bereits erwähnt, spielt Selen aus toxikologischer Sicht in der Regel keine Rolle. Erst ab Selenwerten von > 400 µg/l treten toxische Effekte auf (Ferrer et al., 1999). Bei Erwachsenen ist bei einer Konzentration im Serum < 50 µg/l von einem suboptimalen Selenstatus auszugehen (Wilhelm, 2001d). Sinkt der Selengehalt im Blut unter 30 µg/l sind verschiedene adverse Effekte, die z. B. auf die Rolle des Selen in antioxidativen Enzymen zurückzuführen sind, zu beobachten (Ferrer et al., 1999). Die Referenzwerte für Selen im Serum/Plasma (Wilhelm et al., 2004b) sind in **Tabelle 2.16** dargestellt.

**Tabelle 2.16:** Referenzwerte für Selen im Blut

Matrix	Altersgruppe	Referenzwerte [µg/l]
Serum/Plasma	Kinder, 0 – 1 Jahre	33 – 71
	Kinder, 2 – 5 Jahre	32 – 84
	Kinder, 5 – 10 Jahre	41 – 74
	Kinder, 10 – 16 Jahre	40 – 82
	Erwachsene	50 – 120

## 2.5.5 CDT

Als Bewertungsgrundlage für den Alkoholkonsum der Mutter dienen sowohl die Fragebogenangaben, als auch die Bestimmung des CDT im Schwangerenserum (siehe 1.9.3). Als Referenzwert für CDT wurde zu Beginn der Messungen im Jahr 2000 ein Wert von < 6 %CDT als unauffällig gewertet (BIO-RAD, 1997). Anfang 2001 wurde das Messverfahren von Seiten des Herstellers geändert. Für Proben, die ab dem 01.02.2001 gemessen wurden, gilt ein Referenzwert von < 3,0 %CDT (Helander et al., 2001). Da vor der Umstellung des Verfahrens eine Komponente des CDT (Trisialotransferrine) mit gemessen wurde, die nach der Umstellung nicht mehr berücksichtigt wurde, sind die Ergebnisse nicht ineinander umzurechnen. Die CDT-Werte mussten folglich für die beiden Messperioden separat betrachtet und ausgewertet werden.

## 2.6 Fragebogeninstrumente

### 2.6.1 Fragebogen Teil 1 und Teil 2

Die Fragebögen Teil 1 und 2 (siehe Materialienband) wurden von Frau Dr. P. Schrey und Frau S. Wundram erstellt. Ursprung dieser Fragebögen ist die Feuerwehrstudie 1987. Dieser Fragebogen ist über die Jahre weiter entwickelt worden und wurde im Rahmen der Kieselrotstudie (Wittsiepe & Ewers, 1991) eingesetzt. Der für die Dioxin-Kinder-Studie erstellte Fragebogen wurde in zwei Teile geteilt, da die Befragung der Studienteilnehmerin am Termin der Erstuntersuchung des Kindes viel Zeit in Anspruch nahm und ein Teil der Fragen auch von den Müttern vorab selbst beantwortet werden konnte. Fragebogen Teil 1 wurde deshalb mit den Gefäßen für die Muttermilch und die Urinprobe direkt an die Mutter geschickt. Für Rückfragen hierzu stand im Rahmen der Erstuntersuchung des Kindes ausreichend Zeit zur Verfügung.

Die Fragebögen Teil 1 und 2 dienten der Erfassung von Variablen, die in Bezug auf die Fragestellung der vorliegenden Studie als mögliche konfundierende Größen betrachtet werden mussten. Insbesondere sollten diejenigen Confounder ermittelt werden, die auf die neurologische Entwicklung des Kindes im Alter von 2 Wochen und 18 Monaten, sowie die neuropsychologische Entwicklung des Kindes im Alter 12 Monaten einen möglichen Einfluss haben. Zum anderen sollten aber auch für die Ziel- und Störgrößen „prä- und postnatale Dioxin- und PCB-Belastung“ des Kindes etwaige konfundierende Variablen erfasst werden. Des Weiteren wurden Angaben aus dem Mutterpass und dem Vorsorge-Untersuchungsheft hinzugenommen.

Von großer Bedeutung für die Auswertung der Studie ist die Erfüllung der Einschlusskriterien bzw. der erweiterten Einschlusskriterien (siehe Abschnitte 2.1.3.1 und 2.1.3.2).

Dazu wurden die Schwangerschaftsdauer (in vollendeten Schwangerschaftswochen) bzw. die termingerecht erfolgte Geburt (38. - 42. SSW), sowie Komplikationen und Erkrankungen in der Schwangerschaft, sowie die das Kind betreffenden Parameter Geburtsmodus, Komplikationen unter der Geburt, angeborene Anomalien und der Apgar-Wert erfasst.

Der Apgar-Wert (nach Virginia Apgar) beschreibt die Vitalität des Neugeborenen 1, 5 und 10 min. postpartal. Je niedriger der Apgar-Score ist, desto schlechter wird der Vitalitätszustand

des Kindes beurteilt. Ein Apgar-Wert unter 8 erfüllt die engeren Einschlusskriterien nicht. Bei der Auswertung wurden der 5- und der 10-Minuten-APGAR-Wert berücksichtigt.

Weitere gesundheitliche Daten, die von der Mutter erfragt wurden, beziehen sich auf deren Lebensgewohnheiten, wie Rauchverhalten vor, während und nach der Schwangerschaft, Drogen- und Alkoholkonsum vor, während und nach der Schwangerschaft, Einnahme von Medikamenten, insbesondere Schilddrüsenpräparaten und Erkrankungen.

Auch die kindlichen Daten, die als konfundierende Variablen auftreten könnten, wurden durch die Fragebögen erfasst. Dazu gehören Geburtsdatum, anthropometrische Parameter (Geburtsgröße, Geburtsgewicht und Kopfumfang) des Kindes sowie das Geschlecht des Kindes. Sollten kindliche Erkrankungen nach der Geburt eingetreten sein (z. B. Neugeborenenengelbsucht, postnatale Infektion etc.), das Kind stationär oder ambulant behandelt worden sein oder es bleibende kindliche Beeinträchtigungen aufweist, wurde dies auch anhand des Vorsorge-Untersuchungsheftes erfasst.

Weiterhin wurde das Stillverhalten der Mütter erfasst. Dabei wurden nicht, teilweise oder voll stillende Probandinnen unterschieden.

Als konfundierende Variablen zur Schadstoffbelastung wurden außerdem das Alter der Studienteilnehmerin, die Ernährungsgewohnheiten, die private- und berufliche Schadstoffbelastung, die Wohn- und Arbeitsumgebung, sowie das Vorhandensein und das Alter von Zahnfüllungen aus Amalgam erfasst.

Mögliche sozioökonomische und psychologische Parameter, die als Confounder wirken können, sollten durch die Erfassung der maximalen Schulbildung der Eltern und deren maximalen Berufsprestiges erfasst werden. Letzteres wird nach Kodierung des im Fragebogen Teil 2 angegebenen elterlichen Berufes entsprechend dem International Standard Classifications of Occupation Manual (ISCO) sowie der Information „weisungsbefugt“ und „selbständig“ mittels des Recode-Programms von Ganzeboom eingestuft (Ganzeboom & Treiman, 1996). Da sich die Variable Berufsstatus nach Harry Ganzeboom in anderen Studien (Walkowiak et al., 2001) nicht bewährt hat und gegenüber der Variablen Schulbildung keine weitere Aufklärung zu erwarten ist, wurde abweichend zum Projektplan auf die Bildung der Variable Berufsstatus verzichtet.

## **2.6.2 18-Monatsfragebogen**

Zum Zeitpunkt der Untersuchung im Alter von 18 Monaten wurden anhand eines weiteren Fragebogens (siehe Materialienband) mögliche Confounder in Form eines Interviews erhoben. Dieser Fragebogen wurde zusammen mit den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Epidemiologie und den von der Bürgerinitiative gewählten Fachvertretern erarbeitet. Er umfasst detaillierte Fragen zur Stilldauer und -art, den kindlichen Vorsorgeuntersuchungen (U1 - U6) sowie Erkrankungen und Impfungen.

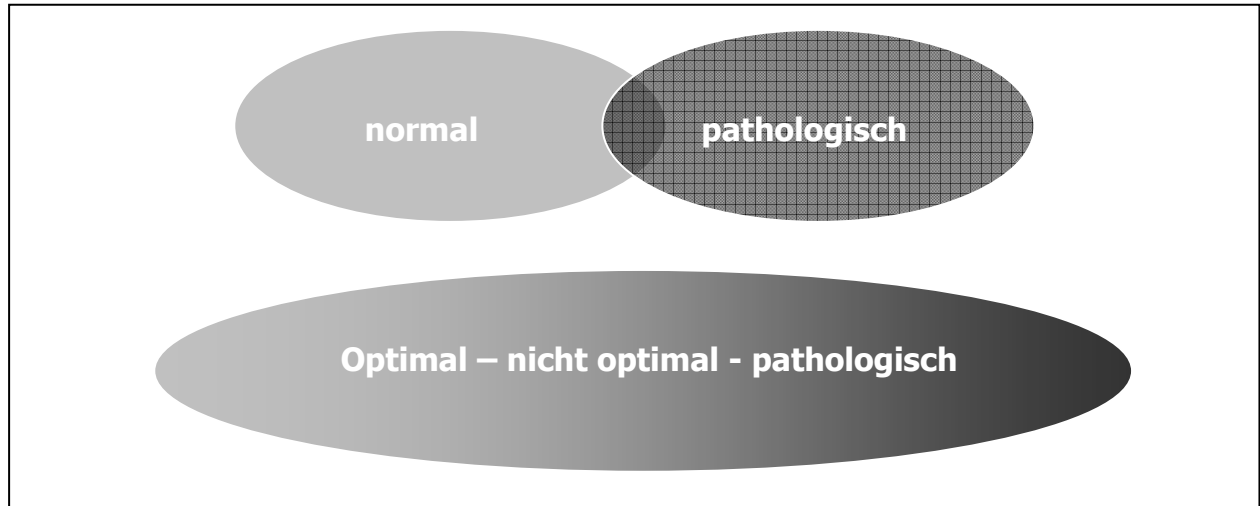
## **2.6.3 Fragebogen zur Probanden-Akquirierung**

Am 27.06.2002 wurde ein Fragebogen zur Probanden-Akquirierung (siehe Materialienband), der zu den 18-Monatsuntersuchungen erhoben wurde, eingeführt. Anhand der Angaben kann ermittelt werden, in welchem Umfang die Probandinnen durch die einzelnen Akquisemethoden von der Studie erfahren haben.

## **2.7 Neurologische Untersuchungsverfahren**

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, erfolgte die Beurteilung der neurologischen Entwicklung der teilnehmenden Kinder mittels des „Neurological Optimality Score“ (NOS). Dieser „Score“ gibt das Gesamtergebnis der neurologischen Untersuchung des Kindes als einen Gesamtpunktwert an. Zur Bewertung dieses Scores wurde das von Prechtel und Beintema (Prechtel & Beintema, 1976) beschriebene „Optimalitäts-Konzept“ herangezogen. Es wird in diesem Konzept betont, dass „Optimalität“ nicht identisch sei mit „normal“. Die Grenzen des „Optimalen“ seien enger gezogen als man für den Normalbereich annimmt. Ebenso wenig sei darum alles, was nicht optimal sei, gleichzusetzen mit pathologisch. Da die Grenzlinie zwischen normal und pathologisch oft nicht genau gezogen werden könne, entgehe man diesem durch den „Optimalitätsbegriff“. Je niedriger ein „Optimalitätsscore“ (also je weniger Subtests optimal beurteilt wurden), desto höher ist die Wahrscheinlichkeit des Kindes in seiner weiteren Entwicklung neurologische Defizite aufzuweisen. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass dieses Untersuchungsergebnis keine hohen Zusammenhänge mit den Ergebnissen neurologischer Entwicklungsuntersuchungen im höheren Lebensalter hat. Es wird davon ausgegangen, dass durch die Plastizität des kindlichen Gehirns kleinere Defizite kompensiert werden können, so dass diese nicht mehr nachweisbar sind (Michaelis & Niemann, 1999).

Für den Einsatz in dieser Studie ist dieses Bewertungsverfahren unter anderem deshalb gut geeignet, weil es nicht nur die in der Medizin im klinischen Gebrauch notwendige Einteilung in gesund oder pathologisch zulässt (kategorial), sondern auch im Bereich der in dieser Studie zum Großteil untersuchten „gesunden Kinder“ Differenzierungen der Qualität neurologischer Entwicklung ermöglicht (dimensionales Untersuchungsverfahren).



**Abbildung 2.8:** Graphische Darstellung des Optimalitätskonzeptes

Es handelt sich also nicht um ein klinisches Untersuchungsverfahren mit der Zielsetzung einer klinischen Diagnose, sondern eine Einschätzung der neurologischen Entwicklung eines Kindes auf einer altersentsprechenden Entwicklungsskala. Für Säuglinge stellt diese Untersuchungsmethode ein empfindliches Instrument für leichte Schäden dar, welches leichteste Unterschiede erfasst und nicht optimales herausfiltert. Dennoch macht sie wegen der starken Kompensationsfähigkeit der Säuglinge keine Aussagen zur weiteren Entwicklung. Es können z. B. auch nach einer längeren Latenzzeit noch weitere neurologische Defekte auftreten.

### **2.7.1 Neurologische Untersuchung des 2 Wochen alten Säuglings**

Die Untersuchung der Säuglinge fand im Rahmen der durchzuführenden Studie im Alter von 2 Wochen statt. Sie wurde durch eine/n Ärztin/Arzt nach entsprechender individueller Terminvereinbarung bei den Familien Zuhause unter Beachtung der normierten Umweltbedingungen (Zimmertemperatur, Beleuchtung, Untersuchungstisch usw.) durchgeführt.

Das neurologische Untersuchungsverfahren für die Kinder im Alter von 2 Wochen, auch als „Säuglings-NOS“ bezeichnet, wurde von H.F.R. Prechtel unter „The Neurological Examination

of the Full-term Newborn Infant“ (Prechtl, 1977) ausführlich beschrieben. Eine deutsche Übersetzung des Verfahrens („Die Neurologische Untersuchung des reifen Neugeborenen“) ist im Georg Thieme Verlag Stuttgart erschienen (Prechtl & Beintema, 1976). Die Untersuchung ist für die ersten drei bis vier Lebenswochen des Neugeborenen mit einem Gestationsalter von mindestens 37 bis 38 Wochen geeignet. Das verwendete Untersuchungsverfahren ist eine Zusammenstellung von altersentsprechenden Untersuchungsverfahren, die die funktionellen Subsysteme des Nervensystems repräsentieren, wobei systematisch alle Teile des Nervensystems untersucht werden. Man unterscheidet neben den verschiedensten Vitalitäts- und Aktivitätszeichen v. a. zwischen zufälligen ungerichteten (Strampeln) und zielgerichteten, strukturierten vegetativen und motorischen Antworten auf bestimmte Reize (Reflexe). Die hierbei untersuchten Aspekte werden in **Tabelle 2.17** zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 2.17:** Aspekte der neurologischen Untersuchung des Neugeborenen nach Prechtl

I.	Körperhaltung	Beobachtung der Ruhehaltung des Kindes (symmetrisch, asymmetrisch, Opisthotonus, Froschhaltung)
II.	Spontane Bewegung	Motilität (hyperkinetisch, hypokinetisch) pathologische Bewegungsweisen Zittern
III.	Tonus	Hypotonie, Hypertonie
IV.	Reflexe	Vorhandensein von Reflexen (fehlende Reflexe) Intensität der Reflexe (schwach, normal, gesteigert) Reizschwelle der Reflexe (niedrig, mittel, hoch)
V.	Schreien	Typ Intensität

Für jedes einzelne Item beschreibt Prechtl in seinem Manual, wie die Untersuchung durchzuführen ist und wie das einzelne Untersuchungsergebnis zu dokumentieren ist. Hierbei liegt der Schwerpunkt der Dokumentation auf den sehr detailliert zu notierenden möglichen Ausprägungen der einzelnen untersuchten Items. Das Ergebnis der Gesamtuntersuchung ist ein Wert, der maximal 42 betragen kann. Dieser Wert wird durch ein rechnerisches Verfahren aus allen untersuchten Items ermittelt. Hierfür wurde eine neue Version des Programms verwendet, die die Funktion zur Berechnung von Subtests nicht beinhaltet.

Dieses Untersuchungsverfahren wurde auch in der bereits vorgestellten niederländischen und Düsseldorfer PCB-Studie eingesetzt (Huisman et al., 1995a; Winneke et al., 2003).



## 2.7.2 Neurologische Untersuchung des 18 Monate alten Kleinkindes

In einer aktuellen Veröffentlichung beschreibt die niederländische Neurologin Hadders-Algra die drei derzeit für die untersuchte Altersspanne zur Verfügung stehenden standardisierten neurologischen Untersuchungsverfahren (Hadders-Algra, 2005). Laut der Autorin ist das in der vorliegenden Studie angewandte Verfahren nach M. S. Hempel gut dazu geeignet, Aussagen über MND (minor neurological dysfunction) zu machen. Die Inter-rater-Objektivität ist mit Werten zwischen 0.62 und 1.00 zufriedenstellend.

Die Untersuchung der Kinder fand im Rahmen der durchzuführenden Studie im Alter von 18 Monaten statt. Sie wurde durch eine/n Ärztin/Arzt nach entsprechender individueller Terminvereinbarung bei den Familien Zuhause durchgeführt.

Das zugrunde liegende Konzept entspricht dem der bereits beschriebenen Säuglingsuntersuchung. Es eignet sich zur Beurteilung der neurologischen Entwicklung von Kindern im Alter zwischen 18 Monaten und vier Jahren. Die Untersuchungstechnik wurde von Marie Susette Hempel unter dem Titel „The Neurological Examination for Toddler-Age“ (Hempel, 1993b) beschrieben und veröffentlicht. Im Folgenden sollen die wesentlichen Inhalte und Ideen dieser Arbeit vorgestellt werden:

Betrachtet man die neurologische Entwicklung dieser Altersgruppe, so fällt zunächst auf, dass die Meilensteine der motorischen Entwicklung (z. B. Sitzen, Krabbeln, Laufen) zu diesem Zeitpunkt in der Regel bereits erreicht wurden. Nach den ersten 18 Lebensmonaten bis zum Erreichen des 4. Lebensjahres ändere sich mehr die Qualität als die Quantität der neurologischen Entwicklung. Diese Altersspanne wird in der zugrunde liegenden englischsprachigen Literatur als „Toddler-Age“ bezeichnet. Dieser Begriff hat im Deutschen keine Entsprechung und könnte wörtlich in etwa als „Watschelkind“ übersetzt werden. Die in der deutschsprachigen Literatur übliche Bezeichnung Kleinkind umfasst die größere Zeitspanne 1. - 6. Lebensjahr.

Die Autoren betrachten das Nervensystem nicht als ein statisches, sondern ein dynamisches System, das sich mit der Zeit, ganz besonders während der Kindheit, verändert. Kinder werden häufig als „kleine Erwachsene“ betrachtet, denen „bestimmte Funktionen“ noch fehlen. Das Nervensystem ist jedoch eher den Bedürfnissen einer Altersgruppe angepasst. Aus klinisch-neurologischer Sicht stellt dieses Alter eine eher „unkritische Phase“ dar, in der nur wenige neurologische Erkrankungen, wie zum Beispiel Muskeldystrophien oder Hirntumore

neu auftreten. Der Großteil der kindlichen Erkrankungen des Nervensystems wird früher symptomatisch und diagnostiziert (Hempel, 1993b).

So steht eine große Auswahl an Untersuchungstechniken für Neugeborene und Säuglinge zur Verfügung. Für „Toddlers“ hingegen sei die Auswahl eher begrenzt. Hinzu kommt, dass Kinder dieses Alters sich häufig ungern von Fremden anfassen lassen, Anweisungen nicht unbedingt befolgen und deren Untersuchung somit oft schwierig und zeitaufwändig ist. Kommt es, so die Autoren in dieser Altersgruppe zu einer Abweichung der Bewegungsqualität, wird diese durch „sorgfältige Beobachtung“ sichtbar.

Das verwendete Manual beschreibt eine altersangepasste Untersuchungstechnik, deren Schwerpunkt auf der Beobachtung motorischer Funktionen in einer Frei-Feld-Situation ist. Die Untersuchung benötigt ca. eine Stunde, wobei der Untersucher durch die Präsentation von Spielzeugen, geeignet sind z. B. Bälle unterschiedlicher Größen, Spielzeugautos, auch aufziehbare, kleine Spielzeugfiguren usw., eine spielerische Situation schafft. Die Räumlichkeit, in der die Untersuchung stattfindet, sollte gemütlich sein (in der vorgestellten Studie werden die Kinder in ihrem häuslichen Umfeld untersucht) und dem Kind genügend Platz zur freien Bewegung bieten. Die typische Arzt-Patienten-Situation (z. B. weißer Kittel) wird vermieden. „Spontanes“ Spiel zwischen dem Untersucher und dem Kind fördert die Mitarbeit des Kindes und ermöglicht es dem Untersucher Situationen zu schaffen, in denen er bestimmte Items beobachten kann. Z. B. kann beim Anreichen von Gegenständen unterschiedlicher Größen beurteilt werden, ob die Handöffnung des Kindes dem jeweiligen Gegenstand angepasst ist (Item 7). Hält das Kind nun einen Gegenstand in einer Hand, bietet man weitere Gegenstände an, und beobachtet, ob die Bewegung der greifenden Hand begleitet ist von einer „spiegelartigen“ Bewegung der kollateralen Hand (z. B. während das Kind mit der einen Hand etwas greift und mit der anderen etwas festhält, wird diese ungewollt geöffnet) (Item 8).

Es wird auf diese Art das Vorhandensein und die Qualität bestimmter Körperbewegungen beobachtet, die Körperhaltung (z. B. Hand, Schulter, Stamm) im einzelnen beurteilt und die Koordination zusammenhängender Bewegungsmuster sowie deren Flüssigkeit dokumentiert. Zusätzlich werden im Rahmen von „manipulativen Untersuchungen“ der Muskeltonus und das Vorhandensein und die Ausprägung unterschiedlicher Reflexe beurteilt. Insgesamt werden 56 Items untersucht, deren „Optimalität“ und Vorschläge zur Untersuchung für jedes Item einzeln in dem Manual beschrieben sind. Die Items sind in die 7 Untergruppen Greifen, Sitzen, Krabbeln, Stehen, Laufen, Kopf und manipulative Untersuchung zusammengefasst.

Werden bei dem Kind Abweichungen einzelner Items von dem „Optimalen“ beobachtet, werden diese unterschieden in „mildly abnormal“ und „abnormal“.

„mildly abnormal“ beschreibt das Vorhandensein leichterer Abweichungen, die nicht zu Beeinträchtigungen des Kindes im täglichen Leben führen. Dies können z. B. leichte Asymmetrien oder leichte Muskelhypo- oder -hypertonien sein. Mit „abnormal“ hingegen wird beurteilt, wenn die Abweichung von der optimalen Bewegung oder z. B. Haltung für das Kind im alltäglichen Leben eine Behinderung darstellt.

Durch Addition der als optimal beurteilten Items erhält man durch diese Untersuchungstechnik einen „Neurologischen Optimalitäts-Score“. Wurden alle altersentsprechend zu beurteilenden Items als „optimal“ bewertet, hat das Kind einen „NOS“ von 56 erreicht. Je höher der NOS, desto besser wurde die neurologische Entwicklung des Kindes eingeschätzt. Ein Programm zur Berechnung von Subtests stand uns nicht zur Verfügung.

Wie auch der Säuglings-NOS ist dieses Manual unter anderem deshalb gut geeignet, weil es als dimensionales Untersuchungsverfahren auch für gesunde Kinder Differenzierungen der Qualität motorischer Entwicklung zu verschiedenen Zeitpunkten ermöglicht und eine Beurteilung hinsichtlich der neurologischen Optimalität erlaubt.

Dieses Verfahren wurde auch in der bereits vorgestellten niederländischen und Düsseldorfer PCB-Studie eingesetzt (Boersma & Lanting, 2000; Huisman et al., 1995b).

#### **2.7.2.1 Qualitätssichernde Maßnahmen und Einarbeitung für die neurologischen Untersuchungsverfahren**

Die Einarbeitung in beide neurologischen Untersuchungsverfahren erfolgte durch eine erfahrene Mitarbeiterin aus Düsseldorf. Diese wurde von Herrn Bert Touwen (Institut für Entwicklungsneurologie der Universität Groningen) eingearbeitet und hat dieses Untersuchungsverfahren bereits in der Feldphase der Düsseldorfer PCB-Studie angewandt (zur Düsseldorfer PCB-Studie siehe: Walkowiak et al., 2001).

Die Kontakte zwischen dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf und dem Institut für Entwicklungsneurologie der Universität Groningen ermöglichten den Untersuchern der Ruhr - Universität - Bochum am 20.09.2002 einen Besuch bei Frau Prof. Dr. Hadders - Algra im o. g. Institut für Entwicklungsneurologie. Beide in der Studie angewandten neurologischen Untersuchungsverfahren, das nach H. F. Prechtl im Alter von 2 Wochen und das nach M. S. Hempel im Alter von 18 Monaten (Hempel, 1993a;

Prechtl & Beintema, 1976) sind in diesem Institut etabliert worden und werden hier seit Jahren u. a. auch im Rahmen von wissenschaftlichen Studien eingesetzt. Unter Supervision von Frau Prof. Dr. Hadders - Algra untersuchten die Mitarbeiter der Ruhr - Universität - Bochum einige Kinder nach dem Verfahren von M. S. Hempel und besprachen eigene Untersuchungsvideos aus Bochum zum Verfahren von H. F. Prechtl. Kurz nach dem Besuch bewertete und kommentierte Frau Prof. Dr. Hadders - Algra zwei Untersuchungsvideos einer Mitarbeiterin aus Bochum nach dem Verfahren von M. S. Hempel. Auch im weiteren Verlauf der Untersuchungen stand Frau Prof. Dr. Hadders - Algra für Fragen zur Verfügung.

Einarbeitung neuer Untersucher: Die Einarbeitung erfolgte vor Ort. Der neue Untersucher war zunächst bei mindestens drei Terminen als Beobachter anwesend. Bei mindestens drei weiteren Terminen wurden die Untersuchungen mit Unterstützung durchgeführt und ggf. durch den erfahrenen Untersucher wiederholt. Bei den folgenden drei Terminen führte der neue Untersucher die Untersuchung unter Beobachtung eigenständig durch. Die Eintragungen der Ergebnisse in den Untersuchungsbogen fanden zunächst gemeinsam und bei den letzten drei Untersuchungen auf getrennten Bögen statt. So konnte der neue Untersucher die Punkte, bei denen eine unterschiedliche Bewertung abgegeben wurde, nochmals mit dem erfahrenen Untersucher abgleichen.

## **2.8 Neuropsychologische Testverfahren**

Für entwicklungspsychologische Fragestellungen, insbesondere Fragen der frühen kognitiven Entwicklung, existieren nach dem internationalen Schrifttum für die hier untersuchte Altersspanne lediglich zwei Verfahren, nämlich die Bayley Scales of Infant Development (BSID) und der Fagan Test of Infant Intelligence (FTII) (Winneke, 1995). Für den BSID gilt, dass die Testzuverlässigkeit bis etwa zum 15. Lebensmonat nur moderat ist (0.30 - 0.40) aber mit steigendem Lebensalter zunimmt (Bayley, 1993). Für den FTII konnte im Extremgruppenvergleich eine Differenzierung von mental retardierten und normal entwickelten Kindern gezeigt werden (Fagan & Detterman, 1992). Eine systematische Überprüfung der Wiederholungszuverlässigkeit wurde (vermutlich) erstmals im Rahmen der Düsseldorfer Kohortenstudie durchgeführt. Bei einem retest-Intervall von zwei Wochen war der Wert nicht signifikant von Null verschieden ( $r = -0.195$ ) (Winneke et al., 1998b).

Für die Erfassung der Qualität des häuslichen Umfeldes als einer wichtigen entwicklungsbestimmenden Einflussgröße existiert lediglich die von Caldwell & Bradley entwickelte Skala

„Home Observation for Measurement of the Environment (HOME)“ (Caldwell & Bradley, 1984). Deren retest-Zuverlässigkeit und Inter-rater-Objektivität wurde im Rahmen der Anpassung an deutsche Verhältnisse an einer kleinen Stichprobe (n = 26) 5/7 und 16/18 Monate alter Kinder überprüft und bei 11-Monatsintervallen mit Werten von 0.71 bzw. 0.72 als sehr zufriedenstellend ermittelt (Walkowiak, 2000; Walkowiak et al., 2001).

### **2.8.1 Bayley-Skalen zur kindlichen Entwicklung (BSID)**

Im vorliegenden Fall wurde die aktuelle zweite Version der Bayley Scales of Infant Development (BSID) verwendet (Bayley, 1993). Es wurden die Aufgaben der mentalen und der motorischen Skalen berücksichtigt. Die Untersuchung der Kinder fand durch eine(n) diplomierte(n) Psychologen/in nach Terminvereinbarung im häuslichen Umfeld statt. Bei überwiegend oder rein türkischsprachigen Familien wurden die Testanweisungen in deren Muttersprache durchgeführt. In diesen Fällen war immer ein türkisch sprechender Mitarbeiter anwesend.

Nach Gewöhnung an die Testsituation und den Untersucher wird mit der Untersuchung begonnen, wobei zu Beginn das Kind auf dem Schoß der Betreuungsperson (meist die Mutter) sitzt. Als Testmaterialien dienen Dosen, Würfel, Ringe und anderes, die dem Kind vom Versuchsleiter präsentiert wurden. Die Regeln des Durchführungshandbuches zur Vermeidung von Überbeanspruchung, Ermüdung usw. wurden derart eingehalten, dass alters- und leistungsabhängig ein individueller Satz von Aufgaben für die beiden Skalen festgelegt wurde. Die Testaufgaben sind nach Schwierigkeitsgrad geordnet. Wenn das Testausgangsittem individuell festgelegt war, so galten alle leichteren Aufgaben als richtig beantwortet. **Tabelle 2.18** und

**Tabelle 2.19** zeigen die für einjährige Kinder zu bearbeitenden Aufgaben. Jede Aufgabe ist im Testhandbuch sowohl in der Durchführungsanweisung als auch in der Bewertung detailliert beschrieben.

**Tabelle 2.18:** Mentale Skala (Manual Items 71-100)

71	das Kind wiederholt Vokal-Konsonanten-Kombinationen
72	... schaut nach dem Inhalt einer Box
73	... schlägt die Seiten eines Buches um
74	... legt einen Würfel in eine Tasse
75	... versucht einen dritten Würfel zu sichern
76	... plappert ausdrucksvoll
77	... schiebt ein Auto
78	... spricht vier verschiedene Vokal-Konsonanten-Kombinationen
79	... steckt seine Finger in vorgegebene Löcher in einem Holzbrett
80	... nimmt den Deckel einer Dose ab
81	... reagiert auf eine gesprochene Aufforderung
82	... hält einen Ring an einer Schnur aufgehängt (nach Demonstration)
83	... drückt ein „Quietschetier“ zusammen (nach Demonstration)
84	... findet einen versteckten Gegenstand unter einer von zwei Tassen wieder (vor den Augen des Kindes versteckt)
85	... schüttet eine Perle aus einer Glasflasche
86	... legt drei Würfel in eine Tasse
87	... kann einen Holzstab wiederholt in eine Holzleiste mit vorgegebenen Löchern stecken
88	... zieht ein Spielzeug aus der geöffneten Seite einer durchsichtigen Box
89	... steckt sechs quadratische Perlen durch eine verengte Öffnung in eine Dose
90	... legt ein Puzzleteil richtig in ein Formenpuzzle
91	... kritzelt spontan auf ein Blatt Papier
92	... kann eine runde Schachtel schließen
93	... kann ein rundes Puzzleteil in ein Formenpuzzle einfügen
94	... imitiert Wörter
95	... legt neun Würfel in eine Tasse
96	... findet sofort einen versteckten Gegenstand unter einer von zwei umgedrehten Tassen wieder
97	... kann einen Turm aus mindestens zwei Bauklötzchen bauen
98	... kann alle sechs Stäbe in eine Holzleiste stecken (innerhalb 70 sec.)
98	... zeigt auf richtige Abbildungen
100	... benutzt zwei verschiedene Worte im richtigen Sinne

**Tabelle 2.19:** Motorische Skala (Manual Items 58-72)

58	das Kind greift einen Stift (ausreichend am hintersten Ende)
59	... steht auf I
60	... läuft mit Hilfe
61	... steht alleine
62	... geht alleine
63	... geht alleine mit guter Koordination
64	... wirft einen Ball.
65	... hockt sich kurz hin (kann hockend Balance halten z. B. beim Aufstehen)
66	... steigt eine Treppe mit Hilfe hoch
67	... geht rückwärts
68	... steht auf II
69	... geht eine Treppe mit Hilfe herunter
70	... greift einen Stift mindestens in der Mitte des Schaftes
71	... geht seitwärts
72	... kann auf dem rechten Fuß mit Hilfe stehen

Nach fünf nacheinander nicht gelösten Aufgaben wird mit einem leichteren Aufgabenblock begonnen. Der Test wird beendet, wenn das Kind bei 3 (motorisch 2) Aufgaben versagt. Eine deutsche Normierung gibt es nicht. Eine Übertragung der US-amerikanischen Normen auf

deutsche Verhältnisse ist problematisch. Auch ist nicht bekannt, ob zwischen deutschen und türkischen Kindern systematische Unterschiede bestehen. In dieser Studie wurden daher, wie auch schon früher (Walkowiak et al., 2001), Rohwerte den Bewertungen zugrunde gelegt. Diese sind die Summen der erfolgreich gelösten Aufgaben.

### **2.8.2 Der Fagan-Test der kindlichen Intelligenz (FTII)**

Trotz der oben genannten methodischen Bedenken und negativer Befunde in der Düsseldorfer Kohortenstudie (Winneke et al., 1998b) wurde der FTII im Alter von 12 Monaten von einer speziell eingearbeiteten Diplom-Psychologin (Ursula Zovkic) zusammen mit dem BSID erneut durchgeführt, weil zwischenzeitlich PCB-Effekte bei 7- und 12 Monate alten Kindern publiziert worden waren (Darvill et al., 2000), deren unabhängige Überprüfung geboten erschien. Auf Testgütekriterien wurde eingangs hingewiesen. Repräsentative Normwerte für die deutsche Version liegen nicht vor. Der FTII nutzt die Fähigkeit des Kindes visuelle Reizmuster (menschliche Gesichter) detailliert wahrzunehmen, zu speichern und zu einem späteren Zeitpunkt wieder abzurufen. Mit diesem Test sollte ein frühzeitig einsetzbares Testinstrument für klinische Zwecke verfügbar gemacht werden, das Aussagen über die intellektuelle Entwicklung von Risikokindern möglich machen sollte.

Im Rahmen der Untersuchung wird dem Kind zunächst für kurze Zeit ein menschliches Gesicht präsentiert, das anschließend mit einem anderen zusammen dargeboten wird. Entsprechend dem Konzept der „novelty preference“ wird erwartet, dass das Kind nunmehr das neue Gesicht bevorzugt fixiert, da es das zuvor gezeigte gespeichert hat. Die Fixationspräferenz des neuen gegenüber dem bekannten Gesicht dient als Grundlage der Bewertung. Sie wird in Sekunden gemessen und in Prozent Bevorzugungszeit registriert. Der Test besteht aus zehn solcher Demonstrationsserien mit verschiedenen, z. T. farbigen Gesichtern, die dem Kind auf einer Demonstrationsbühne präsentiert werden, während der Versuchsleiter durch ein Beobachtungsloch die Fixation des Kindes registriert und ihre Dauer mittels Computer misst. Das Testergebnis („novelty score“) ergibt sich aus der Fixationsdauer der jeweils neuen Bilder geteilt durch die Dauer der Gesamtfixationszeiten beider Bilder, multipliziert mit 100 (Fagan & Detterman, 1992).

### **2.8.3 Mütterliche Intelligenz, Wortschatztest des HAWIE-R**

Zur groben Abschätzung des erblichen Anteils der Intelligenzentwicklung wurde der Wortschatztest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztestes für Erwachsene (HAWIE-R) verwendet,

aus untersuchungspraktischen Gründen fast ausschließlich bei den Müttern. Diese Untersuchung erfolgte im Rahmen der 12- und 18-Monatsmessungen.

Der HAWIE-R ist ein etabliertes Messinstrument mit sehr guten Testgütekriterien (Reliabilität, Validität) und validen altersspezifischen Normwerte (Wertpunkte) aus repräsentativen, ausreichend großen Eichkollektiven. Der Wortschatztest des HAWIE, der von allen Untertests die höchste Korrelation mit dem Gesamt-IQ aufweist, besteht aus 32 nach Schwierigkeit geordneten Wörtern, deren Bedeutung der Proband erklären soll; entscheidend ist hierbei die Richtigkeit der Erklärung, nicht die Qualität der Verbalisierung. Nach fünf falschen oder fehlenden Antworten wird der Test abgebrochen. Die Gesamtzahl richtiger Antworten ergibt den Rohwert, der nach den Testnormen des Handbuches in altersunabhängige Wertpunkte (Mittelwert 10, SD = 2) transformiert wird. Trotz nahe liegender Bedenken, wurde dieser Test auch für die türkischen Mütter verwendet.

#### **2.8.4 Qualität des häuslichen Umfeldes (HOME-Skala)**

Zur Erfassung der Qualität des häuslich-familiären Umfeldes wurde im Alter von 18 Monaten das HOME-Inventar in Form eines halbstandardisierten Gespräches mit den Müttern in Gegenwart des Kindes durchgeführt (Dokumentationsbogen siehe Materialienband). Die Durchführungsdauer beträgt ca. 30 Minuten.

Das in den USA entwickelte und zwischenzeitlich auch in einigen anderen Ländern eingeführte Verfahren wurde inzwischen auch an deutsche Verhältnisse angepasst und in seinen Testgütekriterien überprüft (Walkowiak, 2000; Walkowiak et al., 2001). Da in die Kohortenstudie auch Kinder aus türkischen Familien einbezogen werden sollten, wurde eine Überarbeitung des HOME-Inventars zum Zwecke der Anwendbarkeit auf beide Untersuchungsgruppen angestrebt. Eine Gruppe vom Institut für interkulturelle Pädagogik der GH Essen (Otyakmaz & Boos-Nüning, 2002) erarbeitete in einem Teilprojekt Zusatzfragen, die den Besonderheiten im Erziehungsverhalten türkischer Familien Rechnung tragen sollten. Den 45 Items der deutschen Fassung wurden so 16 weitere hinzugefügt, die Frau Otyakmaz aufgrund von Expertenbefragungen als angemessen und sinnvoll ermittelt hatte.

Die 45 Aufgaben der Originalfassung umfassen die fünf Bereiche „emotionale und verbale Reaktionen der Mutter“ (1-11), „Akzeptanz des Kindes“ (12-19), „Organisation der Lebensumwelt“ (20-25), „Versorgung mit Spielmaterial“ (26-34), „Beschäftigung der Mutter mit dem Kind“ (35-40), sowie „Möglichkeiten zur Variation der täglichen Stimulation“ (41-45). Die 16



Zusatzitems der türkischen Version umfassen die Bereiche „verbale und non-verbale Kommunikation“ (1-3), „soziale Kontakte“ (4-12), und „geistige und körperlich Animation“ (13-16). Es wurde stets das vollständige Inventar vorgegeben (45 + 16). Im Rahmen der Auswertung wurde jedoch für Kinder deutscher Eltern nur die international etablierte 45er Version, für solche türkischer Migrantenkinder zusätzlich die Version mit den 16 Sonderitems berücksichtigt.

Eine wesentliche Bedingung für die valide Erfassung der HOME-Daten ist es, dass das Gespräch mit der Hauptbetreuungsperson (fast immer die Mutter) in Gegenwart des Kindes stattfindet und dass das Kind wach und unbeeinträchtigt ist. Ein Teil der Daten wird durch Beobachtung, das meiste jedoch im Gespräch erhoben. Für alle Items gibt es nur die Antwortalternativen ja/nein, und für jede positive Bewertung wird ein Punkt vergeben. Die Summe aller Punkte ergibt den Gesamtwert, also maximal 45 für die Originalversion.

## 2.9 Statistische Auswertung

### *Zielsetzung und Umfang*

Das Ziel der Auswertung bestand darin, die Fragestellungen der Studie, wie sie im Projekthandbuch formuliert wurden, angemessen zu beantworten (siehe Abschnitt 1.3).

Im Einzelnen beinhaltete die statistische Auswertung die folgenden Teilschritte:

#### 1) Deskription

- Immissionsbelastung der Mütter durch PCDD/F
- PCDD/F- bzw. PCB-Konzentrationen im Blut von Schwangeren
- PCDD/F- bzw. PCB-Konzentrationen in der Muttermilch stillender Mütter
- kindliche neurologische und neuropsychologische Entwicklungsparameter und kindliche und mütterliche Schilddrüsenhormonparameter
- potenzielle Confounder der Zusammenhangsanalyse einschließlich psychologischer Messgrößen und häusliches Umfeld des Kindes
- Human-Biomonitoring: Blei im Schwangerenblut, Cadmium und Quecksilber im mütterlichen Urin, und Selen im Schwangerenserum

#### 2) Zusammenhangsanalyse

- PCDD/F bzw. PCB im Blut oder in der Muttermilch und kindliche neurologische/neuropsychologische Entwicklungsparameter unter Berücksichtigung relevanter Confounder

- PCDD/F bzw. PCB im Blut oder in der Muttermilch und kindlicher/mütterlicher Schilddrüsenhormonstatus unter Berücksichtigung relevanter Confounder
- kindlicher/mütterlicher Schilddrüsenhormonstatus und kindliche neurologische/neuropsychologische Entwicklungsparameter unter Berücksichtigung relevanter Confounder

### **Deskription**

In die Deskription wurden alle erhobenen Werte aller Kinder - ohne Berücksichtigung der engeren Einschlusskriterien - einbezogen. Viele untersuchte Größen sind quantitativ. Deren Verteilung wurde mit dem arithmetischen Mittel (AM) und der Standardabweichung (SA) charakterisiert. Da die Verteilung einiger Größen linkssteil ist, d. h. der Median der Verteilung liegt links vom arithmetischen Mittel bei kleineren Werten, wurde überdies das geometrische Mittel (GM) mit dem zugehörigen Streufaktor (SF) angegeben, welches dann besser als das arithmetische Mittel die Verteilung charakterisieren kann. Bei den Expositionsgrößen wurde an Stelle des Streufaktors das 95 % Konfidenzintervall angegeben. Überdies wurden jeweils noch Minimum (MIN) und Maximum (MAX) der Werte sowie einige relevante Perzentile angegeben, nämlich das 5te (P5), das 10te (P10), das 50te (MED), das 90te (P90) und das 95te (P95).

Im Fall binärer Größen wurde der Prozentanteil positiver Merkmalsträger als kennzeichnender Parameter der Verteilung im Untersuchungsareal verwendet. Bei kategoriellen Größen wurden die Prozentanteile in den einzelnen Kategorien angegeben.

### **Zusammenhangsanalyse**

In die Zusammenhangsanalysen wurden nur die Daten derjenigen Kinder aufgenommen, die den Einschlusskriterien (**Tabelle 2.20**) genügten (siehe hierzu auch Abschnitte 2.1.3.1 und 2.1.3.2). Den Zusammenhangsanalysen wurde eine Deskription vorangestellt, in der alle in den Zusammenhangsanalysen verwendeten Variablen nach dem oben angegebenen Schema ausschließlich für das den engeren Einschlusskriterien genügende Kollektiv beschrieben wurden. Die Zusammenhangsanalysen wurden einmal für alle Kinder und dann zusätzlich unter Einschluss nur der deutschen Kinder, deren Eltern keine langen Aufenthalte außerhalb Westdeutschlands hatten (<2 Jahre), durchgeführt, da eine Effektmodifikation durch die Nationalität und somit unbekannte Schadstoffexpositionen nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei dem im Folgenden dargelegten statistischen Auswertungsansatz handelt es sich um eine grundsätzlich bereits in anderen umweltepidemiologischen Studien (z. B. in der „Hot

Spot“-Studie) etablierte Vorgehensweise, die an die spezifischen Fragestellungen dieser Studie adaptiert wurde.

Zur analytischen Auswertung wurden Regressionsmodelle herangezogen, die es erlaubten zu beurteilen, ob der Einfluss einer Exposition auf eine Zielgröße auch nach Berücksichtigung weiterer Faktoren (potenzielle Confounder/Störgrößen) statistisch bedeutsam war. Grundsätzlich besitzen die verwendeten linearen Regressionsmodelle die folgende Form:

$$y = \alpha + \beta \cdot EXPO + \sum_{i=1}^k \gamma_i x_i$$

In diesem Modell wurde die abhängige Variable (Zielgröße)  $y$  entweder untransformiert (bei normalverteilten Größen) oder logarithmisch transformiert (bei log-normalverteilten Größen) verwendet. Zielgrößen sind die Scores aus der Untersuchung der kindlichen neurologischen/neuropsychologischen Entwicklungsparameter sowie die Schilddrüsenhormone im Nabelschnurserum und im Schwangerenserum. EXPO steht für die Expositionsvariable. Expositionsvariablen sind zum einen die logarithmisch transformierten Konzentrationen von PCDD/F bzw. PCB im Blut- oder in Muttermilchfett als WHO TEq-Werte, Kongenerensummen oder Einzelkongenere und zum anderen die logarithmisch transformierten Konzentrationen der Schilddrüsenhormone (T3, T4, TSH) im Serum der Mutter und im Nabelschnurblut. Die  $x_i$  sind weitere Einflussgrößen, die neben der Exposition die abhängige Variable beeinflussen können; sie stellen im Zusammenhang dieser Auswertung potenzielle Confounder dar. Ist der potenzielle Confounder in der untersuchten Gruppe auch mit den Expositionsvariablen assoziiert, so verhält er sich im Regressionsmodell tatsächlich als Confounder, d. h. er ist dann eine Größe, deren Nichtberücksichtigung zu einer Verzerrung des zu schätzenden Wirkungszusammenhanges führen würde.

Die Regressionskoeffizienten des Modells wurden nach der Maximum-Likelihood-Methode geschätzt. Für die Darstellung wurden sie in anschaulich zu interpretierende Kenngrößen umgewandelt, wobei zwei Fälle zu unterscheiden waren. Blieb die Zielgröße untransformiert, wurde der Koeffizient in eine relative Mittelwertsdifferenz (abgekürzt MD) transformiert. Diese relative Mittelwertsdifferenz wurde nach Addition eines vorgegebenen Mittelwertes auf denselben vorgegebenen Mittelwert bezogen und gibt an, um welchen Faktor sich das vorgegebene arithmetische Mittel ändert, wenn die betrachtete Einflussgröße um eine Einheit erhöht wird. War die Zielgröße log-transformiert, wurde der Koeffizient in einen Quotienten des geometrischen Mittelwertes (abgekürzt MQ) transformiert. Dieser Quotient gibt an, um wie viel der geometrische Mittelwert sich ändert, wenn die betrachtete Einflussgröße um eine Einheit erhöht wird. Der Vorteil dieser Umwandlung der geschätzten Regressionsparameter liegt

darin, dass für beide Zielgrößentypen immer ein Verhältniswert (Ratio) angegeben ist, dessen so genannter Null-Wert die Eins ist; d. h. das Ratio nimmt genau dann exakt den Wert 1 an, wenn keine Wirkung der Einflussgröße vorliegt. Um die genannten Wirkungsmaße für die verschiedenen Einflussgrößen einschließlich der Confounder besser untereinander vergleichen zu können, wurde im Falle einer untransformiert verwendeten stetigen Einflussgröße als Bezugseinheit die gerundete Differenz des 10ten und 90ten Perzentsils im Untersuchungskollektiv (**Tabelle 2.21**), also der Unterschied zwischen einer sehr hohen und einer sehr niedrigen Belastung im Untersuchungskollektiv, verwendet, im Falle einer log-transformierten Einflussgröße wurde eine Verdoppelung der Einflussgröße angenommen. Bei dichotomen Einflussgrößen war, wenn anwendbar, die Bezugsgruppe der belastungsfreie bzw. geringere belastete Teil des Untersuchungskollektivs. Einflussgrößen mit mehr als zwei Kategorien wurden im Regressionsmodell durch eine entsprechende Anzahl (Anzahl der Kategorien weniger 1) von so genannten Dummy-Variablen repräsentiert. Die Wirkungsmaße einer solchen mehrkategorialen Einflussgröße verwendeten dann immer eine ausgewählte gemeinsame Kategorie als Referenz. Die Berechnungen der Regressionsmodelle wurden mit SAS durchgeführt (SAS 9.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

### ***Variablen der Zusammenhangsanalysen***

In **Tabelle 2.22** sind die Zielvariablen und die interessierenden Einflussgrößen zusammengestellt. Die Schilddrüsenhormone waren sowohl Ziel- als auch Einflussgrößen. Außer den in **Tabelle 2.22** angegebenen Einflussvariablen der Exposition wurden noch weitere Untergruppen von Toxizitätsäquivalenten und Kongeneren sowie einzelne Kongenere als Variable der Exposition in entsprechenden Regressionsrechnungen untersucht (**Tabelle 2.23**). Allerdings auf Grund der hohen Korrelation untereinander wurden nur Ergebnisse erzielt, die identisch mit denen der beiden entsprechenden Einflussvariablen der Exposition in **Tabelle 2.22** waren. Die Liste der potenziellen Confounder ist der Verknüpfungsmatrix in **Tabelle 2.24** zu entnehmen (die Namen der in **Tabelle 2.21** und **Tabelle 2.24** angegebenen Variablen entsprechen weitgehend denen, die generell in der Deskription benutzt wurden).

Die Anzahl potenzieller Confounder (Störgrößen) war im Verhältnis zur Zahl untersuchter Kinder recht hoch. Überdies waren einzelne Confounder miteinander korreliert und konnten daher kaum unabhängigen Erklärungswert haben. Es wurde daher ein zweistufiges Auswahlverfahren für die Confounder angewandt. In der ersten Stufe wurde eine Gruppe von Einflussgrößen ausgewählt, die auf jeden Fall einbezogen werden musste. Dies betraf einmal die Gruppe von Variablen, deren Einfluss nach der im Projekthandbuch beschriebenen

Fragestellung (Projekthandbuch Kapitel 2: Fragestellungen) auf jeden Fall untersucht werden sollte, und zum anderen Variablen, deren starker Einfluss auf die Zielgrößen aus vorangegangenen Studien bekannt war. In der zweiten Stufe wurden aus der Liste der möglichen Confounder (Tabelle 2.24) diejenigen zusätzlich ausgewählt, die auch nach Berücksichtigung der Variablen der ersten Stufe noch einen Zusammenhang mit mindestens einer Zielgröße zeigten (p-Wert für Partialkorrelationen  $< 0,10$ ). Dieses zweistufige Verfahren ergab die in der Verknüpfungsmatrix (**Tabelle 2.24**) entsprechend markierte endgültige Auswahl.

**Tabelle 2.20:** Einschlusskriterien (siehe Abschnitte 2.1.3.1 und 2.1.3.2)

Vorliegende Einverständniserklärung
Deutsche oder türkische Nationalität bzw. Sprache
Keine ernsthaften Komplikationen während der Schwangerschaft
Keine Frühgeburt ( $>$ errechneter Geburtstermin -21 Tage)
1., 2. oder 3. Kind
Keine ernsthaften Geburtskomplikationen
Keine angeborenen Anomalien
APGAR $\geq 8$
Blutentnahme der Mutter vor der Geburt des Kindes (nur für Schilddrüsenhormone der Mutter)

**Tabelle 2.21:** Bezugseinheiten von Einflussvariablen zur Berechnung der Wirkungskenngrößen

Kurzbezeichnung	Beschreibung	Bezugseinheit
alter_m	Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes	10 [Jahr]
Gesamtst	Gesamtstilldauer	60 [Woche]
SchwDaue	Schwangerschaftsdauer	4 [Woche]
sumgesstill	Gesamtstilldauer andere Kinder	15 [Monat]

**Tabelle 2.22:** Zielvariable und Einflussgrößen

Kurzbezeichnung	Beschreibung
Zielvariable	
nos2w	Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 2 Wochen
nos18M	Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 18 Monaten
mental12	Mentale Entwicklung nach Bayley im Alter von 12 Monaten
motor12	Motorische Entwicklung nach Bayley im Alter von 12 Monaten
Einflussvariable der Exposition	
B_GTE_1M	WHO-TEq PCDD/F+PCB [pg/g Blutfett]
M_GTE_1M	WHO-TEq PCDD/F+PCB [pg/g Milchfett]
Ziel- und Einflussvariable (Schilddrüsenhormone)	
SSer_T3_2M	T3 [µg/l] (Schwangerenserum)
SSer_T4_2M	T4 [µg/l] (Schwangerenserum)
SSer_TSH_2M	TSH [mIU/l] (Schwangerenserum)
SSer_FT3_2M	FT3 [pmol/l] (Schwangerenserum)
SSer_FT4_2M	FT4 [ng/l] (Schwangerenserum)
NSer_T3_2M	T3 [µg/l] (Nabelschnurserum)
NSer_T4_2M	T4 [µg/l] (Nabelschnurserum)
NSer_TSH_2M	TSH [mIU/l] (Nabelschnurserum)
NSer_FT3_2M	FT3 [pmol/l] (Nabelschnurserum)
NSer_FT4_2	FT4 [ng/l] (Nabelschnurserum)

**Tabelle 2.23:** Weitere Einflussvariablen der Exposition (vgl. **Tabelle 2.24**)

WHO-TEq (PCDD/F) im Blutfett
WHO-TEq (PCDD/F) im Milchfett
WHO-TEq (PCB) im Blutfett
WHO-TEq (PCB) im Milchfett
Σ PCB138, PCB153, PCB180 im Blutfett
Σ PCB138, PCB153, PCB180 im Milchfett
12378-PeCDD (# D54) im Blutfett
23478-PeCDF (# F114) im Blutfett
23'44'5-PeCB im Blutfett
33'44'5-PeCB im Blutfett
233'44'5-HxCB im Blutfett

**Tabelle 2.24:** Potenzielle Confounder (Störgrößen) und ihre Einbeziehung in ein Regressionsmodell (Verknüpfungsmatrix)

Kurzbezeichnung	Beschreibung	Modelleinbeziehung						
		Zielvariable						
		Neurol. Optimalität 2 W	Neurol. Optimalität 18 M	Bayley-Skalen mental. Entw. 12 M	Bayley-Skalen motor. Entw. 12 M	Fagan-Test 12 M *)	Schilddrüsenhormone Mutter	Schilddrüsenhormone Nabelschnur
alter_m	Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes [Jahre]	X	X	X	X	X	X	X
bmi_vorgeb	BMI der Mutter vor der Schwangerschaft	X	X	O	O	O	X	X
edumax_gr	Schulbildung der Eltern	O	X	XX	XX	XX	O	O
berumax_gr	Berufsbildung der Eltern	O	X	XX	XX	XX	O	O
HerkMu §)	Herkunft der Mutter	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
ErzSpr	In welcher Sprache wird Kind erzogen [Deutsch=1 Deutsch/Türkisch=2 Deutsch/Andere=3]	O	O	X	X	X	O	O
Home	Score zur Erfassung des häuslichen Umfeldes	O	X	XX	XX	XX	O	O
wort_m +)	HAWIE/Wortschatztest der Mutter [Wertpunkte]	O	X	XX	XX	XX	O	O
paritaet	Anzahl der lebendgeborenen Kinder	X	X	X	X	X	O	X
ErstGrav	Erste Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	X	X	X	X	X	X	X
RBelast	Einstufung der Belastung durch passives Rauchen in letzten 10-15 Jahren [gar nicht=0 eher schwach=1 eher stark=2]	X	X	X	X	X	X	X
RWaehr	Während der Schwangerschaft geraucht (0=Nein, 1=1-5 Z/T, 2=6-10 Z/T, 3=11-15 Z/T, 4=16-20 Z/T, 5= >20 Z/T)	X	X	X	X	X	X	X
AlkInSch	Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
SchwDaue	Schwangerschaftsdauer [Wochen]	X	X	X	X	X	X	X
ErkrWaeh	Erkrankungen während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	X	X	X	X	X	X	X
EntbModu	Entbindungsmodus [spontan=1 Sektio, geplant=2 vaginal, instrumentell=3 Notsektio=4]	X	X	X	X	X	O	X
Sex	Neugeborenes: Geschlecht [M=1 W=2]	X	X	X	X	X	O	X
gebGew_kg	Geburtsgewicht [kg]	X	X	X	X	X	O	X
GebGro	Neugeborenes: Körpergröße bei Geburt in cm	X	X	O	O	O	O	X
Kopfumf	Neugeborenes: Kopfumfang bei Geburt in cm	X	X	O	O	O	O	X
Apgar05	Neugeborenes: APGAR 5 min.	X	X	X	X	X	O	X
BlutgasP	Neugeborenes: Blutgasanalyse (Nabelschnurarterie): ph-Wert	X	X	X	X	X	O	X
gelbsuch_jn	Neugeborenes: Neugeborenen gelbsucht (Ja vs. Nein)	X	X	X	X	X	O	X
Infekt	Neugeborenes: Neugeboreneninfektion [Nein=0 Ja=1]	X	X	X	X	X	O	X

Kurzbezeichnung	Beschreibung	Modelleinbeziehung						
		Zielvariable						
		Neurol. Optimalität 2 W	Neurol. Optimalität 18 M	Bayley-Skalen mental. Entw. 12 M	Bayley-Skalen motor. Entw. 12 M	Fagan-Test 12 M *)	Schilddrüsenhormone Mutter	Schilddrüsenhormone Nabelschnur
Medis	Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	X	X	X	X	X	X	X
Gesamtst	Gesamtstilldauer [Wochen]	O	X	X	X	X	O	O
B_SDErkr	Ist eine Erkrankung an der Schilddrüse bekannt (Ja vs. Nein)	X	X	X	X	X	XX	XX
MedisJod	Jodpräparate in der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	X	X	X	X	X	XX	XX
SU_Iod_2M	Iod [ $\mu\text{g/l}$ ] (mütterlicher Urin)	O	O	X	X	X	XX	XX
SB_Pb_2M	Blei [ $\mu\text{g/l}$ ] (Schwangerenblut)	XX	XX	XX	XX	XX	X	X
SSer_Se_2M	Selen [ $\mu\text{g/l}$ ] (Schwangerenserum)	O	O	O	O	O	XX	XX
SU_Cd_2M	Cadmium [ $\mu\text{g/l}$ ] (mütterlicher Urin)	O	O	O	O	O	XX	XX
SU_Hg_2M	Quecksilber [ $\mu\text{g/l}$ ] (mütterlicher Urin)	XX	XX	XX	XX	XX	X	X
NOS2W_alt	Differenz zwischen Erfassungsdatum NOS2W und Geburtsdatum des Kindes [Tage]	XX	O	O	O	O	O	O
NOS18M_alt	Differenz zwischen Erfassungsdatum NOS18Mon und Geburtsdatum des Kindes [Wochen]	O	XX	O	O	O	O	O
U1_Untersucher	Untersucher NOS 2 Wo	XX	O	O	O	O	O	O
U3_Untersucher	Untersucher NOS 18 Mon	O	XX	O	O	O	O	O

O Einbeziehung nicht sinnvoll

X Einbeziehung sinnvoll, aber zu überprüfen

XX Einbeziehung grundsätzlich

„grau“ Einbeziehung endgültig

\*) keine Regressionsergebnisse im Bericht dargestellt; siehe Abschnitt 3.1.10.4

+) nicht in Regressionsrechnungen berücksichtigt; siehe Abschnitt 3.3.1.2

§) als Schichtvariable verwendet: 1) deutsch und türkisch, 2) nur deutsch



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskription der Studiendaten

Die deskriptive Auswertung der Studiendaten erfolgt in diesem Abschnitt 3.1 mit Bezug auf das Gesamtkollektiv, das heißt unter Einschluss aller Probanden, die an der Studie teilgenommen haben.

#### 3.1.1 Auswertung der Probanden-Akquirierung

**Tabelle 3.1** zeigt die Auswertung der Befragung zur Probanden-Akquirierung. Für die Auswertung standen die Angaben von 215 Probandinnen zur Verfügung. Die meisten Studienteilnehmerinnen (142) wurden durch die niedergelassenen Ärzte (in den meisten Fällen Gynäkologen) auf die Studie aufmerksam gemacht. Ein weiterer großer Anteil von 40 Studienteilnehmerinnen erfuhr durch die Zeitung von der Studie.

**Tabelle 3.1:** Auswertung zur Probanden-Akquirierung

Über die Studie erfahren durch:	Anzahl
Arztpraxis	142
Tageszeitung	40
Bekannte	6
Bürgerinitiative	1
Vortrag	1
Anders	25

#### 3.1.2 Anzahl der Studienteilnehmerinnen bezogen auf die Geburtenraten („Response“)

Da für diese Studie, wie in der Planungsphase beschlossen, nicht die Staatsangehörigkeit, sondern das Herkunftsland (im Sinne des Kulturkreises) der Mutter zur Beurteilung der psychologischen Zielgrößen von Bedeutung war, ist ein Vergleich mit den Daten des Amtes für Statistik der Stadt Duisburg nur sehr eingeschränkt möglich. Die Staatsangehörigkeit der Probandinnen wurde nicht erfasst. Durch das Amt für Statistik der Stadt Duisburg liegen Jahresangaben für die Geburtenraten differenziert nach der Staatsangehörigkeit und dem Stadtteil vor. Eine Bestimmung der Responserate im Sinne der Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie 2004) war aus diesem Grunde nicht möglich.

Entsprechend der Einschlusskriterien sollten zunächst deutsche und türkische Mutter-Kind-Paare aus Duisburg-Süd einschließlich Rheinhausen an der Untersuchung teilnehmen können. Zum Vergleich der Geburtenraten mit der Anzahl der Studienteilnehmerinnen konnten die Jahre 2001 und 2002 herangezogen werden, da in diesen Jahren über die gesamten 12 Monate Probandinnen im Duisburger Süden und in Rheinhausen rekrutiert wurden. Die Erweiterung des Studiengebietes auf das gesamte Stadtgebiet Duisburg erfolgte nur für ca. 6 Monate. Ein Vergleich mit der Jahresstatistik ist für diese Stadtteile folglich nicht möglich. Unter den genannten Einschränkungen lassen sich folgende Aussagen machen:

**Tabelle 3.2** zeigt, dass im Raum Duisburg-Süd (Bissingheim, Wedau, Buchholz, Wanheim-Angerhausen, Großenbaum, Rahm, Huckingen, Hüttenheim, Ungelsheim, Mündelheim) bezogen auf die Gesamtzahl der Geburten mehr Probandinnen akquiriert werden konnten als in Duisburg-Rheinhausen (Rheinhausen-Mitte, Hochemmerich, Bergheim, Friemersheim, Rumeln-Kaldenhausen). Im Jahr 2001 konnten in Duisburg-Süd ca. 14 % (2001) und 7,9 % (2002) der deutschen Schwangeren für die Studienteilnahme gewonnen werden. Dieser Anteil lag entsprechend bei den türkischen Schwangeren mit ca. 22 % (2001) und 29 % (2002) höher. Es ist sicherlich anzunehmen, dass das Kollektiv der Neugeborenen mit türkischstämmigen Migrationshintergrund größer ist als das der Neugeborenen mit türkischer Staatsangehörigkeit. Deshalb dürften die Anteilprozentage mit 22,% und 20,3% überschätzt sein.

**Tabelle 3.2:** Vergleich der Anzahl teilnehmender Kinder zur Geburtenrate

	2001		2002	
	Deut.*	Türk.*	Deut.*	Türk.*
Duisburg Süd				
Anzahl der Geburten	448	63	480	41
Anzahl der Neugeborenen in der Studie	64	14	38	12
Anteil in Prozent	14,3	22,2	7,9	29,3
Duisburg Rheinhausen				
Anzahl der Geburten	520	118	521	106
Anzahl der Neugeborenen in der Studie	19	3	15	3
Anteil in Prozent	3,7	2,5	2,9	2,8

\* Nationalität nach Angaben des Amtes für Statistik der Stadt Duisburg = Staatsangehörigkeit des Kindes  
Nationalität „Dioxin-Kinder-Studie“ nach Selbsteinschätzung der Mutter (Herkunftsland Vater/Mutter, HerkMu und HerkVa, wenn Vater oder Mutter Angabe „Türkei“ dann „türkisch“ oder wenn Vater und Mutter Angabe „Deutschland“ dann „deutsch“

### 3.1.3 Deskription des Studienkollektivs

#### 3.1.3.1 Anzahl der teilnehmenden Mütter und Kinder

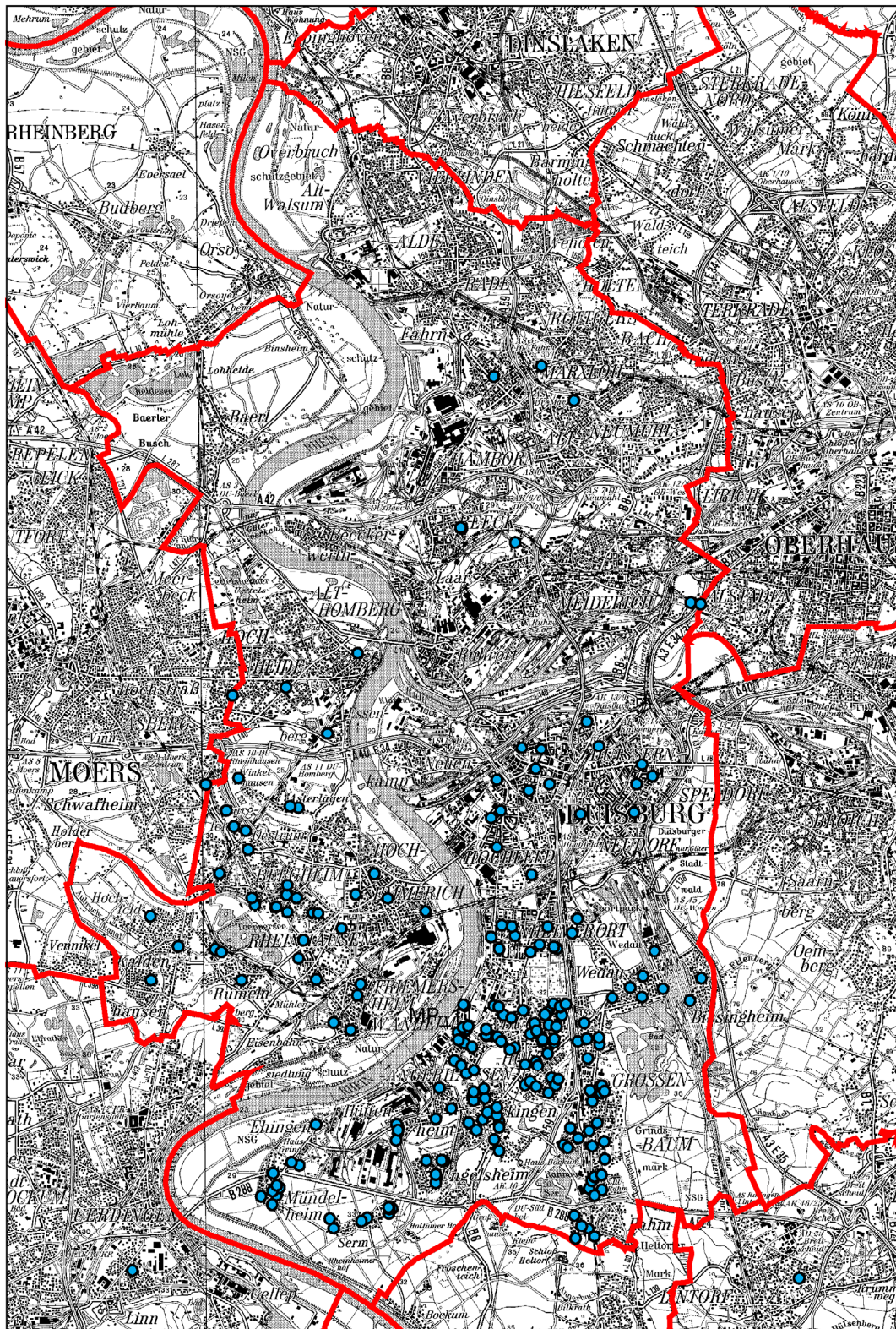
Insgesamt nahmen an der Studie 234 Kinder von insgesamt 232 Müttern teil. Zwei Mütter nahmen mit Zwillingen teil. Zwei andere Mütter nahmen mit jeweils zwei Geschwisterkindern an der Studie teil. Bei diesen Müttern wurden alle Daten und laborchemischen Parameter in entsprechendem zeitlichem Zusammenhang mit der jeweiligen Schwangerschaft und Geburt zweimalig erhoben. Wie in **Tabelle 3.3** dargestellt, waren 116 der teilnehmenden Kinder Jungen und 118 Mädchen.

**Tabelle 3.3:** Anzahl der Jungen und Mädchen unter den teilnehmenden Kindern (Gesamtkollektiv)

Geschlecht	N	%
männlich	116	49,6
weiblich	118	50,4
Gesamt	234	100

#### 3.1.4 Wohnorte der Studienteilnehmerinnen zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes

**Abbildung 3.1** zeigt auf einer Übersichtskarte des gesamten Stadtgebietes Duisburgs alle Wohnorte von Probandinnen zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes. Wie in Abschnitt 2.1.3.1 aufgeführt, wurden zunächst nur Teilnehmerinnen aus dem Duisburger Süden einschließlich der westlich des Rheins gelegenen Stadtteile aufgenommen. Im Verlauf der Studie wurde das Studiengebiet auf das gesamte Stadtgebiet erweitert. Der größte Anteil der Probandinnen konnte jedoch in den südlichen Stadtteilen Duisburgs gewonnen werden.



**Abbildung 3.1:** Wohnorte der Probandinnen zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes (Gesamtkollektiv)

### 3.1.4.1 Stadtteilbezogene Teilnehmerzahlen

Die Anzahl der Geburten bezogen auf die unterschiedlichen Stadtteile ist in **Tabelle 3.4** dargestellt. Die häufigsten Wohnorte der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes waren Buchholz (33), Rheinhausen-Mitte (24), Wanheim-Angerhausen (24), Huckingen (17) und Großenbaum (17). Alle diese Stadtteile liegen im Duisburger Süden. Es wurden in Einzelfällen Mütter in die Studie mit aufgenommen, die zum Zeitpunkt der Geburt außerhalb des Stadtgebietes von Duisburg wohnten. Es handelte sich hierbei um Mütter, die in direkt an das Stadtgebiet Duisburg angrenzenden Stadtteilen anderer Städte wohnten (Düsseldorf, Krefeld, Moers) oder um Mütter, die erst innerhalb des letzten Jahres aus dem Stadtgebiet Duisburg verzogen waren und vorher dort seit Ihrer Geburt (> 30 Jahre) gelebt hatten.

**Tabelle 3.4:** Verteilung der Geburten in Abhängigkeit von den Stadtteilen (Gesamtkollektiv)

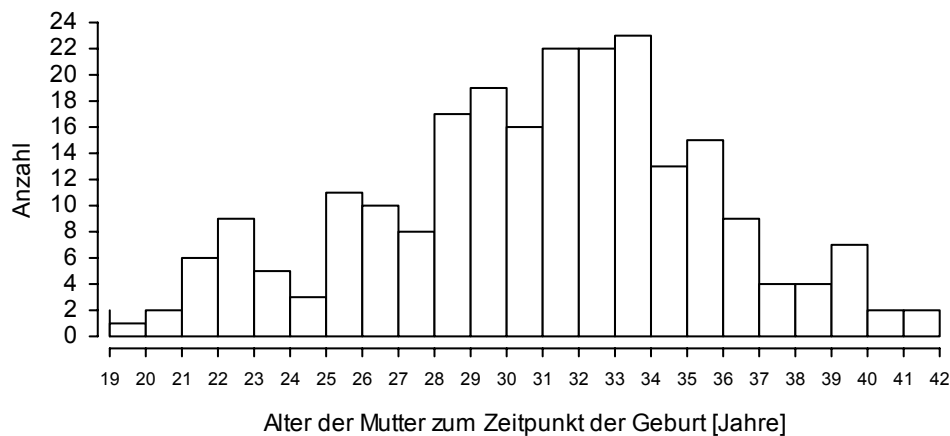
Stadtteil	Anzahl	Prozent	Stadtteil	Anzahl	Prozent
Alt-Hamborn	2	0,86	Marxloh	1	0,43
Alt-Homberg	2	0,86	Mittelmeiderich	1	0,43
Altstadt	3	1,29	Mündelheim	10	4,31
Beeck	1	0,43	Neudorf-Nord	3	1,29
Bergheim	6	2,59	Neudorf-Süd	2	0,86
Bissingheim	3	1,29	Obermeiderich	2	0,86
Buchholz	33	14,22	Rahm	12	5,17
Dellviertel	3	1,29	Rheinhausen-Mitte	24	10,34
Duissern	2	0,86	Rumeln-Kaldenhausen	6	2,59
Ehingen	1	0,43	Serm	9	3,88
Friemersheim	2	0,86	Trompet	1	0,43
Großenbaum	17	7,33	Ungelsheim	6	2,59
Hochfeld	4	1,72	Wanheimerort	16	6,90
Hochheide	2	0,86	Wanheim-Angerhausen	24	10,34
Huckingen	17	7,33	Wedau	7	3,02
Hüttenheim	4	1,72	Sonstige	5	2,16
Laar	1	0,43	Summe	232	100,00

### 3.1.4.2 Beschreibung des Studienkollektivs der Mütter

**Abbildung 3.2** zeigt die Altersverteilung der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt. Das mittlere Alter der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt betrug 31,3 Jahre (AM, Median: 32 Jahre) mit einer Spannweite von 19 bis 42 Jahren (siehe **Tabelle 3.5**).

**Tabelle 3.5:** Deskriptive statistische Kenngrößen des Alters der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt (Gesamtkollektiv)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	Max	AM	SA	GM	SF
Alter der Mutter	232	19	23	24	32	37	39	42	31,3	4,8	30,9	1,17



**Abbildung 3.2:** Histogramm des Alters [Jahre] der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt (Zwillingsmütter doppelt enthalten) (Gesamtkollektiv)

In **Tabelle 3.6** ist die Parität der teilnehmenden Kinder dargestellt. Insgesamt 125 Kinder (54 %) waren Erstgeborene. 78 (34 %) Kinder hatten bereits ein älteres Geschwisterkind und 25 Kinder (11 %) hatten bereits zwei ältere Geschwisterkinder. Grundlage dieser Daten ist die Angabe der Mutter zur Anzahl der Geschwisterkinder beim Erstgespräch. Kinder mit einem oder zwei Geschwisterkindern erfüllten die erweiterten Einschlusskriterien (siehe 2.1.3.2). Detaillierte Fragen zu allen vorangehenden Schwangerschaften wurden im Fragebogen 2 erhoben. Die Deskription dieser Fragen ist dem Anhangsband I zu entnehmen.

**Tabelle 3.6:** Verteilung der Paritäten (Gesamtkollektiv)

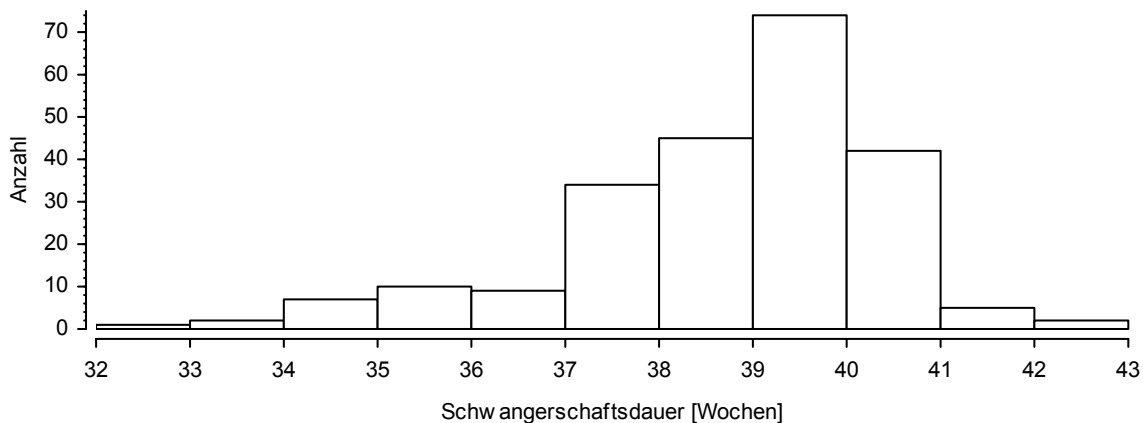
Parität	Anzahl	Prozent
1	125	54
2	78	34
3	25	11
4	2	1
5	2	1
Summe	232	100

### 3.1.4.3 Schwangerschaftsdauer und anthropometrische Daten der Kinder

Die statistischen Streu- und Lagemaße der Schwangerschaftsdauer sind in **Tabelle 3.7** dargestellt. Die Angaben zur Schwangerschaftsdauer wurden durch die Untersucher beim ersten Hausbesuch aus dem Mutterpass in den Fragebogen 2 übernommen. Die Angaben liegen für alle 232 teilnehmenden Mütter vor. Der Median der Schwangerschaftsdauer lag bei 40 Wochen. Die entsprechende Häufigkeitsverteilung zeigt **Abbildung 3.3**.

**Tabelle 3.7:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Schwangerschaftsdauer in Wochen (Gesamtkollektiv)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	Max	AM	SA	GM	SF
Schwangerschaftsdauer [Wochen]	232	33	36	37	40	41	41	43	39,3	1,7	39,2	1,04



**Abbildung 3.3:** Histogramm der Schwangerschaftsdauer [Wochen] (Zwillingsmütter doppelt enthalten) (Gesamtkollektiv)

**Tabelle 3.8** zeigt die anthropometrischen Daten der Neugeborenen zum Geburtszeitpunkt. Um eine Vergleichbarkeit mit Referenzwerten zu ermöglichen, erfolgen die Angaben getrennt für Jungen und Mädchen und unter Ausschluss der zwei Zwillingspaare (2 Mädchen, 2 Jungen). Als Referenzwerte können Ergebnisse der Analyse des Neugeborenenkollektivs der

Jahrgänge 1995-1997 der Bundesrepublik Deutschland herangezogen werden (Voigt et al., 2001). Diesen Referenzwerten liegen die Daten von 1,8 Millionen Einlingsgeburten der 20. bis 43. Schwangerschaftswoche zugrunde.

Der Median des Geburtsgewichtes der Mädchen lag in der vorliegenden Studie bei 3405 g. Der Median der Körperlänge entsprechend bei 52 cm und der Median des Kopfumfanges bei 35 cm. Alle drei Maße liegen leicht über den Referenzwerten (3340 g, 51 cm, 34,5 cm).

Der Median des Geburtsgewichtes der Jungen lag bei 3515 g. Der Median der Körperlänge entsprechend bei 53 cm und der Median des Kopfumfanges bei 35,5 cm. Die Maße der neugeborenen Jungen liegen, ebenso wie die der Mädchen, alle leicht oberhalb der Referenzwerte (3470 g, 52 cm, 35 cm).

**Tabelle 3.8:** Deskriptive statistische Kenngrößen der anthropometrischen Daten der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt getrennt nach Mädchen und Jungen (ohne Zwillinge) (Gesamtkollektiv)

	N	MIN	MED	Max	AM
Mädchen					
Geburtsgewicht [g]	116	1670	3405	4570	3363
Körperlänge [cm]	116	42	52	61	51,7
Kopfumfang [cm]	116	29	35	41	34,8
Jungen					
Geburtsgewicht [g]	114	2015	3515	4925	3463
Körperlänge [cm]	114	43	53	60	52,4
Kopfumfang [cm]	114	30,5	35,5	39,5	35,5

20 Kinder, die an der Studie teilnahmen, waren, gemäß der Angabe im Mutterpass, Frühgeburten ( $\leq 36$ . Schwangerschaftswoche). Hierzu gehörten jedoch auch die zwei teilnehmenden Zwillingspaare. Vergleichszahlen liegen nur für die Einlingsgeburten vor. Unter Ausschluss der Zwillingspaare waren 7,0 % der Kinder (6 Mädchen: 5,2 %, 10 Jungen: 8,7 %) Frühgeborene. Die Vergleichszahlen für Deutschland liegen mit 7,2 % (Mädchen: 6,6 %, Jungen: 7,7 %) für das Gesamtkollektiv (Mädchen und Jungen) etwas höher. Der Anteil der Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht ( $\leq 2499$  g) beträgt 5,6 % (Mädchen: 6,9 %, Jungen: 4,4 %). Dieser Anteil liegt etwas höher als die entsprechenden Vergleichszahlen für Deutschland (Gesamt: 5,4 %, Mädchen: 5,7 %, Jungen: 5,0 %) (Voigt et al., 2001).



### 3.1.4.4 Stillverhalten

Zum Zeitpunkt 18 Monate nach der Geburt wurden die Mütter (n = 224) nach der Stilldauer (Vollstilldauer und Gesamtstilldauer) gefragt. 195 Mütter (87 %) gaben an, ihr Kind gestillt zu haben. Die Angaben zur Gesamtstilldauer des Kindes sind in **Tabelle 3.9** dargestellt. Der Median liegt bei 30 Wochen. Die Spannweite reicht von 1 Woche bis zu 78 Wochen. Die Angaben zur Vollstilldauer (18 Monatsfragebogen) und zum Stillverhalten bei den jüngeren Geschwisterkindern (Fragebogen 2) sind der Deskription im Anhangsband I zu entnehmen.

**Tabelle 3.9:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Gesamtstilldauer in Wochen (Gesamtkollektiv)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Gesamtstilldauer [Wochen]	195	1	2	5	30	65	78	78	31,8	22,1	21,8	2,84

### 3.1.4.5 Schulbildung und Berufsausbildung der Eltern

Die Angaben zum höchsten Schulabschluss der Mutter liegen von allen 232 teilnehmenden Müttern und von 208 Vätern vor. Wie in **Tabelle 3.10** dargestellt, gaben die Mütter am häufigsten einen Realschulabschluss (37 %) gefolgt von Abitur (32 %) und Hauptschulabschluss (19 %) an. Bei den Vätern wurde als höchster Schulabschluss im Vergleich zu den Müttern häufiger Abitur (41 %) und Hauptschulabschluss (25 %) angegeben. Der Anteil der Väter mit Realschulabschluss lag mit 23 % niedriger als bei den Müttern.

**Tabelle 3.10:** Höchster Schulabschluss der Eltern (Gesamtkollektiv)

Höchster Schulabschluss	Mutter		Vater	
	N	%	N	%
Ohne	7	3	2	1
Hauptschule	44	19	53	25
Realschule	86	37	48	23
Fachhochschulreife	18	8	17	8
Abitur	75	32	86	41
Sonstiges	2	1	2	1
Gesamt	232	100	208	100

Angaben zum höchsten berufsqualifizierenden Abschluss liegen ebenfalls von allen teilnehmenden Müttern und von 207 Vätern vor. Der von den Müttern und Vätern am häufigsten angegebene Berufsabschluss war eine Lehre (Mütter 44 %, Väter 42 %). Ein abgeschlosse-

nes Hochschulstudium gaben 16 % der Mütter und 14 % der Väter an. Ohne Berufsabschluss waren 16 % der Mütter und 10 % der Väter.

**Tabelle 3.11:** Höchster berufsqualifizierender Abschluss der Eltern (Gesamtkollektiv)

Höchster berufsqualifizierender Abschluss	Mutter		Vater	
	N	%	N	%
Ohne	37	16	20	10
Lehre	101	44	87	42
Berufsfach-, Handelsschule	30	13	13	6
Fachschule	16	7	28	14
Fachhoch-, Ingenieurschule	9	4	27	13
Uni, Hochschule	38	16	30	14
Anderes	1	0,4	2	1
Gesamt	232	100	207	100

### 3.1.4.6 Nikotin- und Alkoholkonsum während der Schwangerschaft

**Tabelle 3.12** zeigt die Angaben der Mütter zur Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten in der Schwangerschaft. 75% der Mütter haben nach Eigenangaben nicht geraucht. Ca. 15 % der Mütter rauchten 1-10 Zigaretten/Tag. Weitere ca. 10 % gaben an, mehr als 10 Zigaretten/Tag in der Schwangerschaft geraucht zu haben. Neben dem Nikotinkonsum in der Schwangerschaft wurden auch das Rauchverhalten vor und nach der Schwangerschaft und die Passivrauchbelastung (Fragebogen 2) erfragt. Die Deskription dieser Angaben ist dem Anhangsband I zu entnehmen.

**Tabelle 3.12:** Angaben der Mütter zu Nikotinkonsum während der Schwangerschaft (Gesamtkollektiv)

Rauchen während der Schwangerschaft [Zigaretten/Tag]	N	%
Nein	175	75
Ja, 1-5 Zigaretten/Tag	20	9
Ja, 6-10 Zigaretten/Tag	16	7
Ja, 11-15 Zigaretten/Tag	11	5
Ja, 16-20 Zigaretten/Tag	9	4
Ja, > 20 Zigaretten/Tag	1	0.4
Gesamt	232	100

Zum Alkoholkonsum in der Schwangerschaft liegen die Angaben von 225 Frauen vor. Der Anteil der Mütter, die angaben während der Schwangerschaft Alkohol getrunken zu haben, lag bei 11 %. Die ebenfalls detailliert erfragten Angaben zur Art und Menge der alkoholischen Getränke ergab in keinem Fall einen Hinweis auf Alkoholabusus bzw. regelmäßigen Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (siehe hierzu auch Abschnitt 3.1.8: CDT im Serum der Mutter). Die Deskription aller Fragebogenangaben zum Alkoholkonsum und der CDT-Werte ist dem Anhangsband I zu entnehmen.

### 3.1.4.7 Herkunftsländer und Erziehungssprachen der Studienteilnehmerinnen

In **Tabelle 3.13** sind die Herkunftsländer der Eltern nach Selbsteinschätzung (Fragebogen 2) aufgeführt. Grundsätzlich sollten an dieser Studie deutsche und türkische Eltern teilnehmen können (siehe hierzu Einschlusskriterien Abschnitt 2.1.3.1). Es konnten für die Studie 199 deutsche Mütter und 22 türkische Mütter gewonnen werden. 221 (95 %) der Teilnehmerinnen waren somit deutscher oder türkischer Herkunft. 11 Mütter gaben weder Deutschland noch die Türkei als Herkunftsland an. Bei den Vätern lag diese Anzahl bei insgesamt 15.

**Tabelle 3.13:** Herkunftsländer der Eltern nach Selbsteinschätzung (Gesamtkollektiv)

Herkunftsland der Eltern	Mutter		Vater	
	N	%	N	%
Deutschland	199	86	184	80
Türkei	22	9	30	13
Osteuropa/Asien	7	3	7	3
Afrika	1	0.4	2	1
Amerika/Australien	-	-	1	0.4
Andere Nation	3	1	5	2
Gesamt	232	100	229	100

In **Tabelle 3.14** sind die Angaben der Mütter zur Erziehungssprache der Kinder (Fragebogen 2) dargestellt. 193 Mütter (82 %) gaben als Erziehungssprache „deutsch“ an. 28 Mütter gaben an, ihr Kind zweisprachig deutsch und türkisch erziehen zu wollen. Kein türkisches Elternpaar gab an, ihr Kind nur türkisch erziehen zu wollen.

**Tabelle 3.14:** Erziehungssprache nach Angaben der Eltern zum Zeitpunkt der Geburt (Gesamtkollektiv)

Erziehungssprache	N	%JA
Deutsch	193	83
Deutsch/Türkisch	28	12
Deutsch/Andere	11	5
Gesamt	232	100

### 3.1.5 Fragebögen Teil 1 und 2

Die Deskription der in den Fragebögen Teil 1 und Teil 2 erfassten Angaben der Mütter ist vollständig dem Anhangsband I zu entnehmen. Fragebogen Teil 1 umfasst Angaben zur beruflichen und privaten Schadstoffbelastung, zur Lebensumgebung, zu Pflegegewohnheiten, zu Zahnfüllungen und zur Ernährung. Fragebogen Teil 2 umfasst Angaben zur Schwangerschaft, zum Neugeborenen, zu vorausgegangenen Schwangerschaften, zu Bildung und Beruf der Mutter und des Vaters, zu den Rauchgewohnheiten, zum Alkoholkonsum und zur Medikamenteneinnahme, zum Körpergewicht und zur Nationalität und Sprache.

### 3.1.6 18-Monatsfragebogen

Die Deskription der im kindlichen Alter von 18 Monaten erhobenen Angaben zur Stillanamnese, zu Gesundheitsstörungen seit der Geburt und zu Impfungen sind dem Anhangsband I zu entnehmen.

### 3.1.7 Human-Biomonitoring Untersuchung

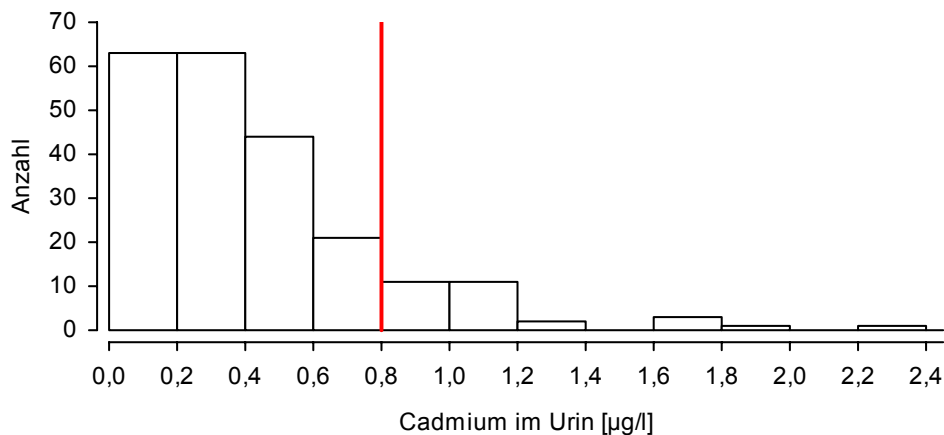
#### 3.1.7.1 Cadmium im Urin

Die statistischen Streu- und Lagemaße für die volumenbezogenen und kreatininbezogenen Cadmiumgehalte im Urin der Mütter sind in **Tabelle 3.15** dargestellt. Die Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze wurden als 0,5 der Bestimmungsgrenze berücksichtigt. Die Häufigkeitsverteilung der volumenbezogenen Cadmium-Konzentrationen im Urin der Mütter zeigt **Abbildung 3.4**. Insgesamt wurde bei 229 Müttern aus Duisburg-Süd der Cadmiumgehalt im Urin bestimmt. Neun Proben wurden wegen auffälliger Kreatiningehalte im Urin bei der weiteren Auswertung nicht mehr berücksichtigt. In die Auswertung konnten somit 220 Cadmiumgehalte im Urin einfließen. Davon lagen 32 unterhalb der Bestimmungsgrenze von

0,1 µg/l für die Cadmium-Konzentration im Urin. Der Median betrug 0,34 µg/l. Der Maximalwert betrug 2,3 µg/l. 29 Messwerte lagen oberhalb des Referenzwertes von 0,8 µg/l (Wilhelm et al., 2004b) für Nichtraucher. Davon waren 8 Exraucherinnen und 15 Raucherinnen. Überschreitungen des HBM-II-Wertes von 3,0 bzw. 5,0 µg/g Kreatinin für Personen jünger bzw. älter als 25 Jahre wurden nicht festgestellt. In der Probe einer Mutter war der HBM-I-Wert von 2,0 µg/g Kreatinin überschritten. Diese Mutter war eine starke Raucherin.

**Tabelle 3.15:** Deskriptive statistische Kenngrößen der volumen- und kreatininbezogenen Konzentration von Cadmium im Urin der Mütter (BG = Bestimmungsgrenze 0,1 µg/l; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) (Gesamtkollektiv)

	N	<BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Cadmium im Urin [µg/l]	220	32	0,05	0,05	0,05	0,34	0,96	1,20	2,30	0,44	0,38	0,30	2,64
Cadmium im Urin [µg/g Kreatinin]	220	32	0,03	0,06	0,09	0,32	0,66	0,85	1,71	0,36	0,25	0,28	2,15



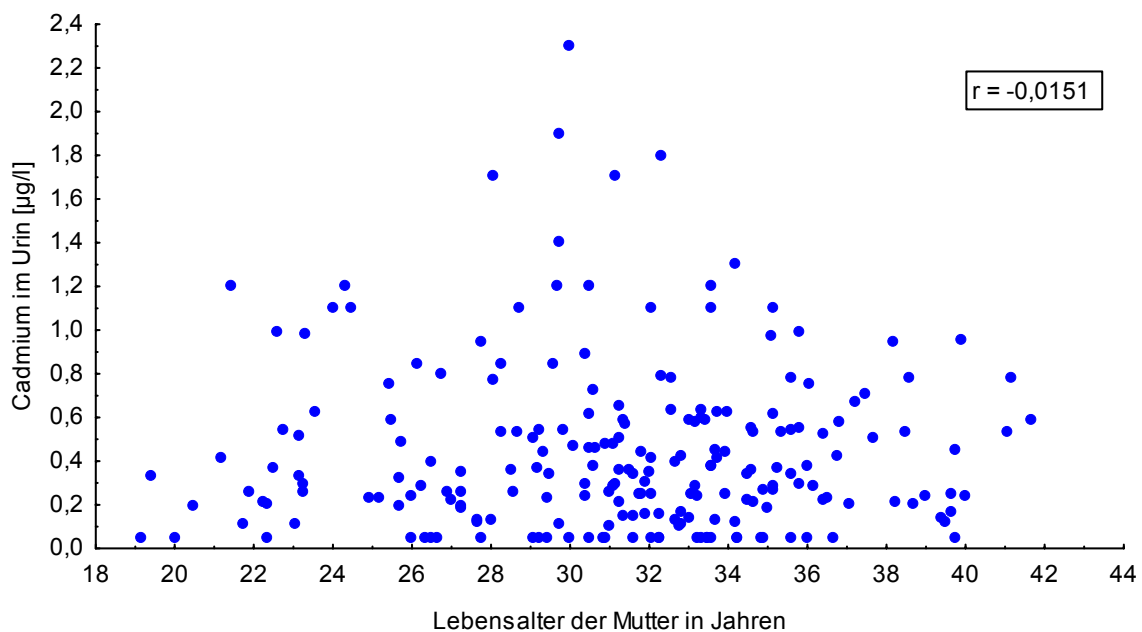
**Abbildung 3.4:** Häufigkeitsverteilung der Cadmiumkonzentrationen im Urin (µg/l) von Müttern aus Duisburg-Süd, Referenzwert von Nichtrauchern 0,8 µg/l (Gesamtkollektiv)

Der Cadmiumgehalt im Urin wird im Wesentlichen von 2 Faktoren beeinflusst: Rauchen und Alter (Becker et al., 2003). Die statistischen Streu- und Lagemaße für die volumenbezogenen Cadmiumgehalte im Urin der Mütter sind in **Tabelle 3.16** für Nieraucherinnen, Exraucherinnen und Raucherinnen dargestellt. Erwartungsgemäß steigt die Cadmiumbelastung in der Reihenfolge Nieraucherrinnen, Exraucherinnen und Raucherinnen an. Wie **Tabelle 3.16** zeigt, waren die Cadmiumgehalte im Urin der Raucherinnen bezogen auf den Median etwa doppelt so hoch wie bei nierauchenden Müttern.

**Tabelle 3.16:** Cadmium im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) von nierauchenden, exrauchenden und rauchenden Müttern (BG = Bestimmungsgrenze  $0,1 \mu\text{g/l}$ ; Werte  $< \text{BG}$  wurden mit  $0,5 \text{ BG}$  berücksichtigt) (Gesamtkollektiv)

Cadmium im Urin [ $\mu\text{g/l}$ ]	N	<BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Nieraucherinnen	82	16	0,05	0,05	0,05	0,28	0,78	0,95	1,70	0,37	0,31	0,25	2,65
Exraucherinnen	91	13	0,05	0,05	0,05	0,33	0,78	1,10	1,80	0,38	0,32	0,27	2,50
Raucherinnen	47	3	0,05	0,05	0,11	0,59	1,30	1,70	2,30	0,66	0,51	0,46	2,57

Eine Altersabhängigkeit der Cadmiumgehalte im Urin konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden (**Abbildung 3.5**, Korrelationskoeffizient  $r = 0,0151$ ). Allerdings waren die Altersspanne und auch die Anzahl der untersuchten Personen, im Vergleich zu dem Umwelt-Survey, deutlich geringer (Becker et al., 2003).



**Abbildung 3.5:** Streudiagramm Cadmiumkonzentrationen im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) und Lebensalter der Mütter  $r =$  Korrelationskoeffizient nach Pearson (Gesamtkollektiv)

Zwischen der Cadmiumbelastung von Müttern mit deutscher Herkunft ( $n=189$ ) und von Müttern mit deutscher und türkischer Herkunft ( $n= 210$ ) bestand kein Unterschied.

**Tabelle 3.17:** Cadmiumgehalt im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) von Müttern deutscher Herkunft und von Müttern deutscher und türkischer Herkunft (BG = Bestimmungsgrenze  $0,1 \mu\text{g/l}$ ; Werte  $< \text{BG}$  wurden mit  $0,5 \text{ BG}$  berücksichtigt) (Gesamtkollektiv)

Cadmium im Urin [ $\mu\text{g/l}$ ]	N	<BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
deutsche und türkische Mütter	210	30	0,05	0,05	0,05	0,36	0,96	1,20	2,30	0,44	0,38	0,30	2,64
deutsche Mütter	189	27	0,05	0,05	0,05	0,35	0,94	1,20	2,30	0,44	0,38	0,30	2,63

Die Cadmiumbelastung der untersuchten Mütter in Duisburg-Süd ist, im Vergleich zu den Daten des Umwelt-Survey, etwa doppelt so hoch. Die Cadmiumwerte von Nieraucherinnen sind mit den Ergebnissen des Umweltsurvey 1998 in **Tabelle 3.18** zusammengefasst (Becker et al., 2003). Es wurden die im Umwelt-Survey zusammengefassten Altersgruppen 20-29 sowie 30-39 Jahre gegenüber gestellt. Der Vergleich zwischen nur Frauen mit Männern und Frauen (geschlechtsgetrennte altersabhängige Daten stehen aus dem Umwelt-Survey nicht zur Verfügung) erscheint gerechtfertigt, da eine Geschlechtsabhängigkeit der Cadmiumgehalte im Urin nur bei den kreatininbezogenen, nicht aber bei den volumenbezogenen Werten, festzustellen war. Berücksichtigt man zusätzlich noch, dass die Probenahmen des Umwelt-Survey ca. 4 Jahre vor dieser Studie erfolgte, so dürfte der Unterschied noch deutlicher sein, sofern man eine allgemeine Abnahme der Cadmiumbelastung unterstellt. Es ist unwahrscheinlich, aber nicht auszuschließen, dass sich die renale Cadmiumausscheidung von Frauen kurz nach der Schwangerschaft von der von Frauen in ähnlichem Alter, aber ohne aktuelle Schwangerschaft unterscheidet.

**Tabelle 3.18:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Cadmium im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) von nierauchenden Frauen der vorliegenden Studie im Vergleich zum Umweltsurvey 1998 (männlich und weiblich zusammen) aufgeteilt nach Altersgruppen (BG = Bestimmungsgrenze  $0,05 \mu\text{g/l}$ ; Werte  $< \text{BG}$  wurden mit  $0,5 \text{ BG}$  berücksichtigt) (Becker et al., 2003) (Gesamtkollektiv)

Cadmium im Urin [ $\mu\text{g/l}$ ]	N	<BG	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	GM
Dioxin-Kinder-Studie Duisburg									
Nieraucherinnen 20-29 Jahre	24	6	0,05	0,22	0,80	0,84	1,20	0,30	0,20
Nieraucherinnen 30-39 Jahre	51	10	0,05	0,28	0,72	1,10	1,70	0,39	0,26
Umweltsurvey 1998									
Nieraucher 20-29 Jahre	376	26	0,06	0,14	0,31	0,44	1,39	0,17	0,13
Nieraucher 30-39 Jahre	393	13	0,06	0,15	0,38	0,52	1,73	0,20	1,15

Im Vergleich zur „Hot Spot“-Studie (Wilhelm et al., 2004a) lassen sich zur Cadmiumbelastung dieser Studie keine Unterschiede erkennen (**Tabelle 3.19**).

**Tabelle 3.19:** Deskriptive statistische Kenngrößen der volumenbezogenen Konzentration von Cadmium im Urin der Mütter der vorliegenden Studie (BG = Bestimmungsgrenze 0,1 µg/l; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) mit den Duisburger Müttern der „Hot Spot“-Studie 2000 (BG = Bestimmungsgrenze 0,03 µg/l; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) (Gesamtkollektiv)

Cadmium im Urin [µg/l]	N	<BG	MIN	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM
Mütter Dioxin-Kinder-Studie Duisburg	220	32	0,05	0,05	0,34	0,96	1,20	2,30	0,44	0,38	0,30
Duisburger Mütter der „Hot Spot“-Studie	93	1	0,03	0,08	0,28	1,02	1,44	3,12	0,44	0,47	0,28

Fazit: Die Cadmiumbelastung der untersuchten Mütter aus Duisburg-Süd ist höher als die entsprechender repräsentativer Altersgruppen. Gesundheitlich bedenkliche Belastungen bestehen basierend auf dem Vergleich mit den HBM-Werten nicht. Erhöhte Werte betrafen überwiegend Raucherinnen.

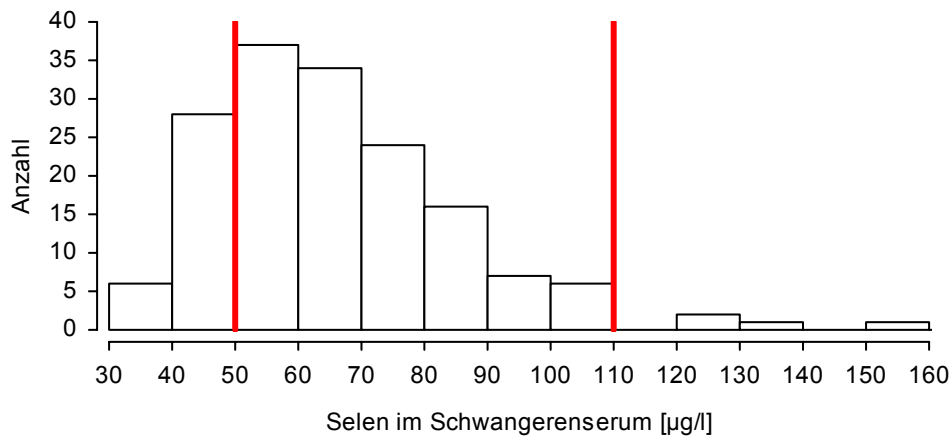
### 3.1.7.2 Selen im Nabelschnur- und Schwangerenserum

Die statistischen Streu- und Lagemaße für die Selengehalte im Nabelschnur- und Schwangerenserum sind in **Tabelle 3.20** dargestellt. Die Häufigkeitsverteilung der Selengehalte im Nabelschnur- und Schwangerenserum zeigt **Abbildung 3.6**. Insgesamt wurde bei 162 Müttern und 130 Neugeborenen aus Duisburg-Süd der Selengehalt im Serum bestimmt. Kein Wert lag unterhalb der Bestimmungsgrenze (3 µg/l). Der Median betrug 64 bzw. 46 µg/l für Mütter und Neugeborene. Die Maximalwerte betrugen 160 und 110 µg/l, die 95. Perzentilwerte 110 und 82 µg/l. Diese Daten bestätigen wie andere Untersuchungen auch, dass Kinder geringere Selengehalte im Serum als Erwachsene aufweisen (Heinzow & Oster, 2004). Die Referenzbereiche lauten für Frauen 50-110 und für Kinder (0-1Jahr) 33-71 µg/l. 32 Müttern wiesen mit Werten < 50 µg/l eine zu geringe Versorgung mit Selen auf. Bei 4 Müttern mit Werten > 110 µg/l könnte eine Selensubstitution während der Schwangerschaft vermutet werden. Jedoch ergab die detaillierte Auswertung der Fragebögen zur Substitutionstherapie mit Vitaminen und Spurenelementen hierzu keinen konkreten Anhaltspunkt. Bei 12 Kindern lag der Selengehalt im Nabelschnurblut unter dem Referenzwert von 33 µg/l und bei 12 Kindern über diesem Referenzwert von 71 µg/l (Referenzbereich für Kinder von 0-1 Jahr). Spezielle Referenzwerte für Nabelschnurblut gibt es nicht.

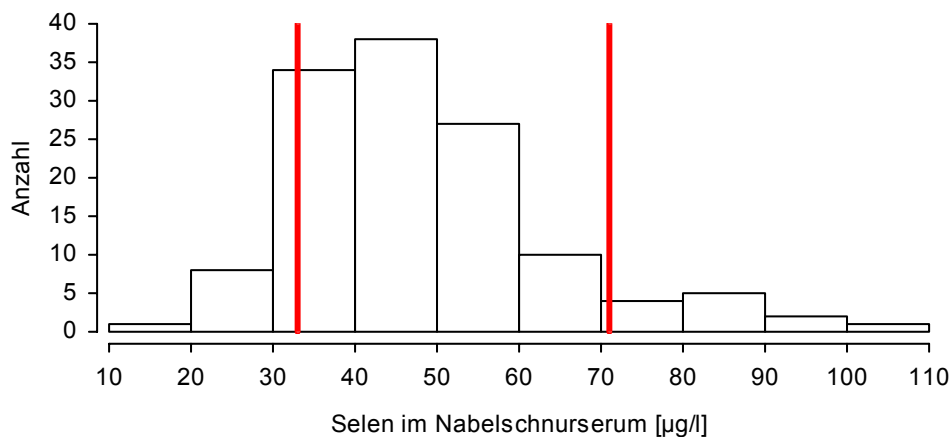


**Tabelle 3.20:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Selen im Schwangerenserum und im Nabelschnurserum (Gesamtkollektiv)

	N	< BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Selen [µg/l] (Schwangerenserum)	162	0	36,0	41,0	45,0	64,0	92,0	110,0	160,0	66,9	20,7	64,2	1,33
Selen [µg/l] (Nabelschnurserum)	130	0	18,0	30,0	33,0	46,0	69,5	82,0	110,0	48,9	15,8	46,6	1,36



**Abbildung 3.6:** Häufigkeitsverteilung der Selenkonzentrationen (µg/l) im Schwangerenserum, Referenzbereich Mütter: 50-110 µg/l (Gesamtkollektiv)



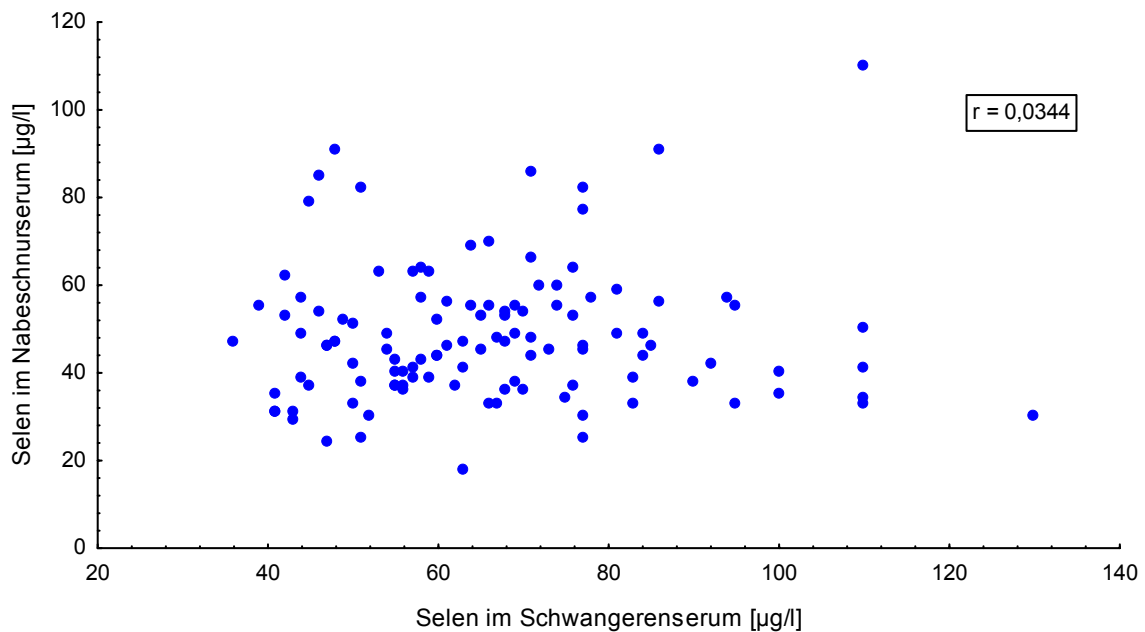
**Abbildung 3.7:** Häufigkeitsverteilung der Selenkonzentrationen (µg/l) im Nabelschnurserum, Referenzbereich Kinder (0-1 Jahre) 33-71 µg/l (Gesamtkollektiv)

Zwischen den Selengehalten von Schwangeren mit deutscher Herkunft (n=117) und von Schwangeren mit deutscher und türkischer Herkunft (n= 134) bestand kein Unterschied (siehe **Tabelle 3.21**).

**Tabelle 3.21:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Selen im Schwangerenserum für Mütter mit dem Herkunftsland Deutschland und für Mütter mit dem Herkunftsland Deutschland und Türkei (Gesamtkollektiv)

Selen [ $\mu\text{g/l}$ ] (Schwangerenserum)	N	<BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
deutsche Mütter	117	0	37,0	43,0	46,0	66,0	95,0	110,0	160,0	68,94	21,59	66,1	1,33
deutsche und türkische Mütter	134	0	36,0	41,0	44,0	64,0	94,0	110,0	160,0	67,12	21,48	64,2	1,34

Die **Abbildung 3.8** zeigt, dass zwischen den Selengehalten im Nabelschnurblut und im Schwangerenblut kein Zusammenhang besteht. Dies steht nicht in Einklang mit Daten aus der Literatur (Dobrzynski et al., 1998; Micetic-Turk et al., 2000). Eine Erklärung hierfür wurde nicht gefunden.



**Abbildung 3.8:** Streudiagramm Selenkonzentrationen im Nabelschnur- und Schwangerenserum ( $\mu\text{g/l}$ )  $r$  = Korrelationskoeffizient nach Pearson (Gesamtkollektiv)

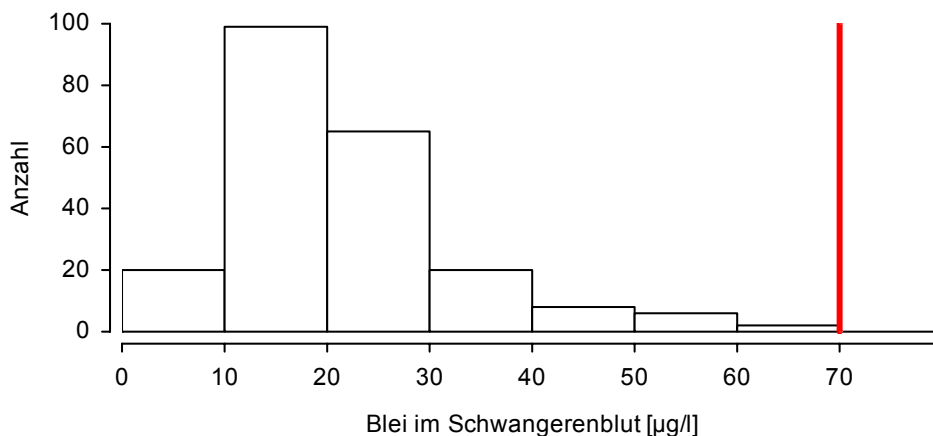
### 3.1.7.3 Blei im Blut

Die statistischen Streu- und Lagemaße der Bleigehalte im Schwangerenblut und im Nabelschnurblut sind in **Tabelle 3.22** dargestellt. Die Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze von  $3 \mu\text{g/l}$  wurden als 0,5 der Bestimmungsgrenze berücksichtigt. Die Häufigkeitsverteilung der Bleigehalte im Schwangerenblut und Nabelschnurblut zeigen **Abbildung 3.9** und **Abbildung 3.10**. Insgesamt wurde bei 220 Müttern und 184 Neugeborenen aus Duisburg-Süd der Bleigehalt im Blut bestimmt. Davon lagen 2 Werte von mütterlichen Blutproben unterhalb der Bestimmungsgrenze. Die Medianwerte betragen 20 und  $17 \mu\text{g/l}$  für Schwangere und

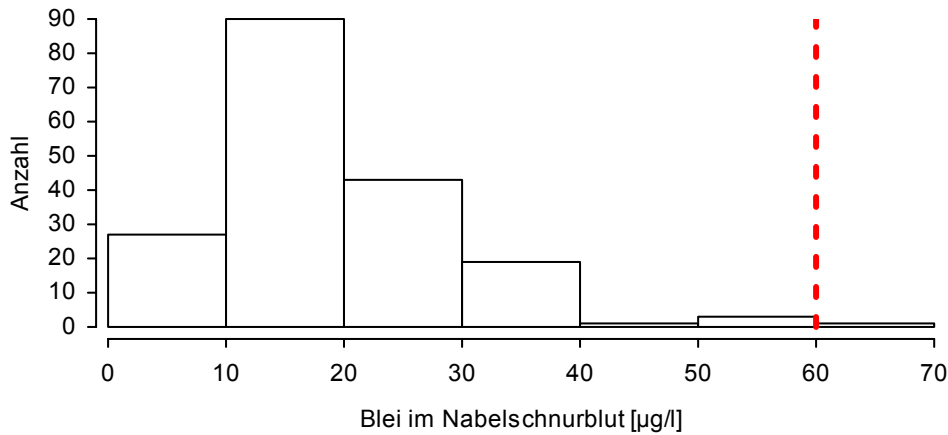
Neugeborene. Die entsprechenden Maximalwerte lauten 63 und 64 µg/l. Kein Messwert von mütterlichen Proben lag oberhalb des aktuellen Referenzwertes von 70 µg/l für Frauen (Wilhelm et al., 2004b). Der nicht mehr aktuelle Referenzwert für Kinder (Alter 6-12 Jahre) beträgt 60 µg/l. Auf dieser Grundlage liegt ein Wert im Nabelschnurblut oberhalb dieser Blutbleikonzentration. Weder für Schwangere noch für Neugeborene stehen spezifische Referenzwerte für Blei im Blut zur Verfügung. Überschreitungen des HBM-I-Wertes von 100 µg/l für Risikopersonen (Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter) wurden nicht festgestellt. Der wichtigste, auch den Referenzwert beeinflussende Faktor ist das Geschlecht. Männer weisen höhere Bleiwerte auf als Frauen. Eine weitere detaillierte Betrachtung der Einflussfaktoren auf den Blutbleigehalt wurde hier nicht durchgeführt.

**Tabelle 3.22:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von Blei (µg/l) im Schwangerenblut und im Nabelschnurblut (Gesamtkollektiv)

	N	<BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Blei [µg/l] (Schwangerenblut)	220	2	1,50	6,35	11,00	20,00	38,00	47,00	63,00	22,20	11,30	19,4	1,75
Blei [µg/l] (Nabelschnurblut)	184	0	3,60	8,40	9,60	17,00	32,00	35,00	64,00	19,30	9,70	17,30	1,60



**Abbildung 3.9:** Häufigkeitsverteilung der Bleikonzentrationen (µg/l) im Schwangerenblut mit dem Referenzwert für Frauen (18-69 Jahre) von 70 µg/l (Gesamtkollektiv)



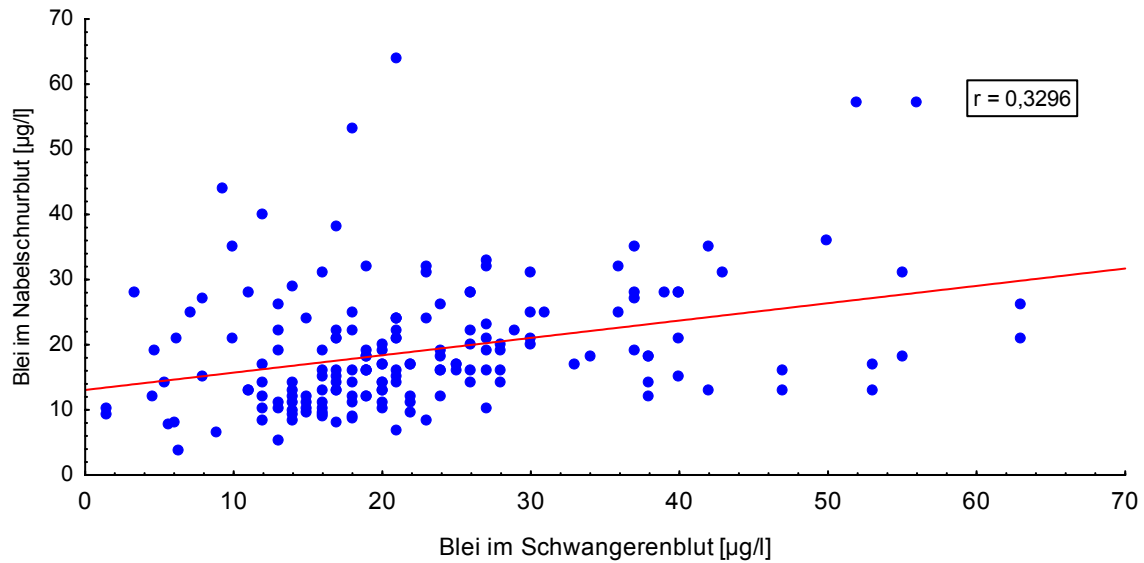
**Abbildung 3.10:** Häufigkeitsverteilung der Bleikonzentrationen ( $\mu\text{g/l}$ ) im Nabelschnurblut mit dem nicht mehr aktuellen Referenzwert für Kinder (6-12 Jahre) von  $60 \mu\text{g/l}$  (Gesamtkollektiv)

Zwischen der Bleibelastung von Müttern mit deutscher Herkunft ( $n=158$ ) und von Müttern mit deutscher und türkischer Herkunft ( $n= 177$ ) bestand kein Unterschied (**Tabelle 3.23**).

**Tabelle 3.23:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Blei im Schwangerenblut für Mütter mit dem Herkunftsland Deutschland und für Mütter mit dem Herkunftsland Deutschland und Türkei (Gesamtkollektiv)

Blei [ $\mu\text{g/l}$ ] (Schwangerenblut)	N	<BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
deutsche Mütter	158	2	1,5	7,1	11,0	20,0	38,0	47,0	63,0	22,1	11.38	19.41	1.71
deutsche und türkische Mütter	177	2	1.5	6.4	11.0	20.0	38.0	47.0	63.0	22.4	11.62	19.50	1.74

Wie in der Literatur vielfach beschrieben, bestand erwartungsgemäß aufgrund des nahezu ungehinderten Durchgangs von Blei über die Plazenta ein Zusammenhang zwischen den Bleigehalten im Schwangeren- und Nabelschnurblut (**Abbildung 3.11**).



**Abbildung 3.11:** Streudiagramm der Bleikonzentrationen im Nabelschnur- und Schwangerenblut ( $\mu\text{g/l}$ )  $r$  = Korrelationskoeffizient nach Pearson und Regressionsgrade (Gesamtkollektiv)

Die Bleibelastung der untersuchten Mütter in Duisburg-Süd ist im Vergleich zu den Daten des Umwelt-Survey 1998 nicht erhöht. Die Bleiwerte von Frauen und Männern der Altersgruppe 20-29 und 30-39 Jahre (Becker et al. 2002) sind in **Tabelle 3.24** den Ergebnissen dieser Studie gegenüber gestellt. Geschlechtsgetrennte altersabhängige Daten stehen aus dem Umwelt-Survey nicht zur Verfügung.

**Tabelle 3.24:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Blei im Blut ( $\mu\text{g/l}$ ) von Müttern Dioxin-Kinder-Studie Duisburg im Vergleich zum Umweltsurvey 1998 (männlich und weiblich zusammen) aufgeteilt nach Altersgruppen (BG = Bestimmungsgrenze  $4 \mu\text{g/l}$ ; Werte  $< \text{BG}$  wurden mit  $0,5 \text{ BG}$  berücksichtigt) (Becker et al., 2002) (Gesamtkollektiv)

Blei im Blut [ $\mu\text{g/l}$ ]	N	<BG	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	GM
Dioxin-Kinder-Studie Duisburg									
	220	2	11	20	38	47	63	22,2	19,4
Umweltsurvey 1998									
20-29 Jahre	774	2	12	25	47	57	380	29,9	24,9
30-39 Jahre	1086	2	16	30	53	65	307	33,9	29,7

Im Vergleich zur „Hot Spot“-Studie (Wilhelm et al., 2004a) ist die Bleibelastung der Mütter dieser Studie geringfügig niedriger (**Tabelle 3.25**).

**Tabelle 3.25:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Bleigehalte im Blut von Schwangeren dieser Studie (BG = Bestimmungsgrenze 3,0 µg/l; Werte < BG wurden mit 0,5 BG berücksichtigt) mit den Duisburger Müttern der „Hot Spot“-Studie 2000 (BG = Bestimmungsgrenze 1,3 µg/l) (Gesamtkollektiv)

Blei im Blut [µg/l]	N	<BG	MIN	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM
Mütter Dioxin-Kinder-Studie Duisburg	220	2	1,5	11,0	20,0	38,0	47,0	63,0	22,2	11,3	19,4
Duisburger Mütter der „Hot Spot“-Studie	163	0	2,0	13,0	25,0	42,0	46,0	88,0	26,3	11,9	23,6

Fazit: Die Bleibelastungen der untersuchten Mütter und deren Neugeborenen aus Duisburg-Süd sind unauffällig.

#### 3.1.7.4 Quecksilber im Urin

Die statistischen Streu- und Lagemaße für die volumenbezogenen und kreatininbezogenen Quecksilbergehalte im Urin der Mütter sind in **Tabelle 3.26** dargestellt. Die Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze wurden als 0,5 der Bestimmungsgrenze berücksichtigt. Die Häufigkeitsverteilung der volumen- und kreatininbezogenen Quecksilberkonzentrationen im Urin der Mütter zeigen **Abbildung 3.12** und **Abbildung 3.13**. Insgesamt wurde bei 229 Müttern aus Duisburg-Süd der Quecksilbergehalt im Urin bestimmt. Neun Proben wurden wegen auffälliger Kreatiningehalte im Urin (Kreatiningehalt < 0,3 g/l und > 3 g/l) bei der weiteren Auswertung nicht mehr berücksichtigt. In die Auswertung konnten somit 220 Quecksilbergehalte im Urin einfließen. Davon lagen 43 unterhalb der Bestimmungsgrenze von 0,1 µg/l für die Quecksilberkonzentration im Urin. Der Median betrug 0,45 µg/l. Der Maximalwert betrug 11,0 µg/l. Erwartungsgemäß hatten Mütter mit Amalgamfüllungen deutlich höhere Quecksilbergehalte im Urin, als die ohne Amalgamfüllungen (**Tabelle 3.27**). 49 Messwerte lagen oberhalb des Referenzwertes von 1,0 µg/l (Wilhelm et al., 2004a) für Personen ohne Amalgamfüllungen. Davon waren 47 Mütter Trägerinnen von Amalgamfüllungen. Zwei Mütter mit Werten knapp oberhalb des Referenzwertes (1,2 bzw. 1,2 µg/l) hatten zwar aktuell keine Amalgamfüllungen mehr, hatten jedoch innerhalb der letzten 5 Jahre eine Amalgamsanierung durchgeführt. Überschreitungen des HBM-II-Wertes von 25 µg/l wurden nicht festgestellt. Im Urin einer Mutter war der HBM-I-Wert überschritten. Als mögliche Ursache der erhöhten Belastung kam anamnestisch eine Amalgamsanierung in den Monaten vor der Schwangerschaft in Frage.

**Tabelle 3.26:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Quecksilber im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) und Quecksilber im Urin ( $\mu\text{g/g}$  Kreatinin) der Mütter (BG = Bestimmungsgrenze  $0,1 \mu\text{g/l}$ ; Werte  $< \text{BG}$  wurden mit  $0,5 \text{ BG}$  berücksichtigt) (Gesamtkollektiv)

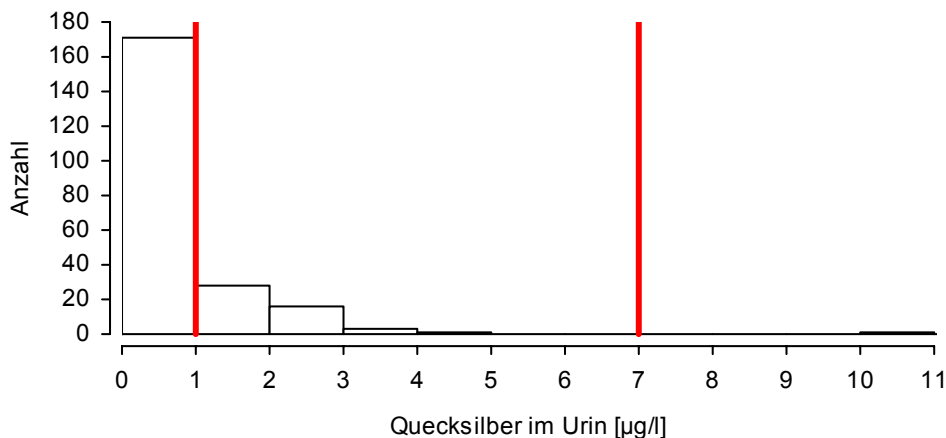
	N	<BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Quecksilber im Urin [ $\mu\text{g/l}$ ]	220	43	0,05	0,05	0,05	0,45	2,00	2,80	11,00	0,77	1,08	0,38	3,67
Quecksilber im Urin [ $\mu\text{g/g}$ Kreatinin]	220	43	0,02	0,03	0,06	0,43	1,56	2,13	8,32	0,68	0,90	0,36	3,48

**Tabelle 3.27:** Quecksilber im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) von Müttern ohne und mit Amalgamfüllungen (BG = Bestimmungsgrenze  $0,1 \mu\text{g/l}$ ; Werte  $< \text{BG}$  wurden mit  $0,5 \text{ BG}$  berücksichtigt) (Gesamtkollektiv)

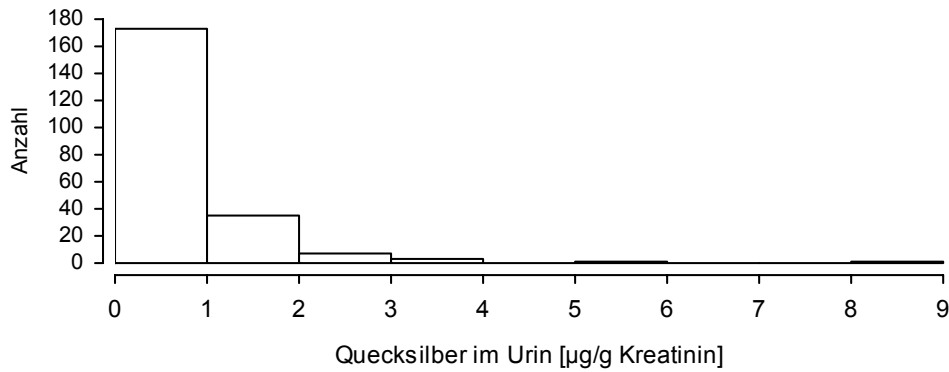
Quecksilber im Urin [ $\mu\text{g/l}$ ]	N	<BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Mütter ohne Amalgamfüllungen	53	23	0,05	0,05	0,05	0,17	0,73	0,87	1,20	0,28	0,30	0,16	3,06
Mütter mit Amalgamfüllungen	164	18	0,05	0,05	0,05	0,64	2,20	3,00	11,00	0,94	1,19	0,51	3,38

**Tabelle 3.28:** Quecksilber im Urin ( $\mu\text{g/g}$  Kreatinin) von Müttern ohne und mit Amalgamfüllungen (BG = Bestimmungsgrenze für Quecksilber  $0,1 \mu\text{g/l}$ ; Werte  $< \text{BG}$  wurden mit  $0,5 \text{ BG}$  berücksichtigt) (Gesamtkollektiv)

Quecksilber im Urin [ $\mu\text{g/g}$ Kreatinin]	N	<BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Mütter ohne Amalgamfüllungen	53	23	0,02	0,03	0,03	0,16	0,80	1,35	2,06	0,32	0,43	0,16	3,39
Mütter mit Amalgamfüllungen	164	18	0,02	0,05	0,09	0,53	1,72	2,45	8,32	0,81	0,98	0,47	3,09



**Abbildung 3.12:** Häufigkeitsverteilung der Quecksilberkonzentrationen ( $\mu\text{g/l}$ ) im Urin der Mütter, Referenzwerte für Frauen ohne Amalgamfüllungen  $1 \mu\text{g/l}$ , HBM I- Wert  $7 \mu\text{g/l}$  (Gesamtkollektiv)



**Abbildung 3.13:** Häufigkeitsverteilung der Quecksilberkonzentrationen ( $\mu\text{g/g}$  Kreatinin) im Urin der Mütter (Gesamtkollektiv)

Zwischen der Quecksilberbelastung von Müttern mit deutscher Herkunft ( $n=167$ ) und von Müttern mit deutscher und türkischer Herkunft ( $n= 187$ ) bestand kein Unterschied.

**Tabelle 3.29:** Quecksilbergehalt im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) von Müttern deutscher Herkunft und von Müttern deutscher und türkischer Herkunft (BG = Bestimmungsgrenze  $0,1 \mu\text{g/l}$ ; Werte  $< \text{BG}$  wurden mit  $0,5 \text{ BG}$  berücksichtigt) (Gesamtkollektiv)

Quecksilber im Urin [ $\mu\text{g/l}$ ]	N	<BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
deutsche Mütter	167	30	0,05	0,05	0,05	0,51	2,10	2,70	11,00	0,83	1,15	0,41	3,68
deutsche und türkische Mütter	187	36	0,05	0,05	0,05	0,47	2,10	2,70	11,00	0,80	1,12	0,39	3,70

Der Vergleich mit den Daten des Umwelt-Survey zeigt, dass die Mütter in Duisburg-Süd insgesamt eine unauffällige Quecksilberbelastung aufweisen (**Tabelle 3.30**).

**Tabelle 3.30:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Quecksilber im Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) von Frauen ohne Amalgamfüllungen der vorliegenden Studie im Vergleich zum Umweltsurvey 1998 (männlich und weiblich zusammen, 18-69 Jahre) (BG = Bestimmungsgrenze  $0,2 \mu\text{g/l}$ ; Werte  $< \text{BG}$  wurden mit  $0,5 \text{ BG}$  berücksichtigt) (Becker et al., 2003) (Gesamtkollektiv)

Quecksilber im Urin [ $\mu\text{g/l}$ ]	N	<BG	MED	P90	P95	MAX	AM	GM
Dioxin-Kinder-Studie Duisburg								
	53	6	0,16	0,73	0,87	2,06	0,28	0,16
Umweltsurvey 1998								
	1560	818	$< 0,2$	0,7	1,1	6,7	0,36	0,21

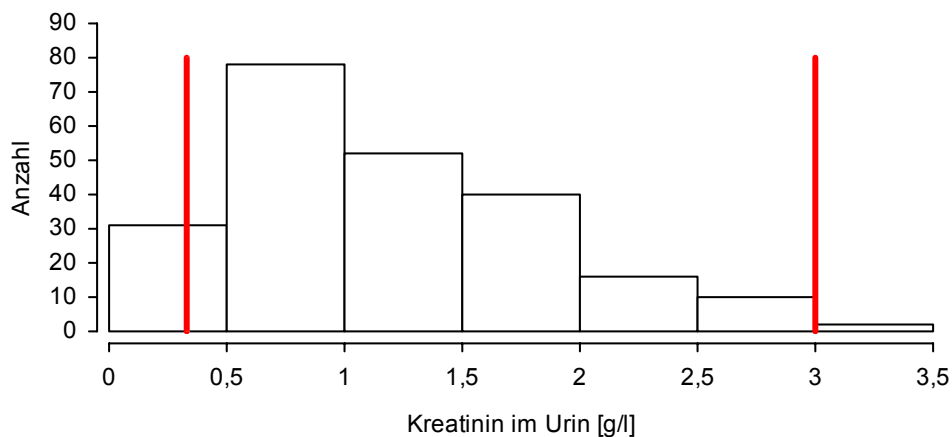


### 3.1.7.5 Kreatinin im Urin

Die statistischen Streu- und Lagemaße für Kreatininwerte im Urin der Mütter sind in **Tabelle 3.31** dargestellt. Die Häufigkeitsverteilung der Kreatininwerte im Urin der Mütter zeigt **Abbildung 3.14**. Insgesamt wurde bei 229 Müttern aus Duisburg der Kreatininwert im Urin bestimmt. Die minimale Kreatininkonzentration betrug 0,23 g/l. Der Median lag bei 1,09 g/l. Der Maximalwert betrug 3,11 g/l. Die Messung des Kreatininwertes im Morgenurin erfolgte im Rahmen des Human-Biomonitoring, um diuresebedingte Konzentrationsunterschiede der Schadstoffgehalte von Cadmium und Quecksilber zu erfassen. Entsprechend der Empfehlung der Kommission Human-Biomonitoring wurden die Schadstoffgehalte von Frauen mit Kreatininwerten unter 0,3 g/l und über 3 g/l aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2005). Dies traf auf die Kreatiningehalte von insgesamt neun Frauen zu (sieben Frauen mit Kreatinin < 0,3 g/l und zwei Frauen mit Kreatinin > 3,0 g/l).

**Tabelle 3.31:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von Kreatinin im Urin (g/l) (Gesamtkollektiv)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Kreatinin im Urin [g/l]	229	0,23	0,34	0,44	1,09	2,16	2,52	3,11	1,20	0,65	1,02	0,02



**Abbildung 3.14:** Häufigkeitsverteilung der Kreatininwerte ( $\mu\text{g/l}$ ) im Urin der Mutter, Konzentrationsbereich für Bewertung im Rahmen des Human-Biomonitoring (0,3-3,0 g/l) (Gesamtkollektiv)

### 3.1.8 CDT im Serum der Mutter

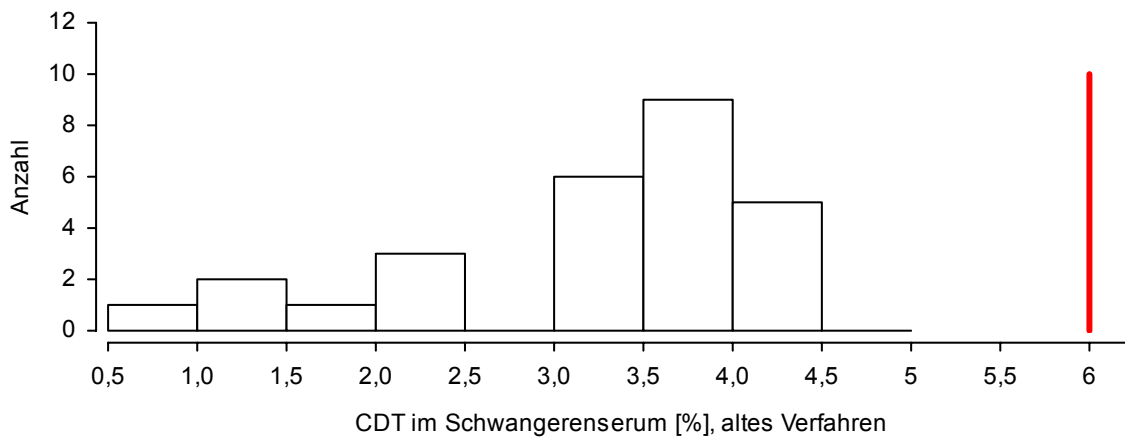
Die statistischen Streu- und Lagemaße für CDT-Werte im Serum der Mütter sind in **Tabelle 3.32** dargestellt. Insgesamt wurde bei 204 Müttern der CDT-Wert im Serum bestimmt. Das Bestimmungsverfahren wurde im Laufe der Studie geändert (siehe hierzu Abschnitt 2.5.5). Bei 27 Müttern wurde nach dem alten und bei 177 Müttern nach dem neuen Bestimmungsverfahren gemessen.

**Tabelle 3.32:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentration von CDT (%) im Schwangerserum für Messungen nach dem alten und neuen Verfahren (Gesamtkollektiv)

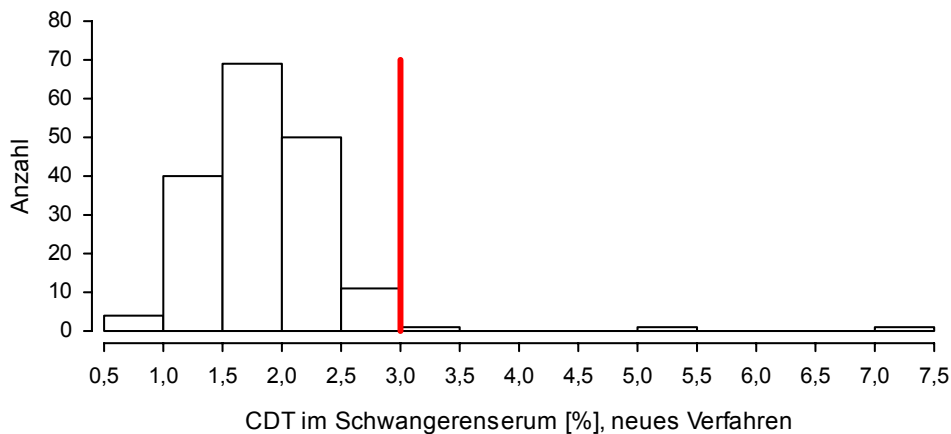
CDT im Schwangerserum [%]	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
altes Bestimmungsverfahren	27	0,80	1,4	1,5	3,6	4,2	4,4	4,4	3,23	1,01	3,02	1,52
neues Bestimmungsverfahren	177	0,76	1,2	1,3	1,9	2,5	2,7	7,1	1,93	0,64	1,86	1,32

Die Häufigkeitsverteilung der CDT-Werte im Serum der Mütter zeigen **Abbildung 3.15** und **Abbildung 3.16**. Nach dem ersten (älteren) Bestimmungsverfahren betrug der minimale CDT-Wert 0,8 %, der Median lag bei 3,6 %. Der Maximalwert betrug 4,4 %. Der Referenzwert von 6 % wurde in keiner Probe überschritten. Nach dem neueren Verfahren betrug der minimale CDT-Wert 1,2 %, der Median lag bei 1,9 %. Der Maximalwert betrug 7,1 %. Der Referenzwert von 3 % (Helander et al., 2001) wurde in drei Serumproben überschritten. In keinem dieser Fälle gab es nach den Fragebogenangaben einen Hinweis auf Alkoholabusus bzw. regelmäßigen Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (siehe hierzu auch Abschnitt 3.1.4.6).

Eine alkoholunabhängige Erhöhung des prozentualen CDT ist bei schweren Lebererkrankungen, wie biliärer Zirrhose und Leberzellkrebs und bei genetisch bedingten Variationen des Transferrins (carbohydrate-deficient glycoproteinsyndrome, CDG-Syndrome) gesichert nachgewiesen. Es gibt auch Hinweise auf eine CDT-Erhöhung (%CDT) durch die Einnahme von Antikonvulsiva und ACE-Inhibitoren, bei einem niedrigen Bodymass-Index (BMI) und bei Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis und chronischen Lungenerkrankungen. Zur Häufung falsch positiver CDT-Befunde (CDT%) bei weiblichen Personen gibt es in der Literatur widersprüchliche Angaben (Fleming et al., 2004). Die aufgeführten Faktoren wurden jedoch im Rahmen der Studie nicht bzw. nicht gezielt erfasst. Aufgrund dieser Unsicherheiten und der sehr geringen Anzahl an erhöhten CDT-Werten bei den Probandinnen (n=3) wurde dieser Parameter nicht als mögliche Einflussgröße in die Zusammenhangsanalyse mit aufgenommen.



**Abbildung 3.15:** Häufigkeitsverteilung der Konzentrationen von CDT (%) im Schwangerenserum für Messungen nach dem alten Verfahren, Referenzwert 6 % (Gesamtkollektiv)



**Abbildung 3.16:** Häufigkeitsverteilung der Konzentrationen von CDT (%) im Schwangerenserum für Messungen nach dem neuen Verfahren, Referenzwert 3 % (Gesamtkollektiv)

### 3.1.9 Schilddrüsenparameter im Nabelschnur- und Schwangerenserum

Internationale Leitlinien zur Diagnose der Schilddrüsenerkrankungen werden von NACB (National Academy of Clinical Biochemistry, Laboratory Medicine Practice Guidelines (NACB, July 2005) aufgestellt. Die folgenden Bewertungen basieren im Wesentlichen auf diesen Empfehlungen. Darüber hinaus wurde die Arbeit von Castracane et al. (Castracane & Gimpele, 1999) herangezogen, in der Veränderungen von TSH und der Schilddrüsenhormone in der Schwangerschaft dargelegt sind. Während der Schwangerschaft kommt es physiologisch zu Veränderungen der Schilddrüse. Dazu gehören eine Abnahme der Jodclearance mit einer Zunahme des alimentären Jodbedarfs und Wachstum der Schilddrüse. Es können verschiedene Erkrankungen auftreten: Autoimmunhyperthyreose, Schwangerschaftshyperthyreose,

Hypothyreose, postpartale Thyreoditis und euthyreote Jodmangelstruma. Zusätzlich sind bereits vor der Schwangerschaft bestehende Schilddrüsenerkrankungen zu beachten, die durch die Veränderungen während der Schwangerschaft beeinflusst werden können. Im Folgenden werden die Ergebnisse von allen Teilnehmerinnen unabhängig vorliegender Schilddrüsenerkrankungen zusammengefasst.

Die statistischen Streu- und Lagemaße für die Schilddrüsenhormone und TSH (Thyreoida stimulierendes Hormon) im Schwangerenserum sind in **Tabelle 3.33** dargestellt. Die Häufigkeitsverteilung von TSH im Schwangerenserum zeigt **Abbildung 3.17**. Insgesamt wurden bei 161-165 Müttern aus Duisburg-Süd TSH und die Schilddrüsenhormone bestimmt.

### **TSH**

Im Mittelpunkt der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik steht zunächst die Bestimmung von TSH. Erst bei Abweichung der TSH-Konzentration vom Referenzbereich werden in der klinischen Praxis üblicherweise die Schilddrüsenhormone bestimmt. Der Referenzbereich beträgt 0,3-4,0 mIU/l. Bei Werten unterhalb des Referenzbereiches besteht der Verdacht auf eine Hyperthyreose (Schilddrüsenüberfunktion). Im Falle der Studienteilnehmerinnen lagen bei allen 13 Probandinnen mit TSH-Spiegeln unterhalb des Referenzbereiches bzw. bei 3 sogar unterhalb der Bestimmungsgrenze Schilddrüsenerkrankungen vor bzw. die Probandinnen nahmen Schilddrüsenhormone oder Jod-Präparate ein. Die Einnahme von Schilddrüsenhormonen oder eine Jodzufuhr können die TSH-Bildung in der Hirnanhangsdrüse unterdrücken. Bei 2 Frauen lag der TSH-Wert geringfügig oberhalb des Referenzbereiches. Eine Mutter nahm während der Schwangerschaft Jodpräparate ein. Übermäßige Jodzufuhr kann auch eine Erhöhung des TSH-Spiegels bewirken. Die andere Mutter nahm eine Reihe verschiedener Medikamente ein, die allerdings nicht unmittelbar in Verdacht stehen, den TSH-Spiegel zu beeinflussen. Es sei noch darauf hingewiesen, dass mit der Schwangerschaft das Volumen der mütterlichen Schilddrüse zunimmt und die TSH-Spiegel im Serum leicht ansteigen, aber innerhalb des Referenzbereiches bleiben. Nach Castracane et al. z. B. von 0,9 über 1,3 zu 1,06 mIU/l zwischen dem 1. und 3. Trimester. Mütterliches TSH passiert die Plazentaschranke nicht.

### **T3, T4, FT3, FT4**

Die Schilddrüsenhormone T3 (Trijodthyronin), T4 (Thyroxin), FT3 (freies T3) und FT4 (freies T4) sind von diagnostischer Bedeutung. T4 wird von der Schilddrüse gebildet und freigesetzt und dient als Vorläuferhormon für das T3. T3 ist ein Hormon, das zum größten Teil außerhalb der Schilddrüse (80%) aus T4 gebildet wird. T3 gilt als biologisch aktiver als T4. T3

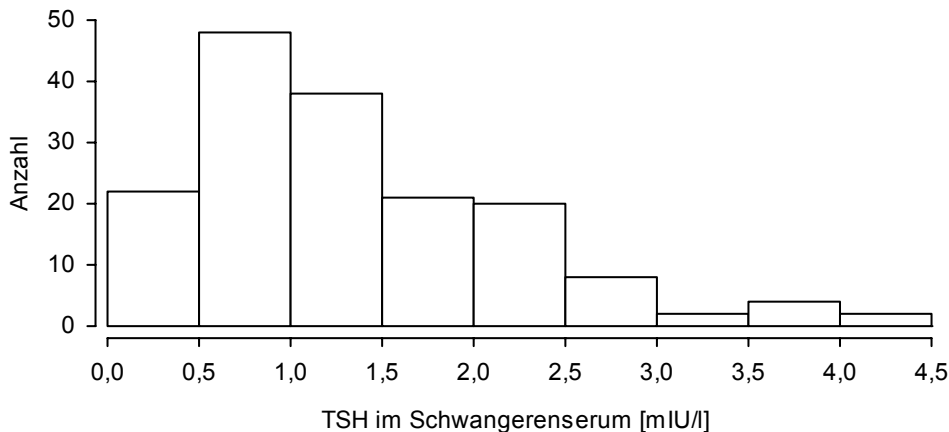
(99,7%) und T4 (99,9%) liegen im Serum nahezu vollständig an Eiweiß gebunden vor. Diese Anteile können nicht in Zellen übertreten und gelten deswegen als nicht Stoffwechsel-aktiv. Sie erfüllen mehr eine Art Speicherfunktion für die zirkulierenden Schilddrüsenhormone. Die geringen Anteile der nicht Eiweiß-gebundenen T3 und T4 sind dagegen Stoffwechsel-aktiv und werden als FT3 und FT4 bezeichnet. Von den Referenzwerten abweichende T3- und T4- Gehalte im Serum reflektieren eher Veränderungen der Proteinbindungskapazität und weniger Dysfunktionen der Schilddrüse. Bei veränderten Gehalten des Thyroxin-bindenden Globulins gilt die Bestimmung des FT4 als geeigneter im Vergleich zum T4. Die Bestimmung von FT3 ist von ähnlicher Aussagekraft wie die von T3.

Aus den Konzentrationen von T3 und T4 alleine können nur dann diagnostische Rückschlüsse gezogen werden, wenn die Bindungsaktivität der Transportproteine nicht beeinflusst ist. Die Bindungskapazität ist aber generell intra- und interindividuell sehr variabel und in der Schwangerschaft kommt es zu einer Erhöhung des Thyroxin-bindenden Globulins. Die Referenzbereiche für Erwachsene für T3 und T4 sind für Schwangere deswegen nur begrenzt anwendbar. Zum Vergleich mit den gemessenen Werten der Mütter aus Duisburg-Süd werden die Ergebnisse von (1999) herangezogen. Diese Referenzwerte wurden jedoch nicht mit dem bei dieser Studie verwendeten Gerät der Firma Bayer (ADVIA) sondern mit dem Immulite (Fa. DPC Biermann) bestimmt. Danach liegt der zentrale 95%-Bereich (2,5-97,5 Perzentile) im 3. Trimester bei 1,54-3,68 µg/l für T3 und 91-184 µg/l für T4.

Auf dieser Grundlage unterschreiten 27 und überschreitet nur eine Mutter den Referenzbereich für T3. Bei keiner Mutter wurde eine Überschreitung des Referenzbereiches für T4 festgestellt, 47 Werte lagen unterhalb von 91 µg/l. Aufgrund o. g. Einschränkungen werden diese Ergebnisse nicht weiter diskutiert. Es sei noch darauf hingewiesen, dass die Passage von T3 und T4 über die Plazenta gering ist. Auch für FT4 und FT3 gelten die o. g. Unsicherheiten bei der Beurteilung im Schwangerenserum. Für FT4 nennen Castracane et al. einen Referenzbereich im 3. Trimenon von 6,8-18,4 ng/l, für FT3 sind keine Vergleichswerte in der Schwangerschaft angegeben. Die FT4-Gehalte von 7 Probandinnen lagen unterhalb des Referenzbereiches. Zum Vergleich sei noch auf **Tabelle 2.14** verwiesen, in der die Referenzwerte für Erwachsene des analysierenden Labors zusammengefasst sind.

**Tabelle 3.33:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von Schilddrüsenparametern im Schwangerenserum (Gesamtkollektiv)

Schilddrüsenhormone im Schwangerenserum	N	< BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
FT3 [pmol/l]	162	0	1,9	3,4	3,6	4,0	4,7	4,9	6,7	4,1	0,52	4,1	1,14
FT4 [ng/l]	161	0	6,3	6,9	7,3	8,9	11,1	11,6	14,6	9,1	1,52	9,0	1,18
TSH [mIU/l]	165	3	0,0	0,2	0,4	1,1	2,5	3,0	4,5	1,3	0,87	1,0	3,23
T3 [µg/l]	163	0	0,8	1,3	1,4	1,9	2,5	2,6	3,9	2,0	0,43	1,9	1,25
T4 [µg/l]	162	0	49,8	72,1	77,3	100,9	128,9	138,4	165,4	103,3	21,46	101,1	1,23

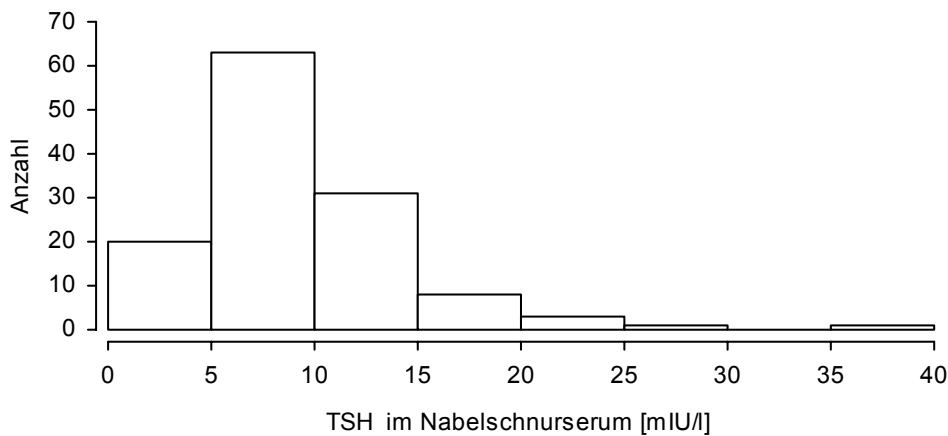
**Abbildung 3.17:** Häufigkeitsverteilung der Konzentrationen von TSH (mIU/l) im Schwangerenserum (Gesamtkollektiv)

Die Untersuchung der Schilddrüsenparameter bei Neugeborenen hat als Screening-Verfahren große Bedeutung erlangt, um die recht häufige neonatale Hypothyreose frühzeitig zu erkennen. Hierfür werden die Konzentrationen von TSH und T4 im Blut meist am 3. Lebenstag bestimmt. Die in dieser Studie vorgenommene Analyse im Nabelschnurserum ist keine Routinemethode und es stehen keine etablierten Vergleichswerte zur Verfügung. Es wurden die Referenzwerte des Herstellers des Analysegerätes verwendet (siehe **Tabelle 2.15**). Die statistischen Streu- und Lagemaße für die Schilddrüsenhormone und TSH (Thyreoida stimulierendes Hormon) im Nabelschnurserum sind in **Tabelle 3.34** dargestellt. Die Häufigkeitsverteilung von TSH im Nabelschnurserum zeigt **Abbildung 3.18**. Insgesamt wurden bei 119-127 Neugeborenen von Müttern aus Duisburg-Süd TSH und die Schilddrüsenhormone bestimmt. Bei einem Teil der Kinder wurden irrtümlicherweise keine Schilddrüsenhormone im Nabelschnurserum bestimmt. Dies betrifft die ersten 40 Kinder, die an der Studie teilgenommen haben. Bei 6 Kindern lagen die TSH-Spiegel niedriger als der Referenzbereich. 3 der Mütter standen unter Schilddrüsenhormon- bzw. Jodtherapie, bei den anderen 3 Müttern wurden verschiedene medikamentöse Therapien durchgeführt. Betreffs T4 lagen ein Neugeborenes unterhalb und 15 oberhalb des Referenzbereiches. Fast alle FT4-Gehalte (n=116) lagen geringfügig unterhalb des Referenzbereiches. Die T3-Gehalte im Nabelschnurserum lagen bei 39 Neugeborenen oberhalb des Referenzbereiches, einige

(n=10) FT3-Gehalte lagen oberhalb des Referenzbereiches. Eine weitergehende Bewertung dieser Ergebnisse ist nicht möglich.

**Tabelle 3.34:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von Schilddrüsenparametern im Nabelschnurserum (Gesamtkollektiv)

Schilddrüsenhormone im Nabelschnurserum	N	< BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
FT3 [pmol/l]	122	0	1,5	1,8	1,8	2,3	3,0	3,4	4,5	2,4	0,56	2,4	1,24
FT4 [ng/l]	119	0	7,4	8,8	9,3	10,8	12,9	13,5	14,4	10,9	1,37	10,8	1,13
TSH [mIU/l]	127	1	0,0	3,2	4,1	7,7	16,0	18,9	39,5	9,3	5,36	7,7	2,50
T3 [µg/l]	123	0	0,5	0,5	0,5	0,7	0,9	1,1	2,0	0,7	0,25	0,7	1,31
T4 [µg/l]	123	0	65,4	80,8	89,2	110,9	140,5	149,2	179,0	112,9	21,47	110,9	1,21



**Abbildung 3.18:** Häufigkeitsverteilung der Konzentrationen von TSH (mIU/l) im Nabelschnurserum (Gesamtkollektiv)

### 3.1.10 Neurologische und psychologische Untersuchungen

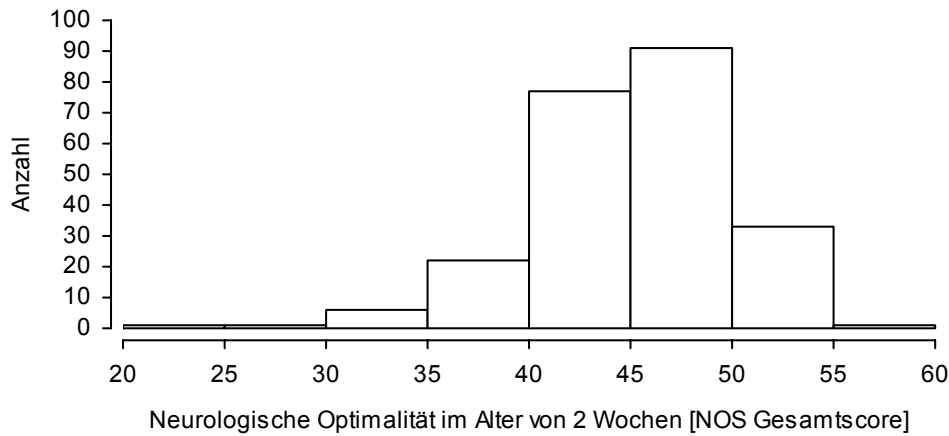
In den Abschnitten 3.1.10.1 bis 3.1.11.2 werden die Ergebnisse der neurologischen und psychologischen Untersuchungen für das gesamte Kollektiv (n = 232 Mütter und n = 234 Kinder) beschrieben.

#### 3.1.10.1 NOS im Alter von 2 Wochen

Die deskriptiven statistischen Kennwerte des Neurologischen Optimalitäts-Scores im Alter von 2 Wochen zeigt **Tabelle 3.35**. Die Häufigkeitsverteilung des Neurologischen Optimalitäts-Scores ist in **Abbildung 3.19** dargestellt. Für die Gesamtstichprobe (n = 232) ergab sich ein Median von 46 mit Bereichsgrenzen von 24 und 56.

**Tabelle 3.35:** Deskriptive statistische Kenngrößen des Neurologischen Optimalitäts-Scores im Alter von 2 Wochen (Gesamtkollektiv)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
NOS (2 Wochen)	232	24	38	40	46	52	54	56	45,7	5,1	45,4	1,1



**Abbildung 3.19:** Häufigkeitsverteilung der Neurologischen Optimalitäts-Scores (NOS) im Alter von 2 Wochen (Gesamtkollektiv)

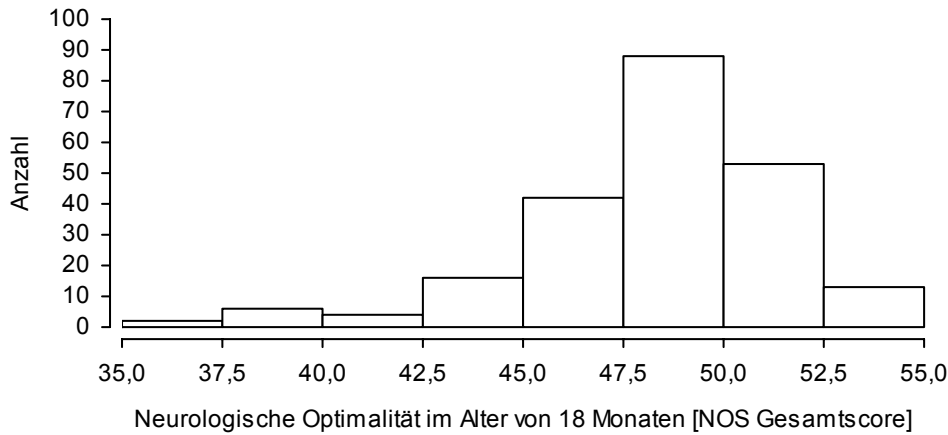
### 3.1.10.2 NOS im Alter von 18 Monaten

Die deskriptiven statistischen Kennwerte des Neurologischen Optimalitäts-Scores im Alter von 18 Monaten zeigt **Tabelle 3.36**. Die Häufigkeitsverteilung des Neurologischen Optimalitäts-Scores ist in **Abbildung 3.20** dargestellt. Für die Gesamtstichprobe (n = 216) ergab sich ein Median von 49 mit Bereichsgrenzen von 36 und 54.

**Tabelle 3.36:** Deskriptive statistische Kenngrößen des Neurologischen Optimalitäts-Scores im Alter von 18 Monaten (Gesamtkollektiv)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
NOS (18 Monate)	216	36	42	44	49	52	53	54	48,6	3,3	48,4	1,1





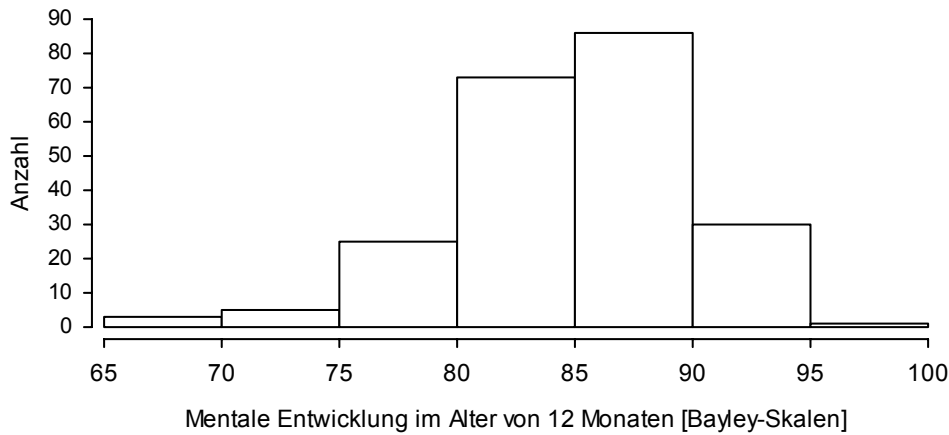
**Abbildung 3.20:** Häufigkeitsverteilung des Neurologischen Optimalitäts-Scores (NOS) im Alter von 18 Monaten (Gesamtkollektiv)

### 3.1.10.3 Bayley-Skalen (motorisch und mental)

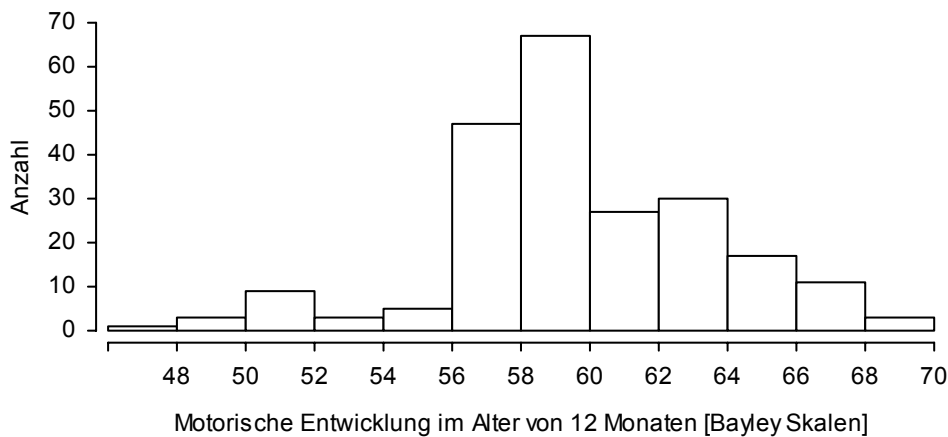
Die deskriptiven statistischen Kennwerte der normierten Werte der mentalen und motorischen Entwicklung im Alter von 12 Monaten zeigt **Tabelle 3.37**. Die Häufigkeitsverteilungen der normierten Werte der Bayley-Skalen sind in **Abbildung 3.22** (motorisch) und in **Abbildung 3.21** (mental) dargestellt. Für die Gesamtstichprobe (n = 223) ergab sich für die mentale Skala ein Median von 86 mit Bereichsgrenzen von 68 und 96 und für die motorische Skala ein Median von 60 mit Bereichsgrenzen von 48 und 69.

**Tabelle 3.37:** Deskriptive statistische Kenngrößen der normierten Werte der mentalen und motorischen Entwicklung im Alter von 12 Monaten (Bayley-Skalen) (Gesamtkollektiv)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Bayley mental	223	68	77	79	86	91	93	96	85,3	5,0	85,2	1,1
Bayley motorisch	223	48	52	57	60	65	67	69	60,2	3,9	60,1	1,1



**Abbildung 3.21:** Häufigkeitsverteilung der normierten Werte der mentalen Entwicklung des Kindes im Alter von 12 Monaten (Bayley-Skalen) (Gesamtkollektiv)



**Abbildung 3.22:** Häufigkeitsverteilung der normierten Werte der motorischen Entwicklung des Kindes im Alter von 12 Monaten (Bayley-Skalen) (Gesamtkollektiv)

### 3.1.10.4 Fagan-Test der kindlichen Intelligenz (The Fagan-Test of Infant Intelligence, FTII)

Die deskriptiven statistischen Kennwerte des FTII im Alter von 12 Monaten zeigt **Tabelle 3.38**. Für die Gesamtstichprobe (n = 173) ergab sich ein Median von 57,26 mit Bereichsgrenzen von 44,01 und 72,22.

**Tabelle 3.38:** Statistische Kennwerte des Fagan-Testes im Alter von 12 Monaten [skalierte Werte] (Gesamtkollektiv)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	Max	AM	SA	GM	SF
Fagan-Test	173	44,01	47,50	49,45	57,26	65,27	67,32	72,22	57,57	5,98	57,26	1,11

## **Bewertung**

Erhebliche Durchführungsprobleme ergaben sich u.a. dadurch, dass durch ein ermüdungsbedingtes Nachlassen der Aufmerksamkeit der Test mehrfach abgebrochen und zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden musste. Dieses Problem war auch im Rahmen der Düsseldorfer Kohortenstudie mit 7 Monate alten Kindern aufgetreten, jedoch bei den 12 Monate alten Kindern dieser Studie in dieser Form nicht mehr erwartet worden. Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse zeigten sich wohl auch deshalb inkonsistente Rohkorrelationen, insbesondere negative Zusammenhänge (insignifikant) mit den Ergebnissen zur mentalen Entwicklung gemäß BSID. Aus diesen Gründen, die an der Validität der mit dem FTII erhobenen Daten zweifeln ließen, wurde auf eine regressionsstatistische Weiterverarbeitung verzichtet.

Im Einklang mit den Erfahrungen aus der Düsseldorfer Kohortenstudie (Walkowiak et al., 2001) und im Gegensatz zu den Ergebnissen der US-amerikanischen Oswego-Studie (Darvill et al., 2000), hat sich aus unserer Sicht bestätigt, dass der FTII in unseren Händen zur Erfassung kindlicher Intelligenz außerhalb klinischer Anwendungen bei mental retardierten Kindern wenig geeignet ist. Dies ist im Falle des BSID deutlich anders.

### **3.1.11 Psychologische Einflussgrößen**

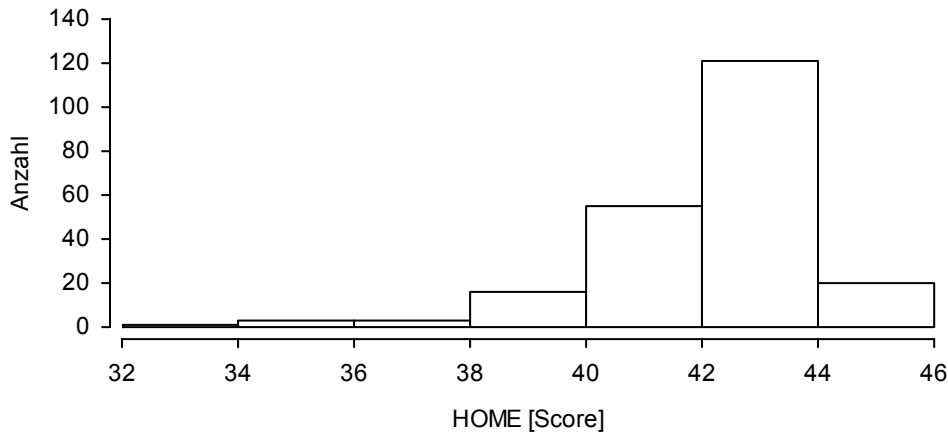
#### **3.1.11.1 HOME**

Die deskriptiven statistischen Kennwerte der Scores zur Erfassung des häuslichen Umfeldes (HOME, HOME einschl. Zusatzitems) zeigt **Tabelle 3.39**.

**Tabelle 3.39:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Scores zur Erfassung des häuslichen Umfeldes (HOME, HOME mit Zusatzitems) für das Gesamtkollektiv (Gesamtkollektiv)

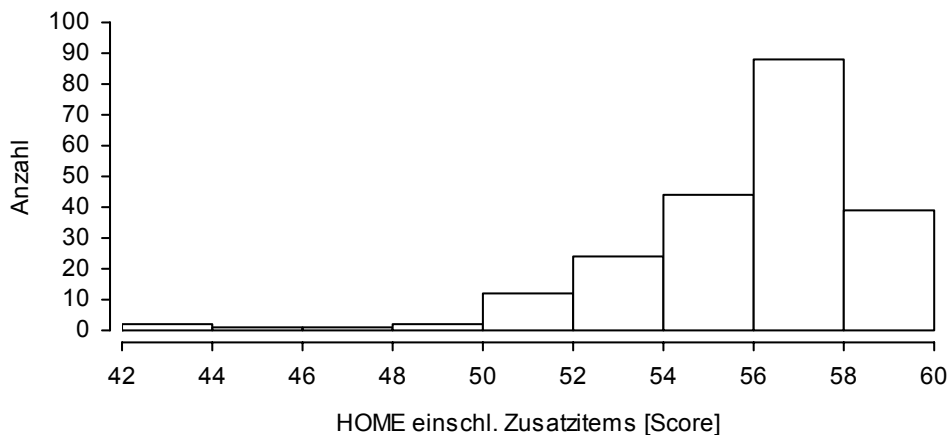
	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Home	219	33	39	40	43	44	45	45	42,7	1,9	42,6	1,1
Home einschl. Zusatzitems	213	43	52	53	57	59	59	60	56,3	2,7	56,3	1,1

Die Häufigkeitsverteilung des HOME-Scores ist in Abbildung 3.23 dargestellt. Für die Gesamtstichprobe (n = 219) ergab sich ein Median von 43 mit Bereichsgrenzen von 33 und 45.



**Abbildung 3.23:** Häufigkeitsverteilung der Erfassung des häuslichen Umfeldes (HOME) für das Gesamtkollektiv (Gesamtkollektiv)

Die Häufigkeitsverteilung des HOME-Scores einschließlich der Zusatzitems ist in **Abbildung 3.24** dargestellt. Für die Gesamtstichprobe ( $n = 217$ ) ergab sich ein Median von 57 mit Bereichsgrenzen von 43 und 60.



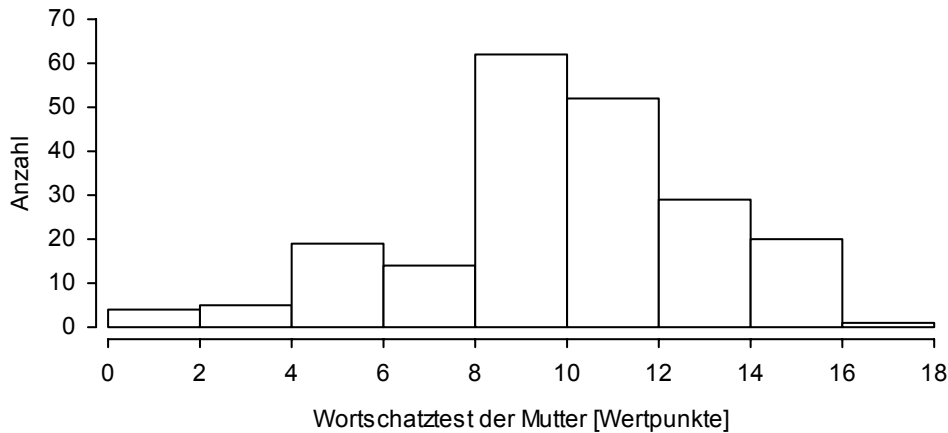
**Abbildung 3.24:** Häufigkeitsverteilung der Erfassung des häuslichen Umfeldes (HOME einschließlich der Zusatzitems) (Gesamtkollektiv)

### 3.1.11.2 HAWIE-R Wortschatztest

Die deskriptiven statistischen Kennwerte der Wertpunkte des Hawie-R Wortschatztestes der Mutter zeigt **Tabelle 3.40**. Die Häufigkeitsverteilung der Wertpunkte ist in **Abbildung 3.25** dargestellt. Für die Gesamtstichprobe ( $n = 206$ ) ergab sich für die Wertpunkte des Hawie-R Wortschatztestes der Mutter ein Median von 10 mit Bereichsgrenzen von 1 und 17.

**Tabelle 3.40:** Deskriptive statistische Kenngrößen des Hawie-R Wortschatztestes der Mutter [Wertpunkte] (Gesamtkollektiv)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Wortschatztest [Wertpunkte]	206	1	5	6	10	15	15	17	10,4	3,2	9,7	1,5



**Abbildung 3.25:** Häufigkeitsverteilung der Wertpunkte des Hawie-R Wortschatztestes der Mutter (Gesamtkollektiv)

### 3.1.12 Deskription des Teilkollektivs, das nicht in die Zusammenhangsanalyse mit einbezogen wurde

Die statistischen Streu- und Lagemaße für die WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Blutfett] und die WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Milchfett], für Blei [µg/l] (Schwangerenblut) und Blei [µg/l] (Nabelschnurblut), für Selen [µg/l] (Schwangerenserum), für Cadmium [µg/l] (Schwangerenurin) und Quecksilber [µg/l] (Schwangerenurin) des Teilkollektivs der in die Zusammenhangsanalyse nicht eingeschlossenen Mutter-Kind-Paare sind im Vergleich zu den entsprechenden statistischen Streu- und Lagemaßen des Kollektivs der in die Zusammenhangsanalyse einbezogenen Mutter-Kind-Paare in **Tabelle 3.42** dargestellt.

Die Daten sind mittels t-Test (log-Werte) und MWU-Test (normale Werte) verglichen worden. Die p-Werte sind in **Tabelle 3.41** dargestellt. Sie unterscheiden sich auf dem 5%-Signifikanzniveau nicht.

Die erhöhten Maximalwerte der WHO-TEq sowohl für Blut als auch für Milch (siehe **Tabelle 3.42**) einer Mutter aus dem Kollektiv der ausgeschlossenen Mutter-Kind-Paare lassen sich anhand der Fragebogenangaben (Wohnortbiographie, berufliche Tätigkeiten) nicht erklären.

**Tabelle 3.41:** p-Werte des t-Tests und MWU-Tests zum Vergleich der Humanbiomonitorischen Belastung des Teilkollektivs der in die Zusammenhangsanalyse nicht eingeschlossenen Mutter-Kind-Paare mit dem Kollektiv der in die Zusammenhangsanalyse einbezogenen Mutter-Kind-Paare

t-Test	p	MWU-Test	p-level
log. nat. WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Blutfett]	0,8606	WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Blutfett]	0,8308
log. nat. WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Milchfett]	0,5431	WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Milchfett]	0,3758
log. nat. Blei [µg/l] (Schwangerenblut)	0,5766	Blei [µg/l] (Schwangerenblut)	0,8828
log. nat. Blei [µg/l] (Nabelschnurblut)	0,3250	Blei [µg/l] (Nabelschnurblut)	0,4874
log. nat. Selen [µg/l] (Schwangerenserum)	0,8111	Selen [µg/l] (Schwangerenserum)	0,9680
log. nat. Cadmium [µg/l] (Schwangerenurin)	0,4942	Cadmium [µg/l] (Schwangerenurin)	0,3074
log. nat. Quecksilber [µg/l] (Schwangerenurin)	0,4057	Quecksilber [µg/l] (Schwangerenurin)	0,3232

**Tabelle 3.42:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Humanbiomonitoring-Werte des Teilkollektivs der aus der Zusammenhangsanalyse ausgeschlossenen Mutter-Kind-Paare mit dem Kollektiv der in die Zusammenhangsanalyse eingeschlossenen Mutter-Kind-Paare bezüglich der Humanbiomonitorischen Belastung

	N	MIN	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	KI GM	
<b>Einschlusskriterien erfüllt</b>												
WHO- TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Blutfett]	189	4,34	13,47	25,64	44,79	52,21	75,04	27,77	12,70	24,83	23,12	26,67
WHO- TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Milchlakt]	154	3,01	12,50	26,00	43,30	49,20	68,10	26,76	12,48	23,70	21,79	25,77
Blei [µg/l] (Schwangerenblut)	184	1,50	11,00	20,00	38,00	47,00	63,00	22,38	11,44	19,61	18,12	21,24
Blei [µg/l] (Nabelschnurblut)	156	5,10	10,00	17,00	32,00	37,00	64,00	19,55	9,91	17,55	16,32	18,87
Selen [µg/l] (Schwangerenserum)	138	36,00	44,00	64,00	95,00	110,00	160,00	67,25	21,54	64,30	61,18	67,57
Cadmium [µg/l] (Schwangerenurin)	193	0,05	0,05	0,35	0,97	1,20	2,30	0,44	0,39	0,29	0,25	0,33
Quecksilber [µg/l] (Schwangerenurin)	193	0,05	0,05	0,45	2,00	2,70	11,00	0,79	1,11	0,37	0,31	0,45
<b>Einschlusskriterien nicht erfüllt (ohne Mehrlinge)</b>												
WHO- TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Blutfett]	36	7,18	11,18	26,62	42,77	50,13	97,30	28,79	15,96	25,23	21,08	30,21
WHO- TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Milchlakt]	22	7,50	10,40	33,15	41,60	55,00	78,70	30,29	17,00	25,55	19,29	33,82
Blei [µg/l] (Schwangerenblut)	36	1,50	10,00	19,50	36,00	42,00	55,00	21,43	10,46	18,52	14,96	22,94
Blei [µg/l] (Nabelschnurblut)	27	3,60	9,30	16,00	32,00	32,00	35,00	18,03	8,66	15,93	12,90	19,68
Selen [µg/l] (Schwangerenserum)	24	41,00	47,00	62,50	84,00	86,00	98,00	65,00	15,11	63,33	57,37	69,91
Cadmium [µg/l] (Schwangerenurin)	36	0,05	0,05	0,25	0,71	0,98	1,10	0,35	0,27	0,25	0,19	0,34
Quecksilber [µg/l] (Schwangerenurin)	36	0,05	0,05	0,38	1,30	3,00	3,40	0,59	0,75	0,31	0,20	0,47

### 3.2 Deskription und Zusammenhangsanalyse von PCDD/F und PCB in Blut und Muttermilch

Bei den im Folgenden wiedergegebenen Abbildungen zur Korrelation und den Korrelationsrechnungen wurde bei nicht nachweisbaren Stoffkonzentrationen der Zahlenwert 0 verwendet, bei den Abbildungen zur Korrelation mit dem Alter, den Histogrammen und den Tabellen zur deskriptiven Statistik wurde bei nicht nachweisbaren Stoffkonzentrationen mit dem Wert der halben Bestimmungsgrenze gerechnet.

In der folgenden Übersicht ist die Anzahl der auf die Gehalte an PCDD/F, PCB, HCH und DDE/DDT<sup>2</sup> in Blut- und Muttermilch untersuchten Proben von Probandinnen aus dem Raum Duisburg dargestellt:

Untersuchte Blutproben gesamt:	226
davon keine Studienteilnehmerinnen:	1
Nachfolgend ausgewertet:	225
Untersuchte Muttermilchproben (PCDD/F und PCB) gesamt:	176
davon keine Studienteilnehmerinnen:	0
Nachfolgend ausgewertet:	176
Untersuchte Muttermilchproben (beta-HCH und DDE) gesamt:	57
davon keine Studienteilnehmerinnen:	0
Nachfolgend ausgewertet:	57
Schnittmenge Blut/Muttermilch (PCDD/F und PCB)	169
Schnittmenge Blut/Muttermilch (beta-HCH und DDE)	57

---

<sup>2</sup> Die Gehalte an HCH und DDE/DDT in Blut und Muttermilch sind keine definierten Expositionsparameter der Dioxin-Kinder-Studie, wurden aber ebenfalls bestimmt.



### 3.2.1 PCDD/F und PCB im Blut

Die deskriptiven statistischen Kenngrößen der im Blutfett gemessenen Konzentrationen der 17 2,3,7,8-chlorsubstituierten PCDD/F-Kongenere, der Summenwerte sowie der berechneten Toxizitätsäquivalente nach den Modellen BGA/UBA, NATO/CCMS und der WHO sind in **Tabelle 3.43** dargestellt. **Tabelle 3.44** zeigt in gleicher Weise die entsprechenden Daten für 8 mono-ortho und 4 non-ortho PCB-Kongenere sowie die 6 PCB-Leitkongenere 28, 52, 101, 138, 153 und 180. Ebenfalls dargestellt sind die Daten für die berechneten Toxizitätsäquivalente nach dem Modell der WHO und die der Organochlorpestizide bzw. -metaboliten alpha-, beta- und gamma-Hexachlorcyclohexan (HCH), 4,4'-Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT) und 4,4'-Dichlordiphenyldichlorethen (DDE). Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien zeigt die **Tabelle 3.45** die auf das Blutvolumen bezogenen statistischen Kenngrößen der o. g. 6 PCB-Leitkongenere.

Für die ausgewerteten Blutproben (N = 225) ergab sich für den als Einflussgröße verwendeten TEq-Wert nach WHO ein Bereich von 4,34 bis 97,3 pg/g Blutfett bei einem Medianwert von 25,9 pg/g Blutfett (vgl. auch **Abbildung 3.26**).

**Tabelle 3.43:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von PCDD/F im Blut (bezogen auf das Blutfett)

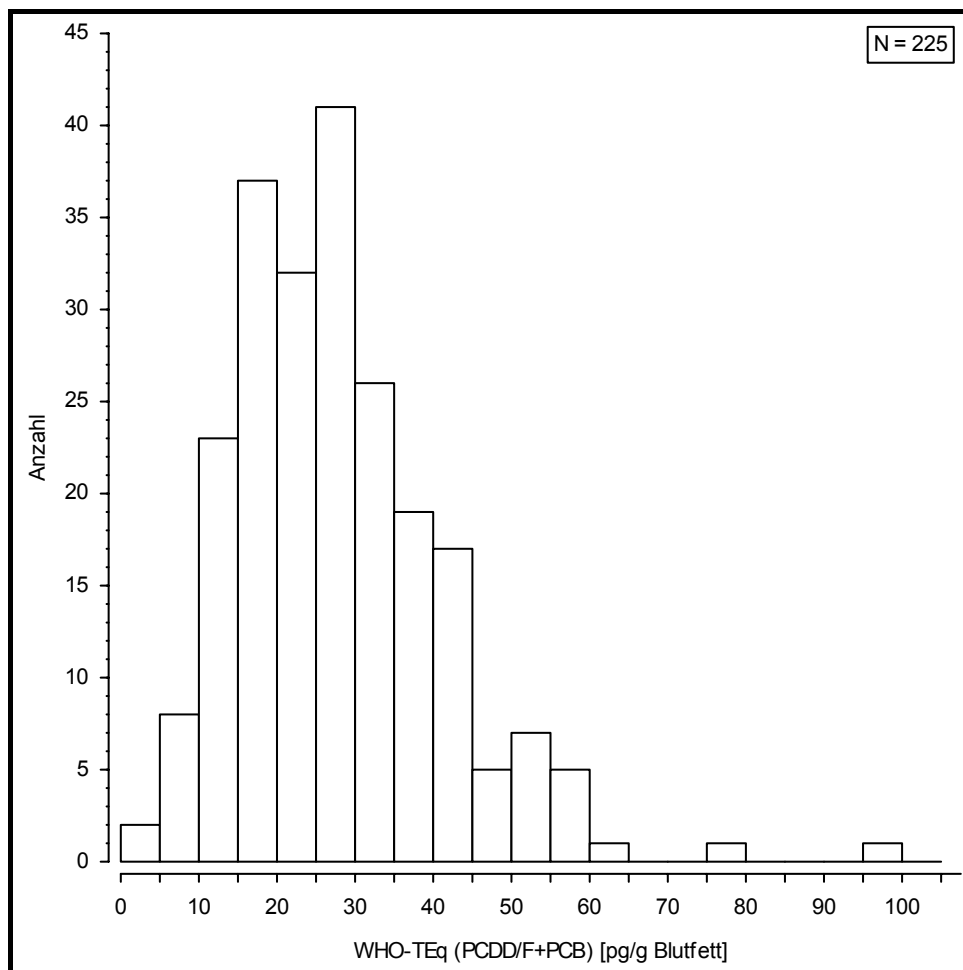
Variablenbeschreibung	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	KI GM
2,3,7,8-TetraCDD (# D48) [pg/g Blutfett]	225	0,09	0,29	0,46	1,3	2,5	3,2	5,1	1,42	0,87	1,17	1,07
1,2,3,7,8-PentaCDD (# D54) [pg/g Blutfett]	225	0,65	1,8	2,5	4,8	8,4	10	16	5,10	2,40	4,53	4,23
1,2,3,4,7,8-HexaCDD (# D66) [pg/g Blutfett]	225	0,46	1,2	1,5	3,8	7,0	7,9	12	4,12	2,15	3,55	3,28
1,2,3,6,7,8-HexaCDD (# D67) [pg/g Blutfett]	225	1,5	4,6	6,7	15	28	33	64	16,6	8,70	14,3	13,2
1,2,3,6,7,8-HexaCDD (# D67) [pg/g Blutfett]	225	0,60	1,2	1,5	3,3	5,7	7,5	12	3,62	1,93	3,14	2,92
1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD (# D73) [pg/g Blutfett]	225	1,9	7,8	9,4	22	49	59	100	25,8	17,3	21,1	19,3
OctaCDD (# D75) [pg/g Blutfett]	225	23	98	110	220	450	550	1100	261,6	163,6	222	206
2,3,7,8-TetraCDF (# F83) [pg/g Blutfett]	225	0,06	0,09	0,11	0,25	0,71	1,0	1,6	0,34	0,29	0,26	0,24
1,2,3,7,8-PentaCDF (# F94) [pg/g Blutfett]	225	0,06	0,09	0,11	0,30	0,65	0,79	1,2	0,33	0,22	0,27	0,24
2,3,4,7,8-PentaCDF (# F114) [pg/g Blutfett]	225	1,7	4,5	5,8	12	20	24	44	12,4	6,15	11,0	10,2
1,2,3,4,7,8-HexaCDF (# F118) [pg/g Blutfett]	225	1,1	2,2	2,6	4,5	7,5	8,7	13	4,96	2,11	4,54	4,29
1,2,3,6,7,8-HexaCDF (# F121) [pg/g Blutfett]	225	1,1	2,0	2,5	4,3	7,4	8,5	13	4,70	2,07	4,27	4,03
2,3,4,6,7,8-HexaCDF (# F130) [pg/g Blutfett]	225	0,20	0,44	0,58	1,4	2,6	3,0	4,1	1,51	0,79	1,30	1,20
1,2,3,7,8,9-HexaCDF (# F124) [pg/g Blutfett]	225	0,04	0,05	0,06	0,21	0,60	0,65	0,85	0,27	0,21	0,19	0,17
1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDF (# F131) [pg/g Blutfett]	225	0,94	2,3	2,6	4,7	11	17	230	8,34	18,9	5,33	4,86
1,2,3,4,7,8,9-HeptaCDF (# F134) [pg/g Blutfett]	225	0,05	0,08	0,10	0,31	0,66	0,80	2,8	0,36	0,29	0,27	0,25
OctaCDF (# F135) [pg/g Blutfett]	225	0,07	0,21	0,28	0,63	2,5	3,2	180	2,42	14,4	0,73	0,64
Summe P(4-8)CDD [pg/g Blutfett]	225	33,3	124	142	272	556	640	1280	319,9	189,9	275,4	255,9
Summe P(4-8)CDF [pg/g Blutfett]	225	6,56	14,1	16,5	27,8	47,4	58,1	356	34,58	34,31	28,88	26,95
Summe P(4-8)CDD/F [pg/g Blutfett]	225	40,2	140	162	305	617	716	1370	354,5	210,1	306,7	285,6
BGA/UBA-TEq [pg/g Blutfett]	225	1,28	3,16	3,61	6,87	11,4	14,5	24,0	7,46	3,38	6,73	6,33
NATO/CCMS-TEq [pg/g Blutfett]	225	2,31	5,84	7,06	13,2	23,0	27,3	48,1	14,44	6,63	12,98	12,19
WHO-TEq (PCDD/F) [pg/g Blutfett]	225	2,73	6,89	8,26	15,3	26,5	31,7	55,1	16,76	7,66	15,06	14,14
WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Blutfett]	225	4,34	10,2	12,4	25,9	44,7	52,0	97,3	27,93	13,24	24,89	23,31

**Tabelle 3.44:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von PCB, HCH, DDE und DDT im Blut (bezogen auf das Blutfett)

Variablenbeschreibung	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	KI GM
3,3',4,4'-TetraCB (# 77) [pg/g Blutfett]	225	3,0	4,1	4,6	7,0	13	15	88	8,43	6,98	7,4	6,98
3,4,4',5'-TetraCB (# 81) [pg/g Blutfett]	225	0,07	0,31	0,50	1,2	2,8	3,2	8,2	1,46	1,09	1,1	1,04
3,3',4,4',5'-PentaCB (# 126) [pg/g Blutfett]	225	2,5	13	18	38	83	95	210	45,7	27,6	38,2	35,2
3,3',4,4',5,5'-HexaCB (# 169) [pg/g Blutfett]	225	3,2	9,9	15	36	74	86	200	40,9	25,2	33,7	30,9
2,3,3',4,4'-PentaCB (# 105) [ng/g Blutfett]	225	0,12	0,46	0,56	1,3	2,5	2,8	5,7	1,43	0,81	1,22	1,13
2,3,4,4',5'-PentaCB (# 114) [ng/g Blutfett]	225	0,04	0,14	0,17	0,42	0,85	0,98	1,7	0,46	0,26	0,39	0,36
2,3',4,4',5'-PentaCB (# 118) [ng/g Blutfett]	225	0,64	3,3	3,9	9,0	17	20	36	10,0	5,50	8,54	7,90
2',3,4,4',5'-PentaCB (# 123) [ng/g Blutfett]	225	0,01	0,04	0,05	0,12	0,24	0,27	0,51	0,13	0,08	0,11	0,10
2,3,3',4,4',5'-HexaCB (# 156) [ng/g Blutfett]	225	0,37	1,8	2,8	7,0	15	17	49	8,16	5,55	6,49	5,89
2,3,3',4,4',5'-HexaCB (# 157) [ng/g Blutfett]	225	0,04	0,29	0,42	1,0	2,0	2,4	5,7	1,16	0,71	0,95	0,87
2,3',4,4',5,5'-HexaCB (# 167) [ng/g Blutfett]	225	0,15	0,63	0,81	2,0	4,0	4,9	9,4	2,36	1,46	1,95	1,78
2,3,3',4,4',5,5'-HeptaCB (# 189) [ng/g Blutfett]	225	0,03	0,22	0,33	1,0	2,2	2,5	9,5	1,19	0,99	0,91	0,82
2,4,4'-TriCB (# 28) [ng/g Blutfett]	225	0,32	0,60	0,70	1,3	2,9	3,9	9,1	1,63	1,20	1,36	1,26
2,2',5,5'-TetraCB (# 52) [ng/g Blutfett]	225	0,23	0,31	0,34	0,55	0,90	1,1	3,5	0,62	0,35	0,56	0,53
2,2',4,5,5'-PentaCB (# 101) [ng/g Blutfett]	225	0,12	0,19	0,20	0,33	0,63	0,91	1,8	0,39	0,24	0,34	0,32
2,2',3,4,4',5'-HexaCB (# 138) [ng/g Blutfett]	225	1,4	10	14	32	62	76	200	36,7	22,9	30,4	27,8
2,2',4,4',5,5'-HexaCB (# 153) [ng/g Blutfett]	225	3,0	19	26	59	120	130	510	67,7	48,6	55,2	50,4
2,2',3,4,4',5,5'-HeptaCB (# 180) [ng/g Blutfett]	225	2,1	13	20	57	120	140	1100	68,6	81,5	51,7	46,7
WHO-TEq (non-ortho PCB) [pg/g Blutfett]	225	0,56	1,48	2,00	4,20	9,15	10,08	21,47	4,98	2,90	4,22	3,91
WHO-TEq (mono-ortho PCB) [pg/g Blutfett]	225	0,41	1,62	2,28	5,56	10,85	12,45	32,27	6,20	3,79	5,12	4,69
WHO-TEq (PCB) [pg/g Blutfett]	225	1,4	3,71	4,52	10,3	18,5	21,8	42,2	11,17	6,11	9,62	8,93
alpha-HCH [ng/g Blutfett]	225	0,02	0,05	0,07	0,18	0,53	0,79	5,6	0,30	0,47	0,19	0,17
beta-HCH [ng/g Blutfett]	225	0,90	4,4	5,9	11	27	59	260	20,9	36,4	12,9	11,6
gamma-HCH [ng/g Blutfett]	225	0,04	0,14	0,17	0,31	0,68	0,85	5,6	0,42	0,49	0,33	0,30
4,4'-Dichlordiphenylchloroethen [ng/g Blutfett]	225	22	36	43	100	260	340	2000	146,4	206	103,4	93,9
4,4'-Dichlordiphenyltrichlorethan [ng/g Blutfett]	225	0,12	0,36	1,2	3,1	8,0	11	100	5,48	10,9	3,17	2,78
Summe 4,4'-DDE und 4,4'-DDT [ng/g Blutfett]	225	23	38	46	100	260	350	2000	151,2	212	107	97,5

**Tabelle 3.45:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von PCB im Blut (bezogen auf das Blutvolumen)

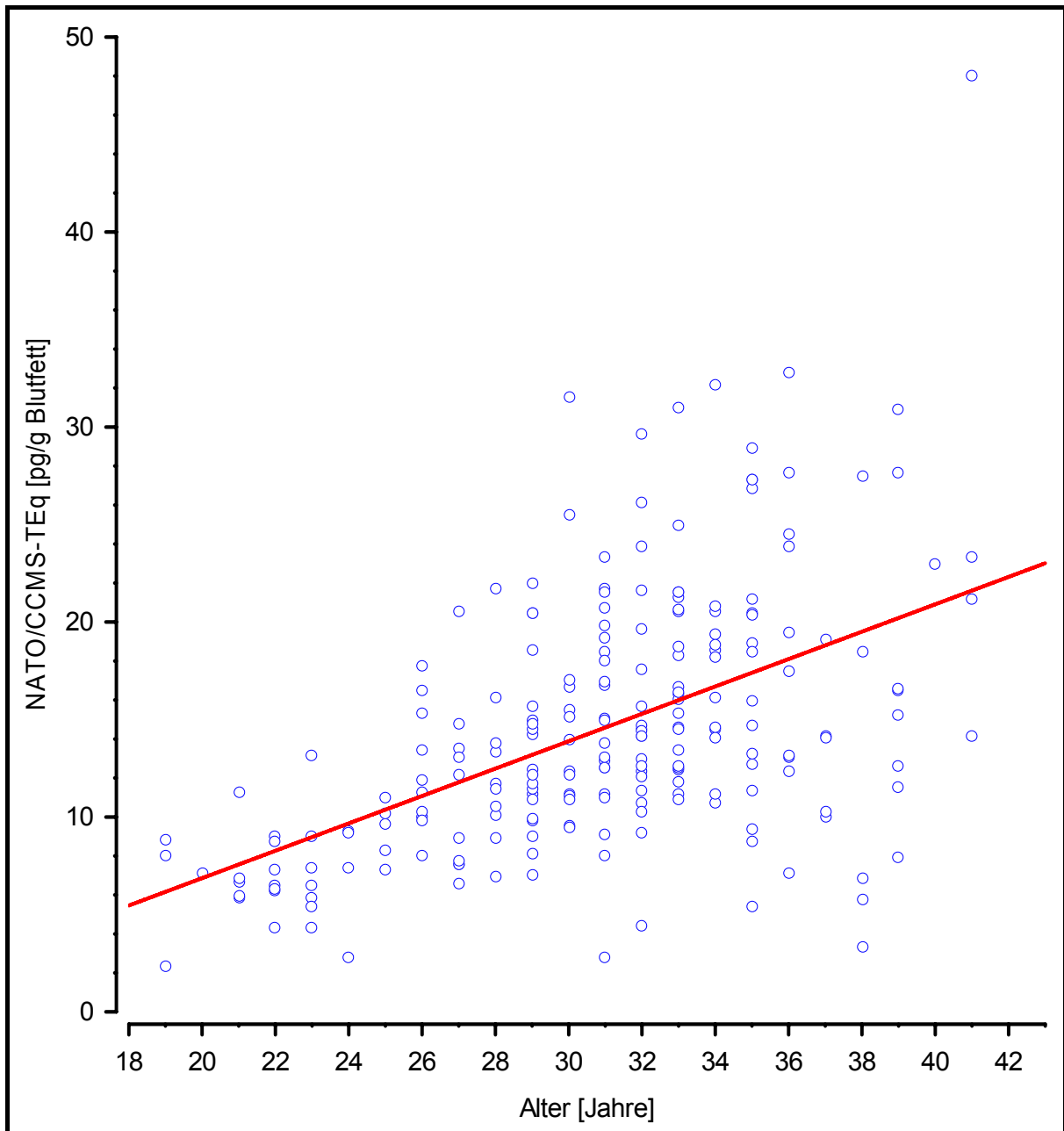
Variablenbeschreibung	N	MIN	P5	P10	MED	P75	P90	MAX	AM	SA	GM	KI GM
2,4,4'-TriCB (# 28) [µg/l]	225	0,002	0,003	0,004	0,007	0,017	0,022	0,037	0,009	0,006	0,007	0,008
2,2',5,5'-TetraCB (# 52) [µg/l]	225	0,002	0,002	0,002	0,003	0,005	0,006	0,019	0,003	0,002	0,003	0,003
2,2',4,4',5,5'-PentaCB (# 101) [µg/l]	225	0,001	0,001	0,001	0,002	0,003	0,005	0,012	0,002	0,001	0,002	0,002
2,2',3,4,4',5,5'-HexaCB (# 138) [µg/l]	225	0,008	0,056	0,074	0,18	0,34	0,39	0,91	0,199	0,117	0,166	0,181
2,2',4,4',5,5'-HexaCB (# 153) [µg/l]	225	0,016	0,099	0,12	0,32	0,63	0,76	2,4	0,367	0,246	0,300	0,328
2,2',3,4,4',5,5'-HeptaCB (# 180) [µg/l]	225	0,011	0,076	0,10	0,29	0,64	0,76	5,1	0,370	0,387	0,281	0,311



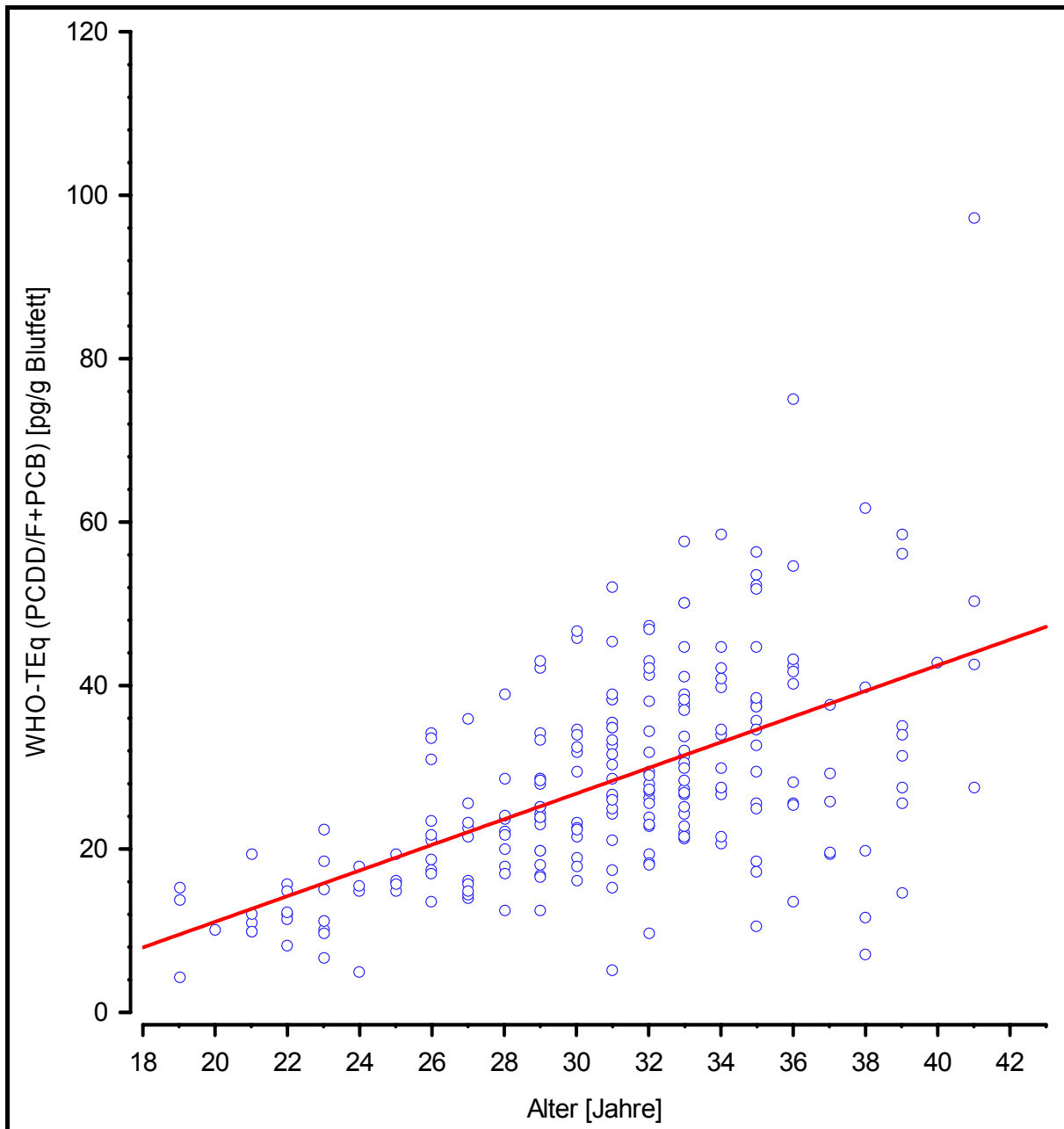
**Abbildung 3.26:** Histogramm der Konzentrationen von PCDD/F und PCB im Blut, gemessen als WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Blutfett]

### 3.2.1.1 Analytische Statistik

Wie auch aus anderen Studien bekannt (Schrey et al., 1992; Wittsiepe et al., 2000a) nehmen die PCDD/F- und PCB-Gehalte im Blut mit dem Lebensalter zu, wobei sich zugleich die Streubreite der Blutspiegel vergrößert. Dies konnte auch in der vorliegenden Studie beobachtet werden und ist in **Abbildung 3.27** für die PCDD/F TEq-Konzentrationen im Blutfett nach dem internationalen Modell (NATO/CCMS) und in **Abbildung 3.28** entsprechend für PCDD/F und PCB nach dem WHO-Modell graphisch dargestellt.



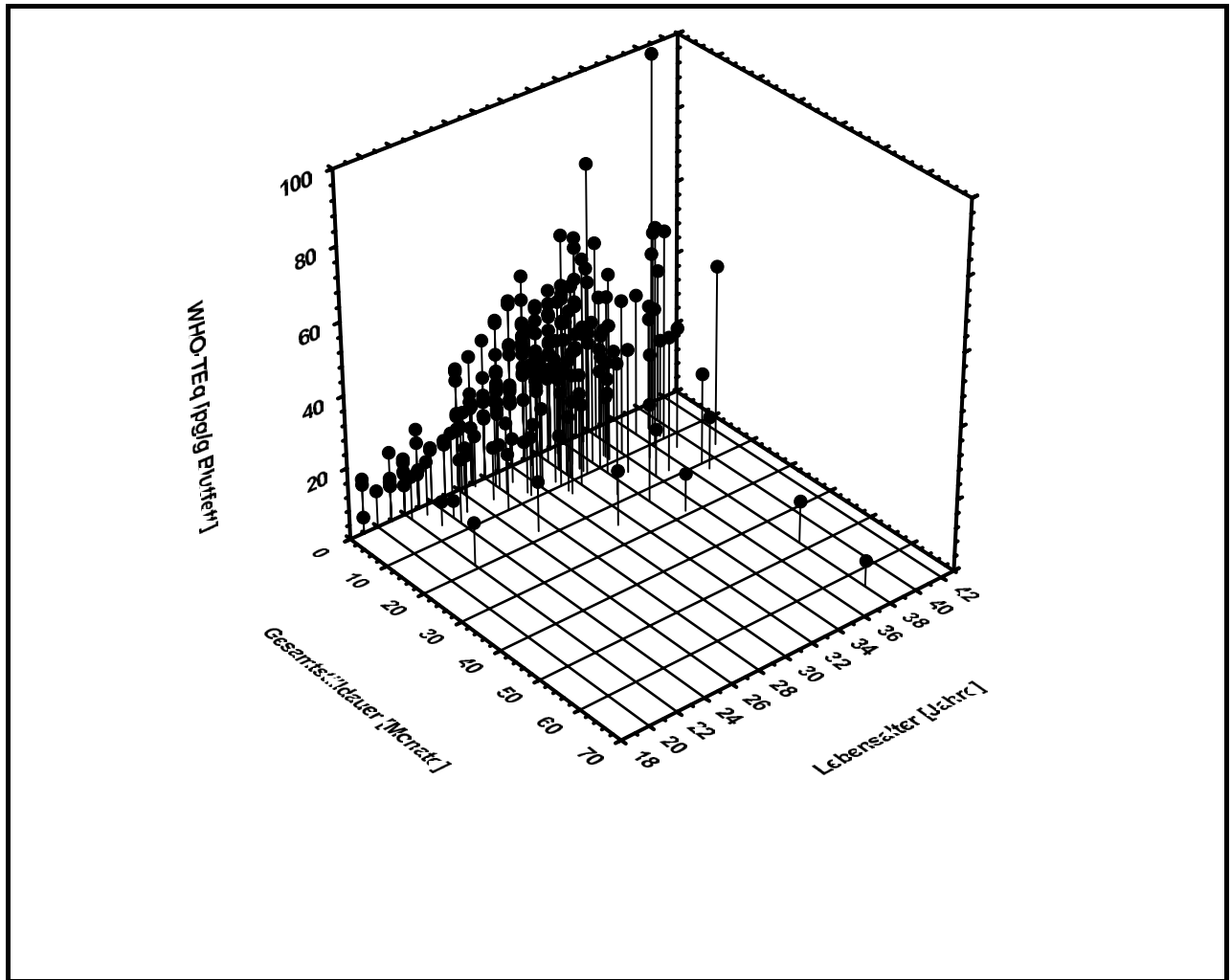
**Abbildung 3.27:** Altersabhängigkeit der Konzentrationen von PCDD/F im Blut, gemessen als NATO/CCMS-TEq [pg/g Blutfett]



**Abbildung 3.28:** Altersabhängigkeit der Konzentrationen von PCDD/F und PCB im Blut, gemessen als WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Blutfett]

Neben dem Lebensalter hat auch das Stillverhalten der Mütter einen Einfluss auf ihre eigenen PCDD/F- und PCB-Spiegel, da das Stillen im Hinblick auf die Körperlast mit lipophilen persistenten Organochlorverbindungen als ein Entgiftungsprozess angesehen werden kann.

**Abbildung 3.29** zeigt in einer dreidimensionalen Darstellung den Einfluss der PCDD/F- und PCB-Gehalte im Blutfett, gemessen als WHO-TEq in Abhängigkeit von Lebensalter und aufsummierter Gesamtstilldauer aller bis zur Blutentnahme gestillten Kinder.



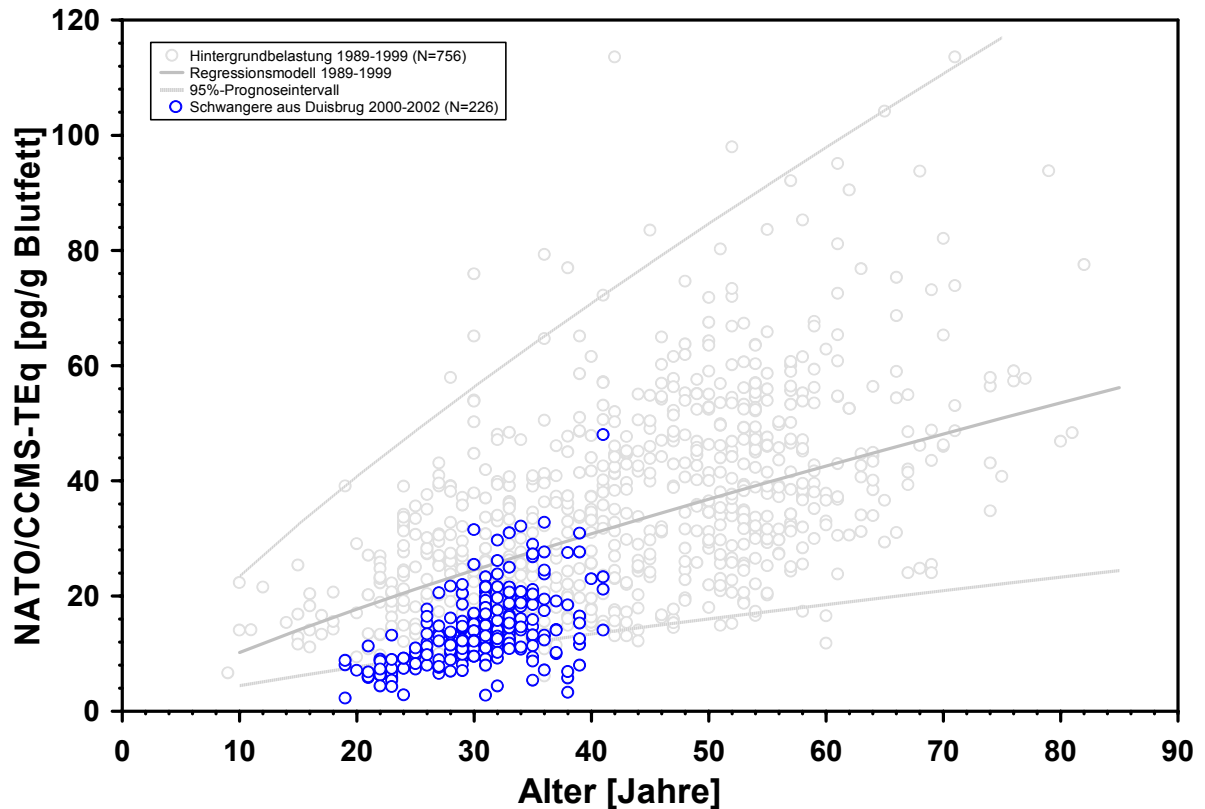
**Abbildung 3.29:** Dreidimensionale Darstellung der Abhängigkeit der Konzentrationen von PCDD/F und PCB im Blut, gemessen als WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Blutfett] vom Lebensalter und der aufsummierten Gesamtstildauer aller bis zur Blutentnahme gestillten Kinder

### 3.2.1.2 Bewertung und Diskussion

Wie bereits unter 2.5.1 genannt liegen zur Bewertung der PCDD/F-Gehalte keine Referenzwerte vor. Die PCDD/F-Gehalte stehen, unter Berücksichtigung des Probenahmezeitraumes und des Lebensalters der Probandinnen, in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten zur Hintergrundbelastung (Päpke, 1998; Wittsiepe et al., 2000a). Im Vergleich mit Daten zur Hintergrundbelastung (NATO/CCMS-TEq) aus dem Zeitraum 1989-1999 (Wittsiepe et al., 2000a) (siehe **Abbildung 3.30**) wird deutlich, dass die Daten der vorliegenden Studie im unteren Konzentrationsbereich liegen und einige Probandinnen sogar auffällig niedrige PCDD/F-Blutspiegel aufweisen. Unter Berücksichtigung des in den letzten Jahren beobachteten rückläufigen Trends der Hintergrundbelastung der deutschen Bevölkerung (Päpke,



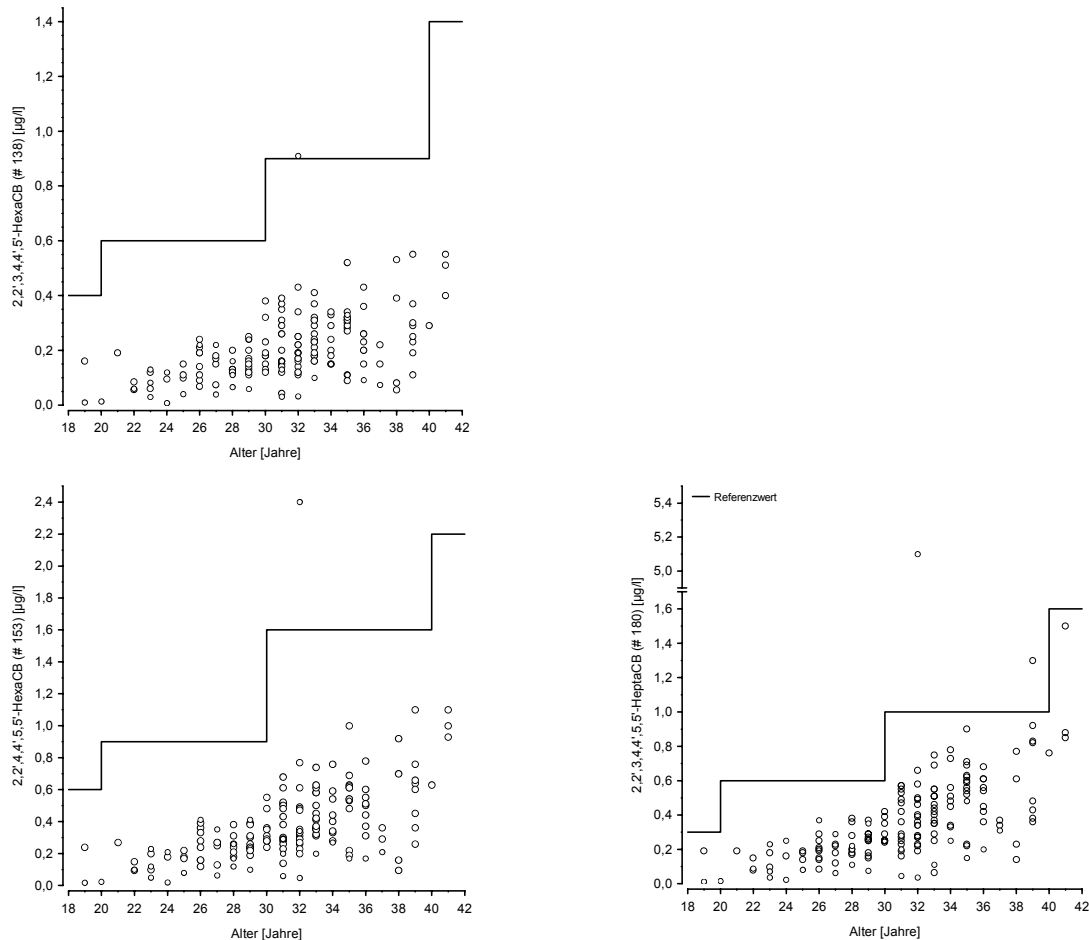
1998; Wittsiepe et al., 2000a) sind die vorliegenden Daten geringfügig höher als erwartet. Eine mögliche Ursache könnte eine spezielle Exposition, aber auch auch das bereits in anderen Studien sich andeutende Ende der seit den 90er Jahren beobachteten kontinuierlichen Abnahme der Hintergrundbelastung sein.



**Abbildung 3.30:** Vergleich der PCDD/F-Konzentrationen bei Schwangeren aus Duisburg (2000-2002, N=225) mit Daten zur Hintergrundbelastung (1989-1999, N=756) (Wittsiepe et al. 2000a)

Mit Ausnahme von 2 Probandinnen liegen die auf das Blutvolumen bezogenen PCB-Konzentrationen der 3 PCB-Leitkongenere 138, 153 und 180 unterhalb der von der Kommission "Human-Biomonitoring" (Wilhelm et al., 2003a) veröffentlichten Referenzwerte (siehe **Abbildung 3.31**).

Für toxikologisch relevante dioxinähnliche PCB existieren bislang keine entsprechenden Referenzwerte. Die Daten der vorliegenden Studie stehen unter Berücksichtigung des Probenahmezeitraumes und des Alters der Probandinnen in Übereinstimmung mit Daten zur Hintergrundbelastung in Deutschland (Wuthe et al., 1996).



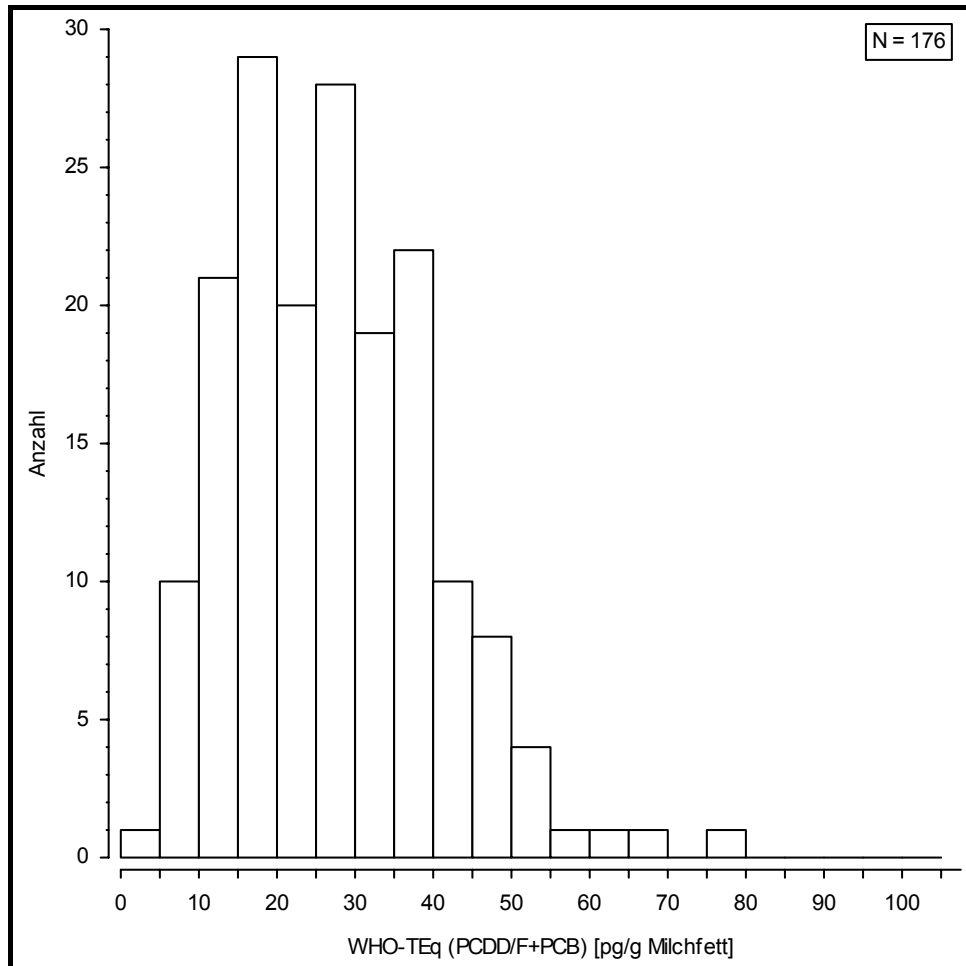
**Abbildung 3.31:** Vergleich der PCB-Gehalte im Vollblutvolumen mit Referenzwerten der Kommission "Human-Biomonitoring" (Wilhelm et al. 2003)

## 3.2.2 PCDD/F und PCB in Muttermilch

### 3.2.2.1 Deskription

Analog zu den Daten der Blutuntersuchungen sind die deskriptiven statistischen Kenngrößen der im Milchfett gemessenen Konzentrationen der 17 2,3,7,8-chlorsubstituierten PCDD/F-Kongeneren, der Summenwerte sowie der berechneten Toxizitätsäquivalente nach den Modellen BGA/UBA, NATO/CCMS und der WHO in **Tabelle 3.46** dargestellt. **Tabelle 3.47** zeigt in gleicher Weise die entsprechenden Daten für 8 mono-ortho und 4 non-ortho PCB-Kongeneren sowie die 6 PCB-Leitkongeneren 28, 52, 101, 138, 153 und 180. Ebenfalls dargestellt sind die Daten für die berechneten Toxizitätsäquivalente nach dem Modell der WHO und die der Organochlorpestizide bzw. -metaboliten beta-Hexachlorcyclohexan (HCH) und 4,4'-Dichlordiphenyldichlorethen (DDE).

Für die ausgewerteten Milchproben (N = 176) ergab sich für den als Einflussgröße verwendeten TEq-Wert nach WHO ein Bereich von 3,01 bis 78,70 pg/g Milchfett bei einem Medianwert von 26,3 pg/g Milchfett (vgl. auch **Abbildung 3.32**).



**Abbildung 3.32:** Histogramm der Konzentrationen von PCDD/F und PCB in der Muttermilch, gemessen als WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Milchfett]

**Tabelle 3.46:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von PCDD/F in der Muttermilch (bezogen auf das Milchl fett)

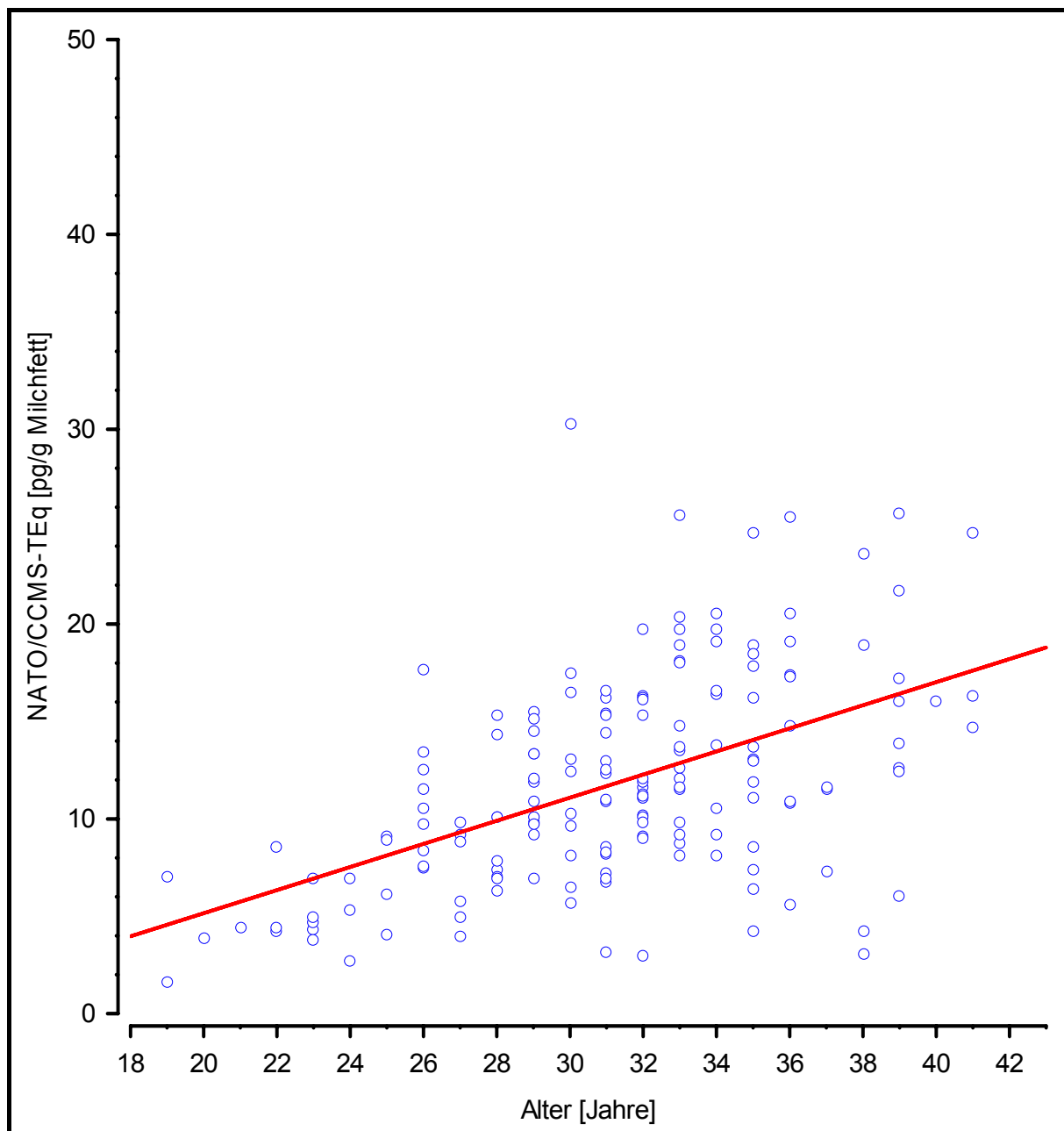
Variablenbeschreibung	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	KI GM
2,3,7,8-TetraCDD (# D48) [pg/g Milchl fett]	176	0,08	0,54	0,70	1,40	2,50	3,20	5,30	1,56	0,80	1,36	1,26
1,2,3,7,8-PentaCDD (# D54) [pg/g Milchl fett]	176	0,55	1,40	1,80	4,00	6,40	7,70	11,60	4,18	1,94	3,71	3,43
1,2,3,4,7,8-HexaCDD (# D66) [pg/g Milchl fett]	176	0,17	0,79	1,10	2,70	5,00	5,40	10,20	2,86	1,59	2,42	2,20
1,2,3,6,7,8-HexaCDD (# D67) [pg/g Milchl fett]	176	0,68	2,90	4,30	11,60	21,70	25,00	42,60	12,47	7,07	10,37	9,38
1,2,3,6,7,8-HexaCDD (# D67) [pg/g Milchl fett]	176	0,29	0,80	0,94	2,20	4,00	4,80	7,50	2,36	1,27	2,05	1,88
1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD (# D73) [pg/g Milchl fett]	176	1,9	3,90	5,00	12,05	25,00	29,80	82,20	14,22	10,58	11,49	10,42
OctaCDD (# D75) [pg/g Milchl fett]	176	9,2	22,50	30,60	69,35	143,00	178,00	538,00	81,07	62,41	65,78	59,73
2,3,7,8-TetraCDF (# F83) [pg/g Milchl fett]	176	0,05	0,10	0,13	0,28	0,54	0,69	1,50	0,31	0,19	0,26	0,24
1,2,3,7,8-PentaCDF (# F94) [pg/g Milchl fett]	176	0,05	0,05	0,10	0,19	0,36	0,45	1,00	0,21	0,13	0,18	0,16
2,3,4,7,8-PentaCDF (# F114) [pg/g Milchl fett]	176	1,4	3,40	4,60	10,10	17,70	21,20	26,60	10,87	5,28	9,54	8,80
1,2,3,4,7,8-HexaCDF (# F118) [pg/g Milchl fett]	176	0,58	1,10	1,40	2,60	4,30	5,30	7,30	2,79	1,21	2,54	2,38
1,2,3,6,7,8-HexaCDF (# F121) [pg/g Milchl fett]	176	0,52	0,97	1,20	2,40	3,90	4,60	6,60	2,47	1,12	2,23	2,08
2,3,4,6,7,8-HexaCDF (# F130) [pg/g Milchl fett]	176	0,24	0,37	0,48	1,00	1,90	2,60	3,50	1,12	0,64	0,96	0,89
1,2,3,7,8,9-HexaCDF (# F124) [pg/g Milchl fett]	175	0,03	0,03	0,03	0,05	0,08	0,10	0,19	0,05	0,03	0,04	0,04
1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDF (# F131) [pg/g Milchl fett]	176	0,03	0,92	1,00	1,90	4,90	7,40	79,90	3,51	7,47	2,16	1,92
1,2,3,4,7,8,9-HeptaCDF (# F134) [pg/g Milchl fett]	175	0,05	0,05	0,05	0,07	0,15	0,18	0,24	0,09	0,04	0,08	0,07
OctaCDF (# F135) [pg/g Milchl fett]	176	0,10	0,10	0,13	0,34	1,20	3,60	25,40	0,85	2,34	0,41	0,35
Summe P(4-8)CDD [pg/g Milchl fett]	176	14,5	37,5	47,8	103,7	199	246	670	118,7	79,99	99,52	108,9
Summe P(4-8)CDF [pg/g Milchl fett]	176	4,28	8,69	9,61	20,2	36,0	42,5	112	22,43	13,28	19,66	21,19
Summe P(4-8)CDD/F [pg/g Milchl fett]	176	18,7	48,0	59,7	127	239	292	735	141,1	88,67	120,5	131,2
BGA/UBA-TEq [pg/g Milchl fett]	176	0,78	2,10	2,50	5,50	9,40	10,20	15,80	5,79	2,70	5,16	4,79
NATO/CCMS-TEq [pg/g Milchl fett]	176	1,60	4,10	5,00	11,10	18,90	21,70	30,30	11,80	5,48	10,49	9,72
WHO-TEq (PCDD/F) [pg/g Milchl fett]	176	1,80	4,80	6,00	13,10	22,20	24,70	34,70	13,82	6,38	12,29	11,39
WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Milchl fett]	176	3,01	8,70	11,40	26,30	43,30	49,70	78,70	27,20	13,12	23,92	22,08

**Tabelle 3.47:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von PCB, beta-HCH und DDE in der Muttermilch (bezogen auf das Milchfett)

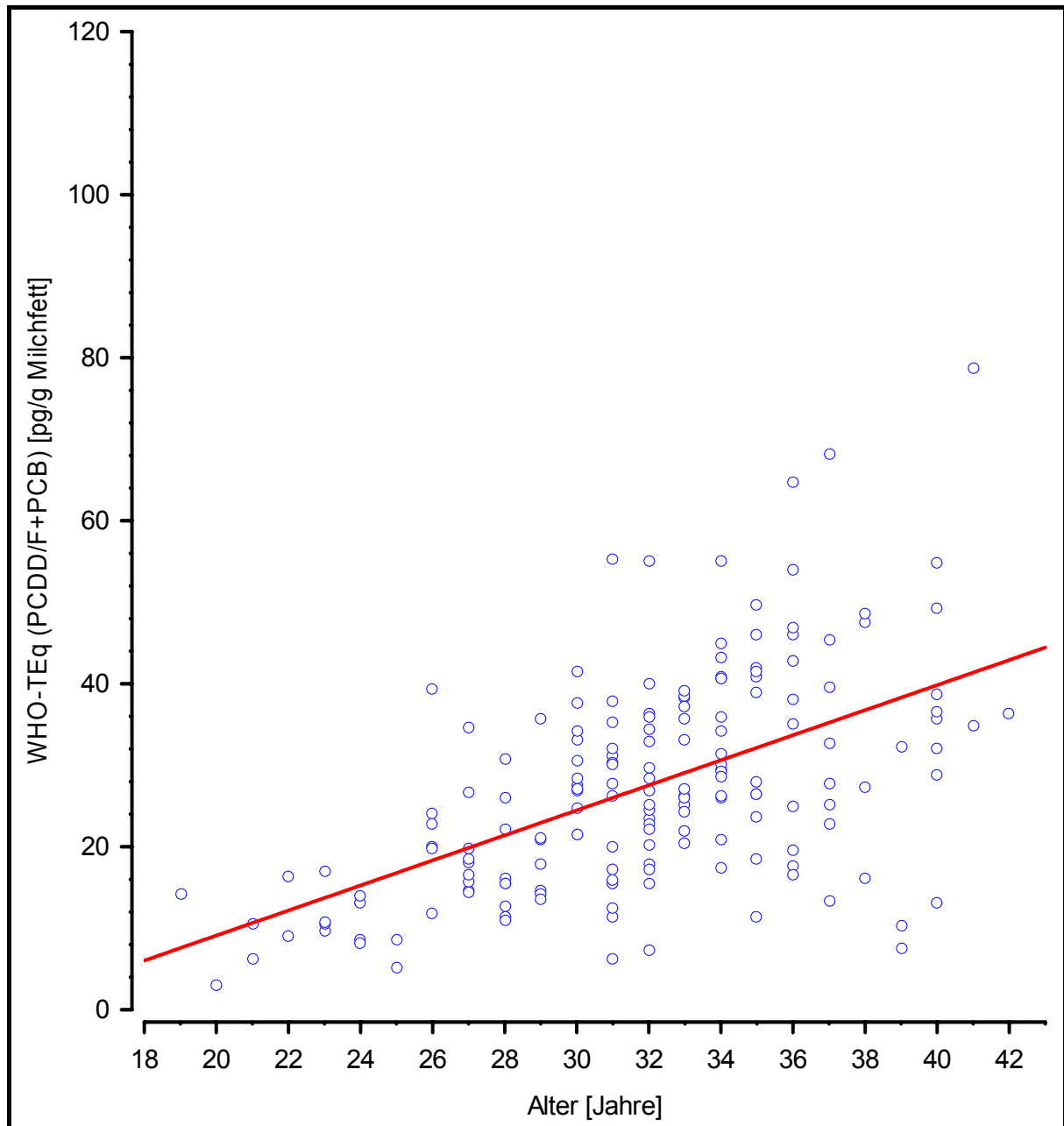
Variablenbeschreibung	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	KI GM
3,3',4,4'-TetraCB (# 77) [pg/g Milchfett]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3,4,4',5'-TetraCB (# 81) [pg/g Milchfett]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3,3',4,4',5'-PentaCB (# 126) [pg/g Milchfett]	176	9,6	20,4	26	67	122	138	291	71,4	43,6	59,9	65,6
3,3',4,4',5,5'-HexaCB (# 169) [pg/g Milchfett]	176	1,7	7,6	11	29	60	73	128	33,6	20,5	27,6	30,5
2,3',3,4,4'-PentaCB (# 105) [ng/g Milchfett]	176	0,24	0,72	0,90	1,8	3,3	3,7	4,7	2,03	0,93	1,81	1,95
2,3,4,4',5'-PentaCB (# 114) [ng/g Milchfett]	176	0,03	0,19	0,25	0,62	1,1	1,4	2,1	0,67	0,38	0,56	0,62
2,3',4,4',5'-PentaCB (# 118) [ng/g Milchfett]	176	1,5	4,2	5,4	11	19	21	29	11,8	5,57	10,3	11,2
2',3,4,4',5'-PentaCB (# 123) [ng/g Milchfett]	176	0,02	0,04	0,05	0,23	0,48	0,55	0,91	0,25	0,17	0,19	0,22
2,3',3,4,4',5'-HexaCB (# 156) [ng/g Milchfett]	176	0,12	1,2	2,4	6,4	13	15	27	7,23	4,37	5,78	6,48
2,3,3',4,4',5'-HexaCB (# 157) [ng/g Milchfett]	176	0,03	0,22	0,33	0,87	1,6	1,8	3,0	0,95	0,53	0,77	0,86
2,3',4,4',5,5'-HexaCB (# 167) [ng/g Milchfett]	176	0,05	0,49	0,67	1,9	3,5	4,4	7,8	2,05	1,24	1,67	1,86
2,3,3',4,4',5,5'-HeptaCB (# 189) [ng/g Milchfett]	176	0,03	0,20	0,25	0,38	1,1	1,4	9,8	0,63	1,04	0,42	0,48
2,4,4'-TriCB (# 28) [ng/g Milchfett]	107	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,50	0,00	1,50	—
2,2',5,5'-TetraCB (# 52) [ng/g Milchfett]	107	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,50	0,00	1,50	—
2,2',4,5,5'-PentaCB (# 101) [ng/g Milchfett]	107	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,00	0,50	—
2,2',3,4,4',5'-HexaCB (# 138) [ng/g Milchfett]	176	2,0	15	21	50	96	109	330	54,9	35,3	45,2	50,2
2,2',4,4',5,5'-HexaCB (# 153) [ng/g Milchfett]	176	3,0	20	36	81	154	184	620	90,3	61,8	73,5	81,7
2,2',3,4,4',5,5'-HeptaCB (# 180) [ng/g Milchfett]	176	0,50	6,0	16	42	86	100	570	49,0	48,7	37,1	41,8
WHO-TEq (non-ortho PCB) [pg/g Milchfett]	176	0,98	2,20	2,70	7,00	12,7	14,0	30,4	7,48	4,51	6,30	6,90
WHO-TEq (mono-ortho PCB) [pg/g Milchfett]	176	0,23	1,60	2,30	5,55	9,80	11,7	19,7	5,91	3,15	4,97	5,49
WHO-TEq (PCB) [pg/g Milchfett]	176	1,21	4,00	5,50	12,9	22,4	24,6	50,1	13,39	7,31	11,47	12,53
beta-HCH [ng/g Milchfett]	57	6,0	8,0	11	21	82	180	260	36,7	50,1	23,9	29,6
4,4'-Dichlordiphenylchloroethen [ng/g Milchfett]	57	39	44	66	124	310	440	2100	201	300	139	168

### 3.2.2.2 Analytische Statistik

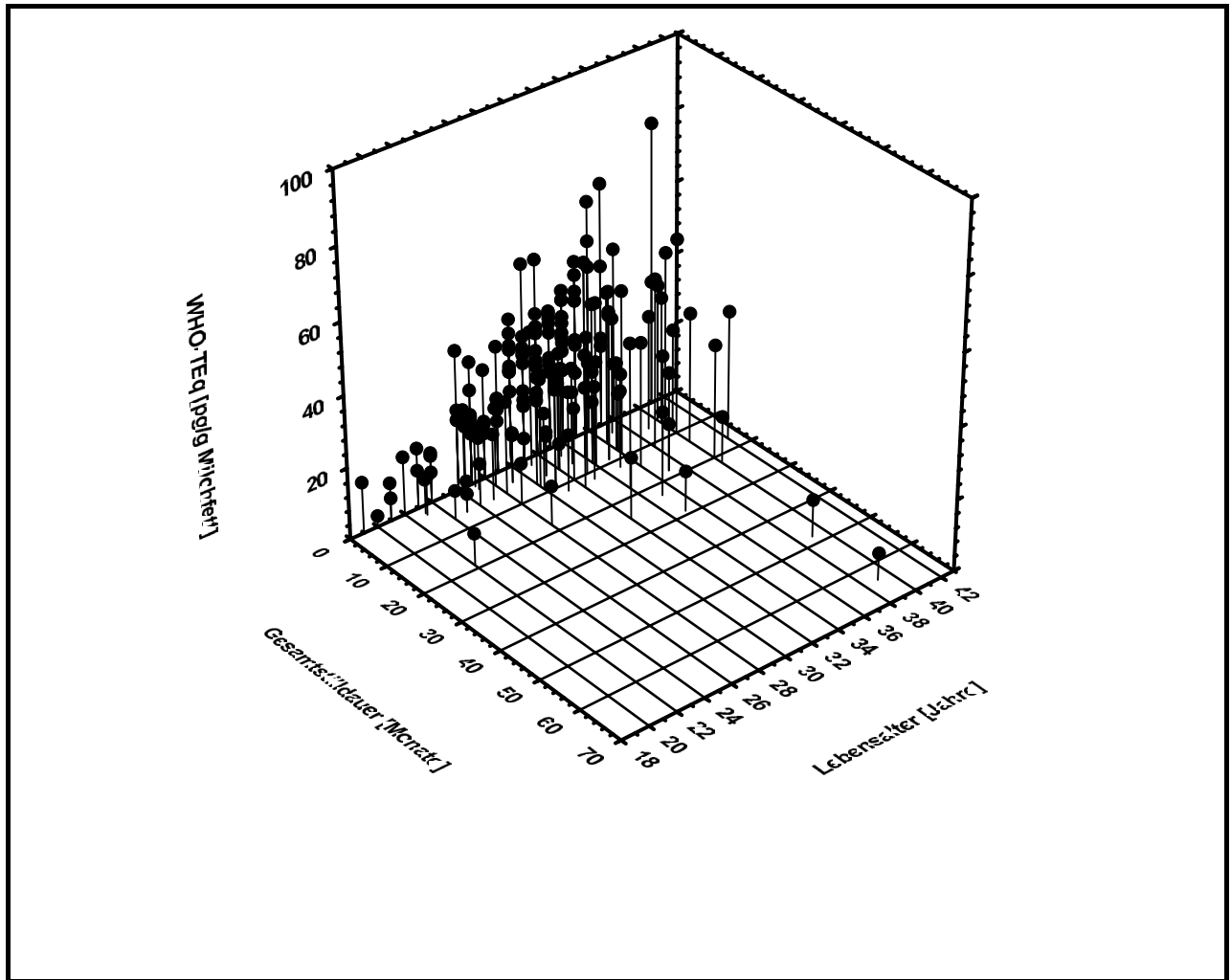
Ebenso wie im Falle der Blutspiegel zeigen auch die PCDD/F- und PCB-Konzentrationen im Milchfett eine Zunahme der Konzentrationen und der Streubreite mit dem Lebensalter (vgl. **Abbildung 3.33** (NATO/CCMS-TEq) und **Abbildung 3.34** (WHO-TEq)). Ferner kann auch in gleicher Weise der Einfluss des Stillens der Mutter auf ihre eigenen Schadstoffgehalte beobachtet werden (vgl. **Abbildung 3.35**).



**Abbildung 3.33:** Altersabhängigkeit der Konzentrationen von PCDD/F in der Muttermilch, gemessen als NATO/CCMS-TEq [pg/g Milchfett]



**Abbildung 3.34:** Altersabhängigkeit der Konzentrationen von PCDD/F und PCB in der Muttermilch, gemessen als WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Milchfett]



**Abbildung 3.35:** Dreidimensionale Darstellung der Abhängigkeit der Konzentrationen von PCDD/F und PCB in der Muttermilch, gemessen als WHO-TEq (PCDD/F+PCB) [pg/g Milchfett], vom Lebensalter und der aufsummierten Gesamtstilldauer aller bis zur Blutentnahme gestillten Kinder

### 3.2.2.3 Bewertung und Diskussion

Zur Bewertung der PCDD/F-Gehalte in der Muttermilch liegen keine Referenz- und HBM-Werte vor. Im Gegensatz zu den Blutuntersuchungen sind jedoch, wie unter 2.5.1 genannt, die Ergebnisse anderer Studien prinzipiell besser vergleichbar. Unter Berücksichtigung des Probenahmezeitraums stehen die PCDD/F-Gehalte in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten zur Hintergrundbelastung von stillenden Frauen aus Deutschland. Zum Teil sind die im gleichen Zeitraum beispielsweise in Niedersachsen gemessenen PCDD/F-Gehalte der Frauenmilch etwas geringer. Da uns hierzu allerdings keine weiteren Details zur Altersverteilung des Kollektivs und zu den Stillgewohnheiten der Mütter vorliegen, kann eine differenziertere Betrachtung nicht durchgeführt werden.



Wie auch schon bei den Blutuntersuchungen erwähnt wurde, scheint sich jedoch allgemein auch bei den Muttermilchuntersuchungen zu bestätigen, daß der noch Mitte der 1990 Jahre zu beobachtende deutlich rückläufige Trend der PCDD/F-Humanbelastung sich nunmehr nicht mehr in dieser Deutlichkeit fortsetzt bzw. zum Erliegen gekommen ist.

Wie unter 2.5.1 genannt, sind von der Kommission Human-Biomonitoring (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 1999a), basierend auf den Daten von 1994 (N= 1757), Referenzwerte für PCB-Gehalte der Muttermilch aus der Bundesrepublik Deutschland veröffentlicht worden. Wissenschaftlich ausreichend begründete HBM-Werte kann die Kommission Human-Biomonitoring dagegen derzeit noch nicht ableiten. Mit Ausnahme von einer Probandin liegen die auf das Milchfett bezogenen PCB-Konzentrationen der 3 PCB-Leitkongenere 138, 153 und 180 sowie die Summe der Konzentrationen aus den 3 PCB-Leitkongeneren unterhalb der veröffentlichten Referenzwerte.

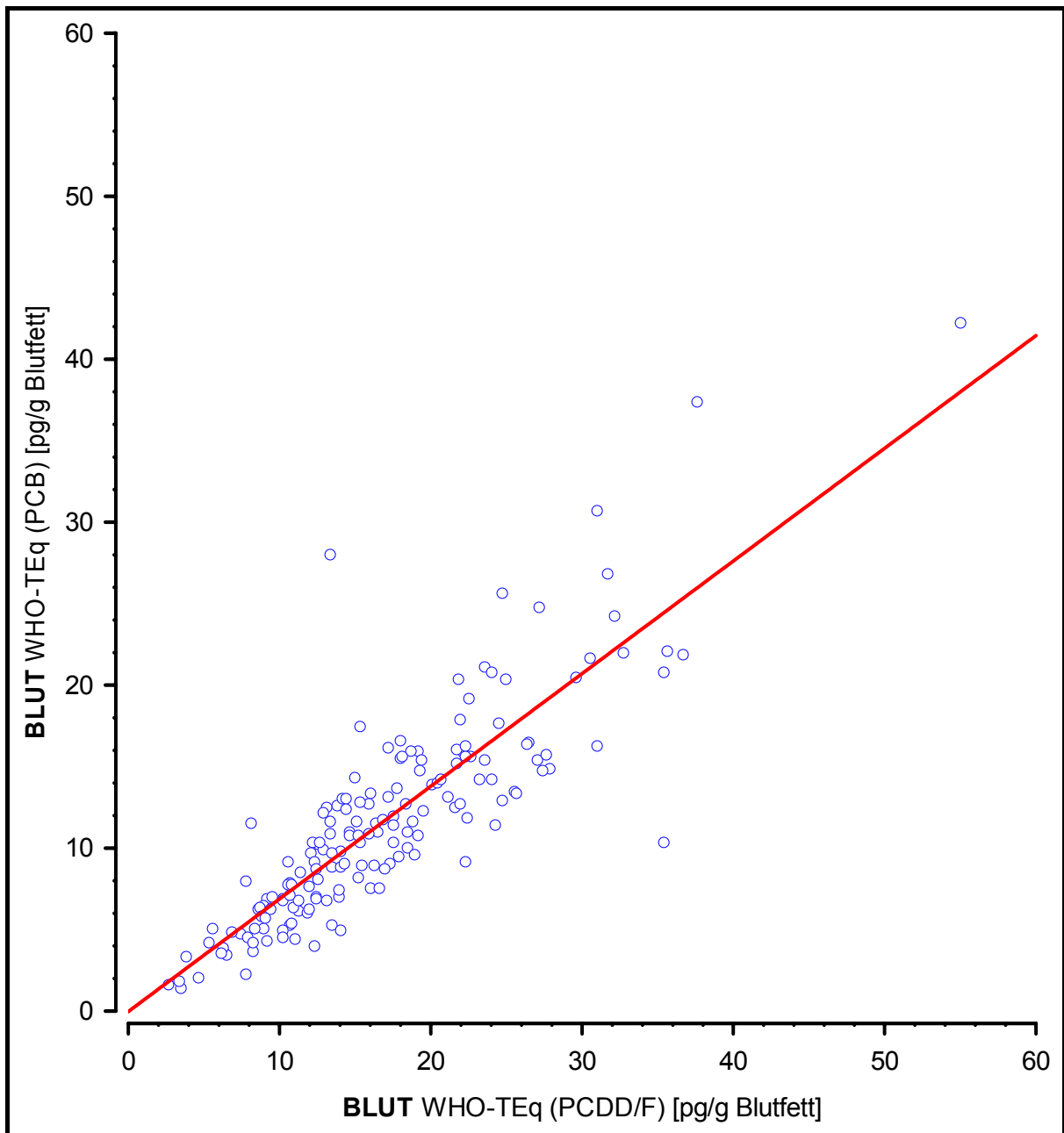
Unter Berücksichtigung des Probenahmezeitraumes stehen die PCB-Gehalte der Muttermilch, gemessen anhand der 3 PCB-Leitkongenere 138, 153 und 180, in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten zur Hintergrundbelastung von stillenden Frauen aus Deutschland (Fürst, 2004) (vgl. auch **Abbildung 2.7**).

### **3.2.3 Zusammenhangsanalyse zum Einfluss von PCDD/F und PCB (WHO-TEq) in Blut und Muttermilch**

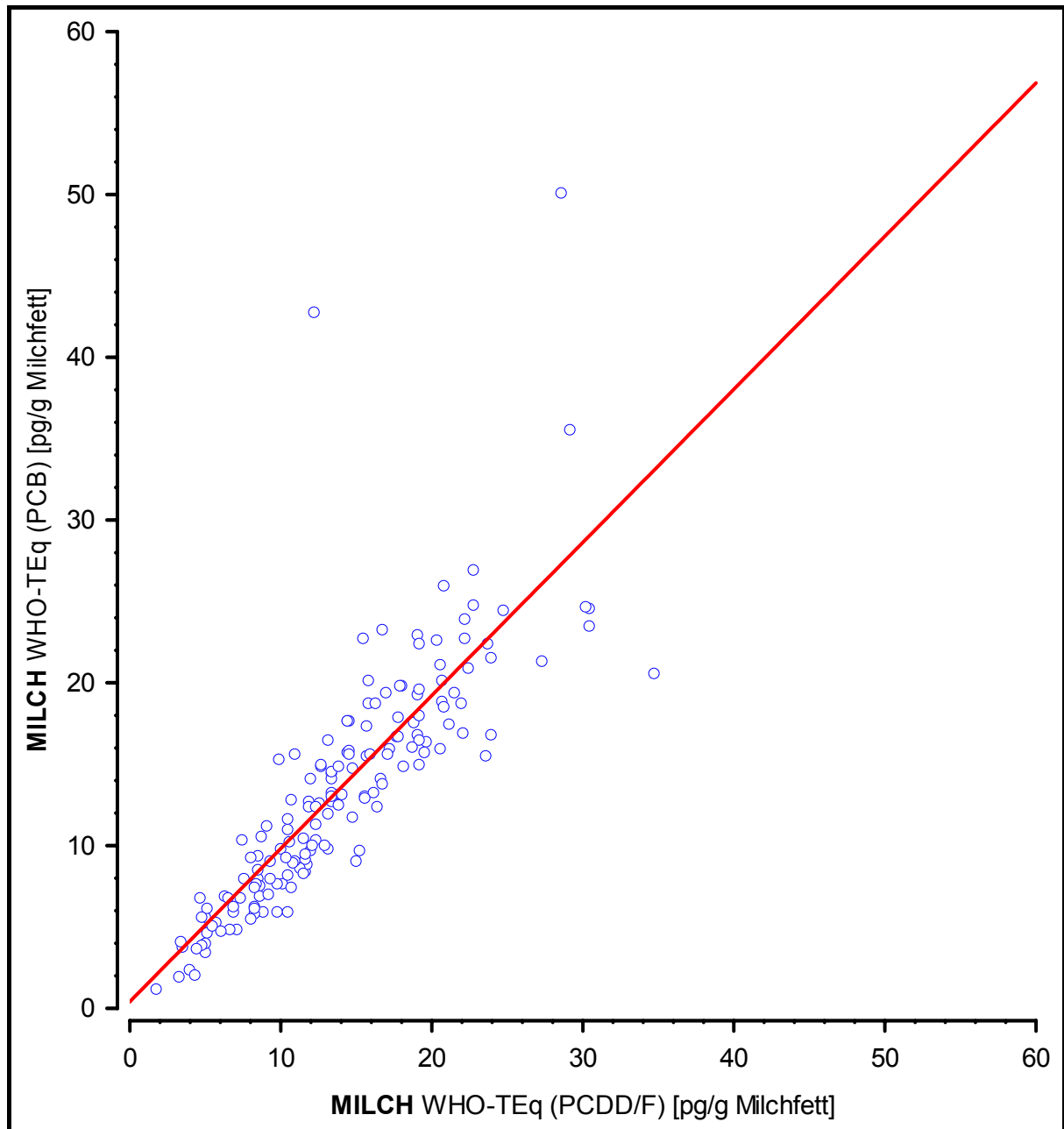
Die in den Matrices Blut und Muttermilch im Fettanteil gemessenen PCDD/F- und PCB-Konzentrationen zeigen eine starke Intrakorrelation innerhalb des jeweiligen Untersuchungsmediums ( $r=0,86$  (Blut) und  $0,83$  (Milch)) (vgl. **Abbildung 3.36** und **Abbildung 3.37**). Dies ist nicht verwunderlich, da innerhalb des Kollektivs von einem vergleichbaren Aufnahmepfad, der seinen Schwerpunkt in der Nahrung tierischen Ursprungs hat, ausgegangen werden kann.

Auch zwischen den Matrices Blut und Muttermilch zeigt sich für die jeweiligen Schadstoffgruppen und auch für einzelne Kongenere eine hohe Korrelation (vgl. **Tabelle 3.48**), wobei mit zunehmender Molekülgröße jeweils höhere Konzentrationen im Blut im Vergleich zur Muttermilch gefunden werden. Beispielhaft ist dies in **Abbildung 3.38** für die nach dem WHO-Modell berechneten Toxizitätsäquivalente dargestellt. Ähnliche Beobachtungen wurden auch beim Vergleich von Proben verschiedener Spenderinnen oder bei der Analyse von

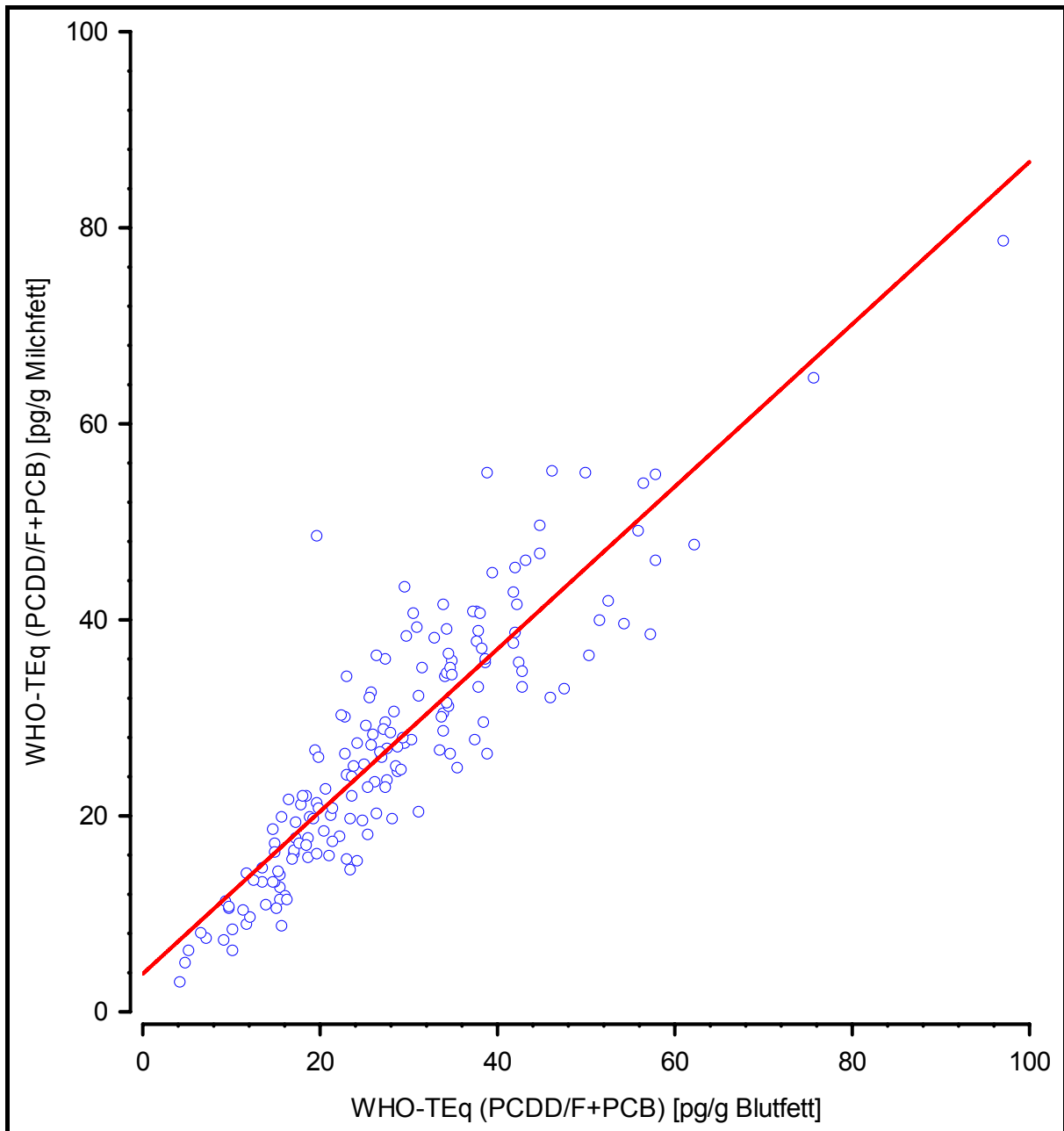
Sammelproben gemacht (Fürst & Pöpke, 2002; Matsueda et al., 1999; Schechter et al., 1998; Schechter & Paepke, 2000).



**Abbildung 3.36:** Intrakorrelation der Konzentrationen von PCDD/F und PCB, gemessen als WHO-TEq bezogen auf den Fettanteil, im Blut



**Abbildung 3.37:** Intrakorrelation der Konzentrationen von PCDD/F und PCB, gemessen als WHO-TEq bezogen auf den Fettanteil, in der Muttermilch



**Abbildung 3.38:** Korrelation der Konzentrationen von PCDD/F und PCB, gemessen als WHO-TEq, in der Muttermilch und im Blut bezogen auf den Fettanteil

**Tabelle 3.48:** Korrelation der Konzentrationen von PCDD/F, PCB, beta-HCH und DDE in Blut und Muttermilch (bezogen auf den Fettanteil)

Variablenbeschreibung	N	r <sup>2</sup>	p
2,3,7,8-TetraCDD (# D48)	169	0,45	0,00
1,2,3,7,8-PentaCDD (# D54)	169	0,58	0,00
1,2,3,4,7,8-HexaCDD (# D66)	169	0,63	0,00
1,2,3,6,7,8-HexaCDD (# D67)	169	0,70	0,00
1,2,3,6,7,8-HexaCDD (# D67)	169	0,64	0,00
1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD (# D73)	169	0,74	0,00
OctaCDD (# D75)	169	0,60	0,00
2,3,7,8-TetraCDF (# F83)	169	0,19	0,00
1,2,3,7,8-PentaCDF (# F94)	169	0,05	0,00
2,3,4,7,8-PentaCDF (# F114)	169	0,70	0,00
1,2,3,4,7,8-HexaCDF (# F118)	169	0,56	0,00
1,2,3,6,7,8-HexaCDF (# F121)	169	0,55	0,00
2,3,4,6,7,8-HexaCDF (# F130)	169	0,37	0,00
1,2,3,7,8,9-HexaCDF (# F124)	168	0,03	0,02
1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDF (# F131)	169	0,97	0,00
1,2,3,4,7,8,9-HeptaCDF (# F134)	168	0,00	0,57
OctaCDF (# F135)	169	0,88	0,00
NATO/CCMS-TEq	169	0,70	0,00
WHO-TEq (PCDD/F)	168	0,70	0,00
WHO-TEq (PCDD/F+PCB)	169	0,80	0,00

Variablenbeschreibung	N	r <sup>2</sup>	p
3,3',4,4',5-PentaCB (# 126)	169	0,54	0,00
3,3',4,4',5,5'-HexaCB (# 169)	169	0,73	0,00
2,3,3',4,4'-PentaCB (# 105)	169	0,71	0,00
2,3,4,4',5-PentaCB (# 114)	169	0,64	0,00
2,3',4,4',5-PentaCB (# 118)	169	0,83	0,00
2',3,4,4',5-PentaCB (# 123)	169	0,22	0,00
2,3,3',4,4',5-HexaCB (# 156)	169	0,82	0,00
2,3,3',4,4',5'-HexaCB (# 157)	169	0,81	0,00
2,3',4,4',5,5'-HexaCB (# 167)	169	0,78	0,00
2,3,3',4,4',5,5'-HeptaCB (# 189)	169	0,69	0,00
2,2',3,4,4',5'-HexaCB (# 138)	169	0,83	0,00
2,2',4,4',5,5'-HexaCB (# 153)	169	0,89	0,00
2,2',3,4,4',5,5'-HeptaCB (# 180)	169	0,91	0,00
WHO-TEq (non-ortho PCB)	169	0,58	0,00
WHO-TEq (mono-ortho PCB)	169	0,84	0,00
WHO-TEq (PCB)	169	0,82	0,00
beta-HCH	57	0,74	0,00
4,4'-Dichlordiphenyldichlorethen	57	0,98	0,00

### 3.3 Deskription und Zusammenhangsanalyse

#### 3.3.1 Deskription der in der Zusammenhangsanalyse berücksichtigten Variablen (Confounder)

Die Deskription aller Einflussgrößen, die in den Regressionsrechnungen verwendet wurden, sind dem Anhangsband II zu entnehmen. In die Zusammenhangsanalyse wurden grundsätzlich nur die Daten der Probandinnen aufgenommen, die die erweiterten Einschlusskriterien (siehe Abschnitte 2.1.3.2) erfüllen. Für die potenziellen Confounder HOME und den HAWIE-R-Wortschatztest werden die Ergebnisse detailliert dargestellt.

##### 3.3.1.1 HOME

Die Kenngrößen sind in **Tabelle 3.49** dargestellt. Für die Gesamtgruppe (n= 174) ergibt sich für die Originalversion ein Median von 43 mit Bereichsgrenzen von 33 bis 45. In der erweiterten HOME-Fassung (45 + 16) lauten diese Werte 57 sowie 43 bis 60.

**Tabelle 3.49:** Deskriptive statistische Kenngrößen des Scores zur Erfassung des häuslichen Umfeldes (Kinder deutscher und türkischer Mütter)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Home (deutsch und türkisch)	174	33	39	40	43	45	45	45	42,7	2	42,7	1,1
Home einschl. Zusat- ziteme (deutsch und türkisch)	171	43	51	53	57	59	59	60	56,4	2,7	56,3	1,1
Home (deutsch)	160	33	39	41	43	45	45	45	42,8	1,9	42,8	1,1
Home einschl. Zusat- ziteme (deutsch)	157	43	52	53	57	59	59	60	56,6	2,6	56,5	1,1

Für die Gruppe deutscher Kinder (n = 160) lauten die entsprechenden Werte der Originalversion 43 mit den Bereichsgrenzen 33 bis 45. In der erweiterten HOME-Fassung lauten diese Werte 57 mit den Bereichsgrenzen 43 bis 60. Für die Gruppe türkischer Kinder (n = 14) liegt der Median der Originalversion bei 41,5 mit den Bereichsgrenzen 38 bis 44. In der erweiterten HOME-Fassung sind diese Werte im Median 54 mit den Bereichsgrenzen 49 bis 58.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es sich hier um eine stark selektive Stichprobe mit sehr hohen HOME-Scores handelt, die die erhoffte breite Verteilung vermissen lässt, und zwar sowohl in der Original- als auch in der Erweiterungsversion. Auch in der erweiterten Fassung schneiden die deutschen Familien eher etwas besser ab, als die türkischen.

### 3.3.1.2 HAWIE-R Wortschatztest

Die Kenngrößen sind detailliert in **Tabelle 3.50** dargestellt. Für die Gesamtgruppe (n = 167) ergibt sich ein Median von 11 bei Bereichsgrenzen von 1 bis 17.

**Tabelle 3.50:** Deskriptive statistische Kenngrößen des HAWIE-R Wortschatztestes (Kinder deutscher und türkischer Mütter)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Wortschatztest [Wertpunkte] (deutsch und türkisch)	167	1	5	6	11	15	15	17	10,5	3,2	9,9	1,5
Wortschatztest [Wertpunkte] (deutsch)	161	1	5	6	11	15	15	17	10,7	3,1	10,1	1,5

Für die Gruppe deutscher Mütter zeigt sich ein Medianwert von 11 mit Bereichsgrenzen von 1 bis 17. Für die türkischen Mütter ergibt sich ein Median von 7,5 mit Bereichsgrenzen von 2 bis 14.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die türkischen Mütter sowohl im Median als auch in den Extremwerten deutlich schwächer abschneiden als die deutschen, was auf Sprachdefizite hinweist. Die z. T. extrem niedrigen Werte von 1 bis 2 sind unerwartet.

Aus diesen Gründen wurde der HAWIE-R-Wortschatztest nicht in die Regressionsanalysen eingeschlossen.

### **3.3.2 Schilddrüsenparameter im Serum**

#### **3.3.2.1 Deskription**

Die Deskription aller in der Zusammenhangsanalyse verwendeter Schilddrüsenparameter ist dem Anhangsband II zu entnehmen. Für die Zusammenhangsanalyse wurden folgende Probandinnen von der Auswertung ausgeschlossen. Alle Probandinnen, deren Blutentnahme aus organisatorischen Gründen erst nach der Geburt erfolgen konnte. Insgesamt handelte es sich um maximal 12 Mütter. Grund für diese Vorgehensweise sind die Veränderungen der Schilddrüsenparameter während der Schwangerschaft. So liegen die TSH-Gehalte der Mütter mit Blutentnahme nach der Schwangerschaft eher im unteren Bereich, die FT3- und FT4-Werte sind tendenziell höher. Ausgeschlossen wurden ferner alle Mütter und deren Neugeborenen, die während der Schwangerschaft Schilddrüsenhormone (Angabe nach Fragebogen) einnahmen (maximal 9 Mütter). Eine Mutter mit Schilddrüsenkarzinom und eine Mutter mit M. Basedow wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Die statistischen Streu- und Lagemaße nach Ausschluss der o. g. Probandinnen für die Schilddrüsenhormone und TSH (Thyreoida stimulierendes Hormon) im Schwangerenserum und Nabelschnurserum sind in Tabelle 3.51 und Tabelle 3.52 dargestellt. Insgesamt betrug die Anzahl der in die Zusammenhangsanalyse eingeschlossenen Mütter 117-119 und 90-96 Neugeborene.

**Tabelle 3.51:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von TSH und Schilddrüsenhormonen im Schwangerenserum (getrennt für Kinder deutscher und türkischer Mütter und Kinder deutscher Mütter) aller Probandinnen, die in der Zusammenhangsanalyse Berücksichtigung fanden

TSH und Schilddrüsenhormone im Schwangerenserum	N	< BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
deutsche und türkische Mütter													
FT3 [pmol/l]	118	0	1.86	3.37	3.56	3.99	4.56	4.83	5.35	4.00	0.44	3.97	1.13
FT4 [ng/l]	117	0	6.29	6.67	6.96	8.74	10.41	10.90	11.55	8.74	1.19	8.66	1.15
TSH [mIU/l]	118	3	0.13	0.33	0.52	1.33	2.47	2.89	4.49	1.41	0.79	1.19	1.88
T3 [µg/l]	119	0	1.15	1.41	1.47	1.99	2.50	2.62	3.96	2.01	0.40	1.97	1.22
T4 [µg/l]	118	0	57.5	75.1	81.9	100.6	126.5	137.3	165.4	103.1	19.39	101.3	1.21
deutsche Mütter													
FT3 [pmol/l]	103	0	1.86	3.47	3.57	4.03	4.57	4.83	5.35	4.03	0.45	4.00	1.13
FT4 [ng/l]	102	0	6.29	6.67	6.91	8.72	10.31	10.66	11.55	8.70	1.22	8.61	1.15
TSH [mIU/l]	103	3	0.13	0.41	0.52	1.34	2.42	2.55	4.49	1.40	0.79	1.18	1.88
T3 [µg/l]	104	0	1.15	1.41	1.47	1.97	2.47	2.59	3.96	2.00	0.40	1.96	1.22
T4 [µg/l]	103	0	57.5	75.1	80.4	99.6	124.9	134.4	155.6	101.6	18.71	99.87	1.21

**Tabelle 3.52:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von TSH und Schilddrüsenhormonen im Nabelschnurserum (getrennt für Kinder deutscher und türkischer Mütter und Kinder deutscher Mütter) aller Probandinnen, die in der Zusammenhangsanalyse Berücksichtigung fanden

TSH und Schilddrüsenhormone im Nabelschnurserum	N	< BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
deutsche und türkische Mütter													
FT3 [pmol/l]	93	0	1.51	1.65	1.80	2.33	3.01	3.40	4.42	2.42	0.55	2.37	1.24
FT4 [ng/l]	90	0	7.43	9.09	9.47	11.02	13.07	13.65	14.36	11.06	1.39	10.97	1.13
TSH [mIU/l]	96	1	0.93	3.54	4.07	7.71	15.96	21.02	39.48	9.48	5.60	8.19	1.74
T3 [µg/l]	93	0	0.46	0.50	0.54	0.71	0.95	1.07	1.96	0.74	0.23	0.71	1.29
T4 [µg/l]	93	0	65.4	88.7	91.3	114.1	142.8	149.2	170.0	115.6	19.91	113.9	1.19
deutsche Mütter													
FT3 [pmol/l]	81	0	1.51	1.65	1.80	2.33	3.01	3.40	4.42	2.43	0.57	2.37	1.25
FT4 [ng/l]	78	0	8.58	9.21	9.49	11.02	13.05	13.47	13.78	11.04	1.28	10.97	1.12
TSH [mIU/l]	84	1	0.93	3.54	4.07	7.80	16.48	21.02	39.48	9.68	5.83	8.30	1.77
T3 [µg/l]	81	0	0.46	0.50	0.54	0.71	0.95	1.07	1.96	0.74	0.24	0.71	1.30
T4 [µg/l]	81	0	65.4	89.2	93.2	114.4	137.8	143.8	170.0	115.4	18.85	113.9	1.18

Die Ergebnisse der Gruppen „deutsche und türkische Mütter“ sowie „deutsche Mütter“ unterscheiden sich nicht.



**Tabelle 3.53:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von TSH und Schilddrüsenhormonen im Schwangerenserum (Kinder nicht-deutscher und nicht-türkischer Mütter)

TSH und Schilddrüsenhormone im Schwangerenserum	N	< BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
FT3 [pmol/l]	2	3.80	3.80	3.80	3.86	3.92	3.92	3.92	3.86	0.08	3.86	1.02	2
FT4 [ng/l]	2	7.55	7.55	7.55	7.97	8.38	8.38	8.38	7.97	0.59	7.95	1.08	2
TSH [mIU/l]	3	0.75	0.75	0.75	0.82	1.03	1.03	1.03	0.87	0.15	0.86	1.18	3
T3 [µg/l]	2	1.87	1.87	1.87	1.88	1.89	1.89	1.89	1.88	0.01	1.88	1.01	2
T4 [µg/l]	2	84.6	84.6	84.6	104.5	124.3	124.3	124.3	104.5	28.1	102.5	1.31	2

**Tabelle 3.54:** Deskriptive statistische Kenngrößen der Konzentrationen von TSH und Schilddrüsenhormonen im Nabelschnurserum (Kinder nicht-deutscher und nicht-türkischer Mütter)

TSH und Schilddrüsenhormone im Nabelschnurserum	N	< BG	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
FT3 [pmol/l]	4	1.79	1.79	1.79	2.31	2.88	2.88	2.88	2.32	0.48	2.28	1.23	4
FT4 [ng/l]	4	9.77	9.77	9.77	11.73	12.66	12.66	12.66	11.47	1.32	11.41	1.13	4
TSH [mIU/l]	4	2.94	2.94	2.94	9.11	14.03	14.03	14.03	8.80	5.66	7.22	2.15	4
T3 [µg/l]	4	0.52	0.52	0.52	0.75	0.91	0.91	0.91	0.73	0.16	0.72	1.27	4
T4 [µg/l]	4	106.5	106.5	106.5	125.8	152.4	152.4	152.4	127.6	22.4	126.1	1.19	4

### 3.3.2.2 Analytische Statistik

Es wurden TSH und die Schilddrüsenhormone T3, T4, FT3 und FT4 als Zielgrößen in den Modellen analysiert. Dabei wurden sowohl die WHO-TEq der PCDD/F und PCB im Blutfett als auch im Milchfett als Indikatoren der Exposition herangezogen. Die Ergebnisse sind im Anhangsband II in insgesamt 40 Tabellen dargestellt. Die Berechnungen wurden sowohl für die Gruppe der deutschen und türkischen Mütter als auch nur für die deutschen Mütter durchgeführt. Es wurden folgende Variablen in den Modellen berücksichtigt: Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (ja vs. nein), erste Schwangerschaft (ja vs. nein), Jodpräparate in der Schwangerschaft (ja vs. nein), Erkrankung der Schilddrüse (ja vs. nein), Schwangerschaftsdauer, Rauchen während der Schwangerschaft, Blei im Blut, Selen im Schwangerenserum, Cadmium im mütterlichen Urin, Herkunft (Deutschland vs. Türkei). Bei der Analyse der Schilddrüsenparameter im Nabelschnurserum wurde der Kopfumfang des Neugeborenen bei Geburt zusätzlich berücksichtigt.

Exemplarisch ist das Ergebnis des Einflusses der Dioxine und PCB (WHO-TEq PCDD/F+PCB) im Blutfett auf die TSH-Konzentration im Schwangerenserum in Tabelle 3.55 dargestellt.

Die multivariate Auswertung ergab, dass 18,9% der Variabilität des TSH-Gehaltes im Schwangerenserum durch die 11 in **Tabelle 3.55** aufgelisteten Variablen erklärt werden. Ein hochsignifikanter Einfluss auf den TSH-Spiegel hatten Erkrankungen der Schilddrüse. Mütter, die im Fragebogen angaben, an einer Erkrankung der Schilddrüse zu leiden, hatten niedrigere TSH-Spiegel. Rauchen während der Schwangerschaft bewirkte eine Erhöhung des TSH-Spiegels. Aus der Literatur gibt es keine konsistenten Daten zum Einfluss des Rauchens auf die TSH-Werte (Kapoor & Jones, 2005). Keine weitere Variable hatte einen signifikanten ( $p < 0,05$ ) oder tendenziellen Einfluss ( $p < 0,1$ ) auf den TSH-Wert. Die Gehalte der Dioxine und dioxinähnlichen PCB im Blutfett (als WHO-TEq) beeinflussten die TSH-Spiegel im Schwangerenserum nicht ( $p=0.708$ ).

**Tabelle 3.55:** TSH [mIU/l] (Schwangerenserum) (Kinder deutscher und türkischer Mütter) [N = 105, %-Anteil erklärter Devianz = 18.85]

Parameter	MQ	95%-KI		p-Wert
		UG	OG	
WHO TEq PCDD/F+PCB [pg/g Blutfett] (log2, Verdopplung)	0.964	0.791	1.173	0.708
Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	1.003	0.666	1.511	0.987
Erste Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	0.901	0.709	1.146	0.390
Jodpräparate in der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	1.049	0.825	1.334	0.692
Ist eine Erkrankung an der Schilddrüse bekannt (Ja vs. Nein)	0.526	0.392	0.706	0.000**
Schwangerschaftsdauer (standardisiert /4 Wochen)	0.803	0.562	1.149	0.225
Während der Schwangerschaft geraucht (0=Nein, 1=1-5 Z/T, 2=6-10 Z/T, 3=11-15 Z/T, 4=16-20 Z/T, 5= >20 Z/T)	1.124	1.002	1.261	0.043*
Blei im Schwangerenblut [µg/l] (log2, Verdopplung)	1.083	0.946	1.239	0.244
Selen im Schwangerenserum [µg/l] (log2, Verdopplung)	1.146	0.850	1.546	0.365
Cadmium im mütterlichen Urin [µg/l] (log2, Verdopplung)	0.969	0.890	1.055	0.464
Deutschland	1.022	0.669	1.560	0.919
Türkei	--	--	--	--

N = Anzahl MQ = geom. Mittelwertsquotienten 95%-KI = 95%-Konfidenzbereich UG = untere Grenze OG = obere Grenze -- = Referenzstufe

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analyse bezüglich des Einflusses der Dioxine und dioxinähnlichen PCB auf die Schilddrüsenparameter geben **Tabelle 3.56** und **Tabelle 3.57**.

**Tabelle 3.56:** Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analyse bezüglich des Einflusses der Dioxine und dioxinähnlichen PCB auf die Schilddrüsenparameter für die Gruppe deutsche und türkische Mütter (Einzeltabellen siehe Anhangsband II)

	TSH	T4	FT4	T3	FT3
	Schwangerenserum				
WHO TEq PCDD/F + PCB Blutfett (pg/g)	→ (0,708)	→ (0,255)	→ (0,290)	→ (0,319)	→ (0,288)
WHO TEq PCDD/F + PCB Milchfett (pg/g)	→ (0,832)	↑ (0,048)	(↑) (0,095)	(↑) (0,071)	→ (0,617)
	Nabelschnurserum				
WHO TEq PCDD/F + PCB Blutfett (pg/g)	→ (0,353)	→ (0,754)	→ (0,732)	→ (0,475)	→ (0,459)
WHO TEq PCDD/F + PCB Milchfett (pg/g)	(↓) (0,053)	→ (0,423)	→ (0,326)	→ (0,706)	→ (0,919)

→ = kein Einfluss (↑) = tendenziell pos. Einfluss ↑ = positiver Einfluss (↓) = tendenziell neg. Einfluss ↓ = negativer Einfluss

**Tabelle 3.57:** Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analyse bezüglich des Einflusses der Dioxine und dioxinähnlichen PCB auf die Schilddrüsenparameter für die Gruppe deutsche Mütter (Einzeltabellen siehe Anhangsband II)

	TSH	T4	FT4	T3	FT3
Schwangerenserum					
WHO TEq PCDD/F + PCB Blutfett (pg/g)	→ (0,482)	→ (0,253)	→ (0,222)	→ (0,273)	→ (0,465)
WHO TEq PCDD/F + PCB Milchfett (pg/g)	→ (0,982)	↑ (0,021)	↑ (0,017)	↑ (0,037)	→ (0,561)
Nabelschnurserum					
WHO TEq PCDD/F + PCB Blutfett (pg/g)	→ (0,454)	→ (0,750)	→ (0,754)	→ (0,576)	→ (0,233)
WHO TEq PCDD/F + PCB Milchfett (pg/g)	→ (0,122)	→ (0,984)	→ (0,997)	→ (0,996)	→ (0,703)

→ = kein Einfluss (↑) = tendenziell pos. Einfluss ↑ = positiver Einfluss (↓) = tendenziell neg. Einfluss ↓ = negativer Einfluss

In keinem Fall konnte ein signifikanter oder tendenzieller Einfluss der Dioxine und dioxinähnlichen PCB im Blutfett auf TSH oder die Schilddrüsenhormone bei Müttern und Neugeborenen ermittelt werden. Die Dioxine und dioxinähnlichen PCB im Milchfett waren mit den Gehalten von T4, FT4 und T3 im Schwangerenserum positiv assoziiert. Darüber hinaus waren die Dioxine und dioxinähnlichen PCB im Milchfett tendenziell negativ mit dem TSH-Spiegel im Nabelschnurserum in der Gruppe der deutschen und türkischen Mütter assoziiert.

Je nach Modell zeigten insbesondere folgende Variablen Einflüsse auf die Schilddrüsenparameter: Herkunft der Mutter, Erkrankung der Schilddrüse, Blei im Blut, Selen im Serum und Rauchen während der Schwangerschaft. Bezüglich des Selens wurden positive Assoziationen des Selengehaltes im Schwangerenserum zu den FT3-, FT4- und TSH-Gehalten im Nabelschnurserum festgestellt. Daraus einen günstigen Einfluss einer guten Selenversorgung der Mütter auf die kindliche Schilddrüsenhomöostase abzuleiten, erscheint zu früh und müsste erst durch weitere Studien belegt werden. Erkrankungen der Schilddrüse hatten erwartungsgemäß einen Einfluss auf die Schilddrüsenparameter. Trotz Ausschlusses der Mütter mit schweren Erkrankungen der Schilddrüse und mit Schilddrüsenhormontherapie, waren bei den Müttern, die die Frage nach Erkrankungen der Schilddrüse bejahten, TSH erniedrigt und die Schilddrüsenhormone erhöht. Blei im Blut war teilweise positiv mit den Schilddrüsenhormonen im Nabelschnurserum assoziiert. Eine Erklärung für diesen unerwarteten Befund wurde nicht gefunden.

### 3.3.2.3 Bewertung und Diskussion

Dioxine und dioxinähnliche PCB stehen in Verdacht, bei prä- und neonataler Belastung neurologische Entwicklungsstörungen bei Mensch und Tier hervorzurufen. Umfassende Daten hierzu stehen aus dem tierexperimentellen Bereich und PCB zur Verfügung (Ulbrich & Stahlmann, 2004). Als ein möglicher Mechanismus der neurotoxischen Wirkungen werden PCB-vermittelte Störungen endokriner Funktionen, insbesondere der Schilddrüsenfunktion postuliert (Winneke et al., 2002). Es wurde in guter Übereinstimmung bei adulten und neonatalen mit PCB exponierten Nagern eine Abnahme der Thyroxin (T4)-Konzentration im Serum festgestellt (Ulbrich & Stahlmann, 2004). Andere Parameter der Schilddrüsenhomöostase waren durch eine PCB-Belastung weniger beeinflusst. So führte der PCB-induzierte T4-Mangel nicht zu einer Erhöhung der TSH-Gehalte im Serum und auch die Abnahme der T3-Konzentrationen im Serum fiel deutlich geringer aus im Vergleich zu der des T4 (Ulbrich & Stahlmann, 2004). Als ein möglicher Wirkungsmechanismus der T4-Reduktion wird die Induktion von hepatischen mikrosomalen UDP-Glukuronyltransferasen durch PCB diskutiert. Diese wiederum bewirken eine vermehrte Glukuronidierung der Schilddrüsenhormone. Ferner werden Interaktionen von PCB mit Schilddrüsenhormon-bindenden Proteinen und Rezeptoren herangezogen.

Auch aus Humanstudien ergeben sich Hinweise auf eine Beeinflussung der Schilddrüsenhomöostase bei PCB-Exposition. Die Befunde sind in der Übersichtsarbeit von Hagmar (2003) zusammengefasst. Es wurden 13 als geeignet eingestufte Studien ausgewertet. Sechs Studien davon wurden mit Neugeborenen und Säuglingen bis zu einem Alter von einem Jahr durchgeführt. Als Indikatormedium dienten Muttermilch, Nabelschnurblut und mütterliches Serum. In 2 Studien erfolgte die Blutentnahme bei den Müttern während der Schwangerschaft. Die Expositionsmarker umfassten Dioxine und verschiedene PCB. Die TSH- und Schilddrüsenhormonspiegel wurden im Nabelschnurblut bzw. im Plasma der Neugeborenen oder der Säuglinge bestimmt. In nur einer Studie wurde eine negative Assoziation zwischen dem T4-Gehalt und PCDD/F- und PCB-Exposition festgestellt. Eine positive Assoziation zwischen der PCDD/F- und PCB-Exposition und dem TSH-Spiegel wurde in nur 2 Studien beobachtet. Studien mit älteren Kindern ergaben dagegen eine konsistentere Datenglage mit negativen Assoziationen zwischen Schilddrüsenhormonen (FT3, bzw. T4 und FT4) und der PCB-Belastung. Bei Erwachsenen wurde in einigen Studien ebenfalls eine PCB-assoziierte Abnahme der Schilddrüsenhormone (besonders T4) beschrieben. Takser et al. (2005) fanden keinen Zusammenhang zwischen der Belastung durch PCB und andere Schadstoffe (Pestizide, Quecksilber) und den Schilddrüsenhormonen beide gemessen im

Nabelschnurblut. Allerdings waren im mütterlichen Blut PCB 138+153+180 negativ mit den T3- Gehalten assoziiert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben keine Hinweise auf einen Einfluss der pränatalen Belastung durch Dioxine und dioxinähnliche PCB auf die Schilddrüsenhormon-Homöostase bei Neugeborenen. Sie stehen damit in Einklang mit den meisten Studien wie sie in der Übersicht von Hagmar (2003) dargelegt sind.

Bei den Müttern ergeben sich schwache Hinweise auf eine Beeinflussung der Schilddrüsenhormon-Homöostase durch Dioxine und dioxinähnliche PCB. Allerdings wurden tendenziell positive Assoziationen zwischen den Dioxinen und dioxinähnlichen PCB zu den Schilddrüsenhormonen beobachtet und diese Befunde stehen damit nicht in Einklang mit den bisherigen aus experimentellen Studien und einigen Humanstudien gewonnen Erkenntnissen, nach denen eine PCB-Belastung eine Abnahme der Schilddrüsenhormone bewirkt (Hagmar, 2003; Osius et al., 1999; Ulbrich & Stahlmann, 2004). Interessanterweise berichteten kürzlich auch Wang et al. zumindest in Teilaspekten ähnliche Ergebnisse (Wang et al., 2005). Wang et al. (2005) erfassten die pränatale Exposition durch Analyse der PCDD/F- und PCB-Gehalte in der Plazenta und bestimmten die Schilddrüsenparameter im Nabelschnurblut. Bei den weiblichen Neugeborenen fanden die Autoren eine positive Assoziation zwischen den PCDF- und T3-Gehalten sowie eine negative zwischen den PCDD und TSH-Gehalten. Non-ortho-PCB waren negativ mit FT4 und dem Produkt aus FT4xTSH assoziiert.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass eine Erniedrigung der Schilddrüsenhormone durch die Schadstoffbelastung mit Dioxinen und dioxinähnlichen PCB bei den Neugeborenen und deren Müttern nicht festgestellt werden konnte. Möglicherweise ergeben sich Hinweise auf eine Modulation der Schilddrüsenhomöostase in einer bisher nicht beschriebenen Richtung, die derzeit aber nicht beurteilt werden kann und bisher in ähnlicher Form lediglich in einer weiteren uns bekannten Studie festgestellt wurde.

### 3.3.3 Neurologische Zielgrößen

#### 3.3.3.1 Neurological Optimality Score (NOS) im Alter von 2 Wochen

##### 3.3.3.1.1 *Deskription*

In die Zusammenhangsanalyse wurden die Daten der Mütter und Kinder miteinbezogen, die den erweiterten Einschlusskriterien entsprechen (siehe hierzu Abschnitt 2.1.3.2). Die deskriptiven statistischen Kenngrößen für den Neurologischen Optimalitäts-Score im Alter von 2 Wochen sind **Tabelle 3.58** zu entnehmen. Für die Stichprobe (n = 183) der in die analytische Statistik einbezogenen Daten ergab sich für den NOS im Alter von 2 Wochen ein Median von 46 mit Bereichsgrenzen von 32 und 55.

Entwicklungsunterschiede zwischen der Gruppe von Kindern mit deutscher und türkischer Abstammung und der Gruppe von Kindern mit nur deutscher Abstammung lassen sich in diesem Alter nicht erkennen. Dies trifft auch auf die kleine Gruppe der nicht-türkischen und nicht-deutschen Kinder zu (

**Tabelle 3.59**).

**Tabelle 3.58:** Deskriptive statistische Kenngrößen Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 2 Wochen (Kinder deutscher und türkischer Mütter)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
NOS 2 W (deutsch und türkisch)	183	32	39	40	46	52	54	55	46	4,6	45,8	1,1
NOS 2 W (deutsch)	163	32	39	40	46	52	53	55	45,6	4,5	45,4	1,1

**Tabelle 3.59:** Deskriptive statistische Kenngrößen Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 2 Wochen (Kinder nicht-deutscher und nicht-türkischer Mütter)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
NOS 2 W (nicht-deutsch und nicht-türkisch)	7	34	34	34	49	56	56	56	47,9	7,6	47,3	1,2

##### 3.3.3.1.2 *Analytische Statistik*

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen mit der Zielgröße NOS im Alter von 2 Wochen und der WHO-TEq der PCDD/F und PCB im Blutfett als Indikatoren der Exposition sind für die

Gesamtgruppe (deutsche und türkische Kinder) in **Tabelle 3.60** dargestellt. Folgende Variablen wurden in den Modellen berücksichtigt: Alkohol während der Schwangerschaft, Rauchen während der Schwangerschaft, Differenz zwischen Erfassungsdatum des NOS und dem Geburtsdatum des Kindes, Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes, Geburtsgewicht, Quecksilber im Urin der Mutter, Blei im Schwangerenblut, Herkunft (Deutschland vs. Türkei), Untersucher.

Die entsprechende Tabelle für das Teilkollektiv der Kinder mit nur deutscher Abstammung ist dem Anhangsband II zu entnehmen. Ebenso sind dem Anhangsband II die entsprechenden Tabellen mit der WHO-TEq der PCDD/F und PCB im Milchfett zu entnehmen.

**Tabelle 3.60:** Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 2 Wochen (Kinder deutscher und türkischer Mütter) [N = 158, %-Anteil erklärter Devianz = 21.05, Bezugsmittelwert = 46.08]

Parameter	MD	95%-KI		p-Wert
		UG	OG	
WHO TEq PCDD/F+PCB [pg/g Blutfett] (log2, Verdopplung)	0.991	0.962	1.019	0.523
Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	1.003	0.958	1.048	0.885
Während der Schwangerschaft geraucht (0=Nein, 1=1-5 Z/T, 2=6-10 Z/T, 3=11-15 Z/T, 4=16-20 Z/T, 5= >20 Z/T)	1.015	1.002	1.028	0.026*
Differenz zwischen Erfassungsdatum NOS2W und Geburtsdatum des Kindes[Tage]	0.997	0.988	1.006	0.520
Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes (standardisiert /10 Jahre)	0.981	0.941	1.021	0.353
Geburtsgewicht [kg]	1.033	1.000	1.066	0.045*
Quecksilber im mütterlichen Urin [ $\mu$ g/l] (log2, Verdopplung)	1.005	0.998	1.013	0.161
Blei im Schwangerenblut [ $\mu$ g/l] (log2, Verdopplung)	1.008	0.990	1.026	0.399
Deutschland	0.943	0.886	0.999	0.045*
Türkei	--	--	--	
Untersucher_D	0.986	0.949	1.022	0.432
Untersucher_C	1.067	1.019	1.115	0.006**
Untersucher_B	1.023	0.981	1.064	0.285
Untersucher_A	--	--	--	

N = Anzahl MD = rel. Mittelwertsdifferenzen 95%-KI = 95%-Konfidenzbereich UG = untere Grenze OG = obere Grenze -- = Referenzstufe

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen zeigten hinsichtlich der Verwendung der verschiedenen Belastungsindikatoren, wie sie im Zwischenbericht festgelegt worden sind (Gesamt-TEq nach WHO für PCDD/F und PCB, TEq jeweils der PCDD/F und PCB sowie einzelne Kongenere und Kongenerensummen), keinerlei Unterschiede in ihrer Assoziationsstärke mit der neurologischen Zielgröße NOS (Tabellen siehe Anhangsband II). Sowohl die Parameterschätzer als auch die p-Werte waren bis auf zu erwartende unbedeutende Schwankungen identisch. Keiner der Belastungsindikatoren unterschied sich auffällig von den übrigen. Deshalb werden hier exemplarisch nur die Resultate für Gesamt-TEq PCDD/F und PCB nach WHO im Blutfett behandelt.

Für die peri-/neonatale Belastung mit PCDD/F und PCB stellt sich das Ergebnismuster für die beiden Matrices mütterliches Blut und Milch und für die Stichprobe deutscher und türki-

scher Kinder und die Stichprobe der deutschen Kinder sehr gleichartig dar, so dass eine getrennte Behandlung nicht erforderlich ist. Im Einzelnen zeigt sich für die neurologische Entwicklung im Alter von 2 Wochen kein signifikanter Einfluss der Schadstoffbelastung mit PCDD/F und PCB. 21.05 % der Variabilität der neurologischen Entwicklung werden durch die in **Tabelle 3.60** aufgelisteten Variablen erklärt. Insbesondere fällt auf, dass die Ergebnisse des NOS im Alter von 2 Wochen zum Teil, trotz zahlreicher qualitätssichernder Maßnahmen, die im Abschnitt 2.7 aufgeführt sind, signifikante Untersuchereffekte zeigen. Signifikant positive Einflüsse auf den NOS zeigen sich für Rauchen während der Schwangerschaft und das Geburtsgewicht. Die deutsche Herkunft ist negativ mit dem NOS assoziiert. Es ergab sich eine Tendenz zu niedrigeren NOS-Scores bei den deutschen Kindern im Vergleich zu Kindern türkischer Herkunft.

**Tabelle 3.61:** Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 2 Wochen (Kinder deutscher und türkischer Mütter), Modell ohne die Variablen Alter der Mutter und Geburtsgewicht [N = 158, %-Anteil erklärter Devianz = 18.64, Bezugsmittelwert = 46.08]

Parameter	MD	95%-KI		p-Wert
		UG	OG	
WHO TEq PCDD/F+PCB [pg/g Blutfett] (log2, Verdopplung)	0.986	0.962	1.010	0.247
Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	0.997	0.951	1.042	0.880
Während der Schwangerschaft geraucht (0=Nein, 1=1-5 Z/T, 2=6-10 Z/T, 3=11-15 Z/T, 4=16-20 Z/T, 5=>20 Z/T)	1.012	1.000	1.025	0.052(*)
Differenz zwischen Erfassungsdatum NOS2W und Geburtsdatum des Kindes[Tage]	0.997	0.989	1.006	0.578
Quecksilber im mütterlichen Urin [µg/l] (log2, Verdopplung)	1.005	0.997	1.012	0.194
Blei im Schwangerenblut [µg/l] (log2, Verdopplung)	1.006	0.988	1.024	0.535
Untersucher_D	0.989	0.953	1.026	0.562
Untersucher_C	1.075	1.027	1.123	0.002**
Untersucher_B	1.021	0.979	1.064	0.316
Untersucher_A	--	--	--	--
Deutschland	0.940	0.882	0.997	0.037*
Türkei	--	--	--	--

N = Anzahl MD = rel. Mittelwertsdifferenzen 95%-KI = 95%-Konfidenzbereich UG = untere Grenze OG = obere Grenze -- = Referenzstufe

Zusätzlich wurden die Regressionsanalysen ohne die Variablen Alter der Mutter, welches im wesentlichen die PCDD/F-Belastung der Mutter und weniger die Zielgröße NOS beeinflusst, sowie ohne die Variable Geburtsgewicht des Kindes, welches auch mit der PCDD/F-Belastung assoziiert sein könnte, durchgeführt.

Das gleiche Modell unter Herausnahme dieser Variablen, dargestellt in **Tabelle 3.61**, zeigt ebenso keinen signifikanten Einfluss der Belastung mit PCDD/F und PCB auf die neurologische Entwicklung im Alter von 2 Wochen. Die entsprechende Tabelle für das Teilkollektiv der Kinder mit nur deutscher Abstammung ist dem Anhangsband II zu entnehmen. Ebenso sind dem Anhangsband II die entsprechenden Tabellen mit der WHO-TEq der PCDD/F und PCB im Milchfett zu entnehmen.



### 3.3.3.1.3 *Schilddrüsenhormone als Einflussgröße auf die neurologische Entwicklung im Alter von 2 Wochen*

Unabhängig von der Exposition (PCDD/F und PCB) konnten keine Assoziationen der Schilddrüsenhormonparameter (TSH im Nabelschnurserum, T4 und FT4 im Schwangerenserum) mit der neurologischen Entwicklung im Alter von 2 Wochen nachgewiesen werden (Tabellen siehe Anhangsband II Abschnitt 3.3).

### 3.3.3.1.4 *Bewertung und Diskussion der Ergebnisse zum NOS im Alter von 2 Wochen*

Die in Abschnitt 1.5 vorgestellten Studien lieferten Anhaltspunkte dafür, dass die prä- und postnatalen PCB- und Dioxin-Belastungen im Bereich der Hintergrundbelastung die neurologische und neuropsychologische Entwicklung von Kindern beeinträchtigen können. Im Gegensatz zu den in der niederländischen PCB/Dioxin-Studie (Huisman et al., 1995a) gefundenen negativen Assoziationen hinsichtlich des Neurologischen Optimalitäts-Scores im Alter von 2 Wochen und PCB in der Muttermilch in der am höchsten belasteten Gruppe der Kinder ( $\Sigma$ -PCB-Werte  $\geq 540\text{ng/g}_{\text{Milchfett}}$ ) zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Studie keine beeinträchtigenden Einflüsse einer prä-/neonatalen Belastung mit PCDD/F und PCB auf die neurologische Entwicklung im Alter von 2 Wochen. In der vorliegenden Studie sind die  $\Sigma$ -PCB-Werte im Milchfett allerdings auch nur halb so hoch (Basis Median) (siehe **Tabelle 3.62**).

**Tabelle 3.62:** Vergleich der Gehalte der Summe von PCB 138, 153 und 180 in der Muttermilch dieser Studie mit den Gehalten aus der niederländischen PCB/Dioxinstudie (Huisman et al., 1995a), (in der Summe der PCB bei Huisman et. al ist zusätzlich das Kongener 118 enthalten, in dieser Studie liegt dessen Anteil bei ca. 10%)

PCB (Summe aus 138, 153, 180) im Milchfett [ng/g Milchfett]	Anzahl	Median	95. Perzentil
Huisman et al. 1995	565	404	722
Diese Studie	178	172	387

Unter Annahme, dass die Variablen "Alter der Mutter" und „Geburtsgewicht“ eher als Einflussgröße auf die Exposition und weniger auf die Zielgröße NOS 2 Wochen zu bewerten sind, wurden die Regressionsanalysen auch ohne diese Variablen berechnet. Es wurde in diesem zweiten Regressionsmodell ebenfalls kein Einfluss der Dioxine und PCB auf die neurologische Entwicklung im Alter von 2 Wochen nachgewiesen.

An dieser Stelle seien noch folgende Nebenbefunde aus **Tabelle 3.60** und den entsprechenden Tabellen aus dem Anhangsband erwähnt. In einer Arbeit von Touwen et. al (Touwen et al., 1980) finden wir bezüglich des Geburtsgewichtes übereinstimmende Ergebnisse. Ein

höheres Geburtsgewicht gilt hier als optimalitätsförderndes Kriterium. Im Gegensatz dazu steht das Rauchen in dieser Arbeit für ein optimalitätsminderndes Kriterium. Der signifikant positive Einfluss von Rauchen während der Schwangerschaft auf die neurologische Entwicklung des Kindes in unseren Ergebnissen ist mit medizinischen Erfahrungen nicht erklärbar.

In dieser Studie zeigt sich ein teilweise signifikanter Untersucher-Einfluss auf die Ergebnisse des NOS im Alter von 2 Wochen. Untersuchereinflüsse bei diesem Testverfahren sind bekannt und wurden von Moninckx et al. (Moninckx et al., 1999) kritisch beleuchtet. Danach ist selbst bei gut geschulten Mitarbeitern ein Untersuchereffekt nicht auszuschließen. Zur Minimierung des Untersuchereinflusses schlagen die Autoren für kleinere Studien die Untersuchung aller Kinder durch mindestens zwei Untersucher vor. Bei mehreren Untersuchern werden häufige Wiederholungen und Überprüfungen der Testanweisungen empfohlen. Die Untersuchung aller Kinder durch mindestens 2 Untersucher war aus praktischen Gründen im Rahmen dieser Studie nicht möglich. Inwieweit eine Ausweitung der in Kapitel 2.7.2.1 dargestellten umfangreichen Maßnahmen zur Qualitätssicherung den Untersuchereinfluss hätte reduzieren können, bleibt offen. Andererseits gilt es zu bedenken, dass Bewertungsskalen, die im Testverfahren zum Einsatz kommen, häufig mit einer systematischen Verzerrung durch den Untersucher beaufschlagt sind. Solange jedoch nicht extreme Assoziationen mit interessierenden Einflussgrößen vorliegen, wie zum Beispiel die ausschließliche Untersuchung Hochexponierter durch einen Untersucher, korrigiert das multiple Regressionsmodell die Verzerrung, d. h. das interessierende Zusammenhangsmaß MD wird für den „Confounder“ Untersucher adjustiert berechnet. Hier ist eine solche extreme Assoziation nicht gegeben. Die Untersucher waren keinen Untergruppen (Nationalität, Sozialstatus, Stadtteil), die mit der Zielgröße zusammenhängen zugeordnet. Lediglich vereinzelte Untersuchungen wurden einem türkischen Arzt zugeordnet, der eine nur türkisch sprechende Familie aufsuchte, oder wenn dies ausdrücklich von der Familie erwünscht war. In allen anderen Fällen war die Zuordnung Untersucher Proband durch die Art der Rekrutierung vorgegeben.

Weitere vergleichbare Studien zur Entwicklungstoxizität von PCDD/F und PCB ausser der erwähnten sind uns nicht bekannt.

### **3.3.3.2 Neurological Optimality Score (NOS) im Alter von 18 Monaten**

#### **3.3.3.2.1 *Deskription***

In die Zusammenhangsanalyse wurden nur die Daten der Mütter und Kinder miteinbezogen, die den erweiterten Einschlusskriterien entsprechen (siehe hierzu Abschnitt 2.1.3.2). Die de-

skriptiven statistischen Kenngrößen für den Neurologischen Optimalitäts-Score im Alter von 18 Monaten sind **Tabelle 3.63** zu entnehmen. Für die Stichprobe (n = 173) der in die analytische Statistik einbezogenen Daten ergab sich für den NOS im Alter von 18 Monaten ein Median von 49 mit Bereichsgrenzen von 36 und 54.

Entwicklungsunterschiede zwischen der Gruppe von Kindern mit deutscher und türkischer Abstammung und der Gruppe von Kindern mit nur deutscher Abstammung lassen sich in diesem Alter nicht erkennen. Dies trifft auch auf die kleine Gruppe der nicht-türkischen und nicht-deutschen Kinder zu (

**Tabelle 3.64**).

**Tabelle 3.63:** Deskriptive statistische Kenngrößen Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 18 Monaten (Kinder von Müttern deutscher und türkischer Herkunft)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
NOS 18 M (deutsch und türkisch)	173	36	43	46	49	52	53	54	48,8	3,2	48,7	1,1
NOS 18 M (deutsch)	157	36	41	45	50	52	53	54	48,8	3,3	48,7	1,1

**Tabelle 3.64:** Deskriptive statistische Kenngrößen Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 18 Monaten (Kinder von Müttern nicht-deutscher und nicht-türkischer Herkunft)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
NOS 18 M (nicht-deutsch und nicht-türkisch)	7	41	41	41	46	52	52	52	45	3,7	45,0	1,1

### 3.3.3.2.2 Analytische Statistik

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen mit der Zielgröße NOS und der WHO-TEq der PCDD/F und PCB im Blutfett als Indikatoren der Exposition sind für die Gesamtgruppe (deutsche und türkische Kinder) in **Tabelle 3.65** dargestellt. Folgende Variablen wurden in den Modellen berücksichtigt: Alkohol während der Schwangerschaft, erste Schwangerschaft, Erkrankungen während der Schwangerschaft, Rauchen während der Schwangerschaft, Differenz zwischen Erfassungsdatum des NOS und dem Geburtsdatum des Kindes, Quecksilber im Urin der Mutter, Blei im Schwangerenblut, Herkunft (Deutschland vs. Türkei), Untersucher.

Die entsprechende Tabelle für das Teilkollektiv der nur deutschen Kinder ist dem Anhangsband II zu entnehmen. Ebenso sind dem Anhangsband II die entsprechenden Tabellen mit der WHO-TEq der PCDD/F und PCB im Milchfett zu entnehmen.

**Tabelle 3.65:** Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 18 Monaten (Kinder deutscher und türkischer Mütter) [N = 151, %-Anteil erklärter Devianz = 13.59, Bezugsmittelwert = 48.69]

Parameter	MD	UG	95%-KI		p-Wert
			OG		
WHO TEq PCDD/F+PCB [pg/g Blutfett] (log2, Verdopplung)	0.996	0.981		1.010	0.565
Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	0.982	0.955		1.008	0.162
Erste Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	0.975	0.957		0.993	0.007**
Erkrankungen während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	1.020	1.002		1.038	0.025*
Während der Schwangerschaft geraucht (0=Nein, 1=1-5 Z/T, 2=6-10 Z/T, 3=11-15 Z/T, 4=16-20 Z/T, 5= >20 Z/T)	1.005	0.997		1.014	0.205
Differenz zwischen Erfassungsdatum NOS18Mon und Geburtsdatum des Kindes [Wochen]	1.000	1.000		1.001	0.349
Quecksilber im mütterlichen Urin [µg/l] (log2, Verdopplung)	0.996	0.992		1.001	0.110
Blei im Schwangerenblut [µg/l] (log2, Verdopplung)	1.003	0.991		1.015	0.652
Deutschland	1.005	0.972		1.038	0.763
Türkei	--	--		--	
Untersucher_C	0.945	0.895		0.995	0.029*
Untersucher_E	--	--		--	

N = Anzahl MD = rel. Mittelwertsdifferenzen 95%-KI = 95%-Konfidenzbereich UG = untere Grenze OG = obere Grenze -- = Referenzstufe

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen zeigten hinsichtlich der Verwendung der verschiedenen Belastungsindikatoren, wie sie im Zwischenbericht festgelegt worden sind (Gesamt-TEq nach WHO für PCDD/F und PCB, TEq jeweils der PCDD/F und PCB sowie einzelne Kongenere und Kongenerensummen), keinerlei Unterschiede in ihrer Assoziationsstärke mit der neurologischen Zielgröße NOS im Alter von 18 Monaten (Tabellen WHO-TEq PCDD/F+PCB in Blut und Milchfett siehe Anhangsband II). Sowohl die Parameterschätzer als auch die p-Werte waren bis auf zu erwartende unbedeutende Schwankungen identisch. Keiner der Belastungsindikatoren unterschied sich auffällig von den übrigen. Deshalb werden hier exemplarisch nur die Resultate für Gesamt-TEq PCDD/F und PCB nach WHO behandelt.

Für die peri-/neonatale Belastung mit PCDD/F und PCB stellt sich das Ergebnismuster für die beiden Matrices mütterliches Blut und Milch und für die Stichprobe deutscher und türkischer Kinder und die Stichprobe der deutschen Kinder sehr gleichartig dar, so dass eine getrennte Behandlung nicht erforderlich ist. Im Einzelnen zeigt sich für die neurologische Entwicklung im Alter von 18 Monaten kein signifikanter Einfluss der Schadstoffbelastung mit Dioxinen und PCB. 13,59 % der Variabilität der neurologischen Entwicklung werden durch die in **Tabelle 3.65** aufgelisteten Variablen erklärt. Insbesondere fällt auch beim NOS im Alter von 18 Monaten, trotz zahlreicher qualitätssichernder Maßnahmen, die im Abschnitt 2.7 aufgeführt sind, ein signifikanter Untersuchereinfluss auf. Dieser betrifft allerdings nur das

Modell für die peri-/neonatale Belastung mit PCDD/F und PCB für die Matrix mütterliches Blut und nicht das Modell für die Matrix Muttermilch. Ein signifikant negativer Einfluss auf den NOS zeigte sich für die Variable erste Schwangerschaft. Das Vorliegen von Erkrankungen während der Schwangerschaft hatte einen positiven Effekt auf den NOS.

**Tabelle 3.66:** Neurologischer Optimalitäts-Score im Alter von 18 Monaten (Kinder deutscher und türkischer Mütter), Modell ohne die Variable Schwangerschaft [N = 151, %-Anteil erklärter Devianz = 9.35, Bezugsmittelwert = 48.69]

Parameter	MD	UG	95%-KI		p-Wert
			OG		
WHO TEq PCDD/F+PCB [pg/g Blutfett] (log2, Verdopplung)	0.999	0.984	1.014		0.869
Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	0.981	0.954	1.007		0.149
Erkrankungen während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	1.019	1.001	1.037		0.037*
Während der Schwangerschaft geraucht (0=Nein, 1=1-5 Z/T, 2=6-10 Z/T, 3=11-15 Z/T, 4=16-20 Z/T, 5= >20 Z/T)	1.005	0.996	1.013		0.259
Differenz zwischen Erfassungsdatum NOS18Mon und Geburtsdatum des Kindes [Wochen]	1.000	0.999	1.001		0.695
Quecksilber im mütterlichen Urin [ $\mu\text{g/l}$ ] (log2, Verdopplung)	0.997	0.992	1.001		0.175
Blei im Schwangerenblut [ $\mu\text{g/l}$ ] (log2, Verdopplung)	1.004	0.991	1.016		0.542
Deutschland	0.999	0.965	1.033		0.956
Türkei	--	--	--		
Untersucher_C	0.949	0.898	1.000		0.047*
Untersucher_E	--	--	--		

N = Anzahl MD = rel. Mittelwertsdifferenzen 95%-KI = 95%-Konfidenzbereich UG = untere Grenze OG = obere Grenze -- = Referenzstufe

Zusätzlich wurden die Regressionsanalysen ohne die Variable Schwangerschaft, welche im wesentlichen die PCDD/F-Belastung der Mutter und weniger die Zielgröße NOS beeinflusst, durchgeführt. Das gleiche Modell unter Herausnahme dieser Variablen, dargestellt in **Tabelle 3.66**, zeigt ebenso keinen signifikanten Einfluss der Belastung mit PCDD/F und PCB auf die neurologische Entwicklung im Alter von 18 Monaten. Die entsprechende Tabelle für das Teilkollektiv der nur deutschen Kinder ist dem Anhangsband II zu entnehmen. Ebenso sind dem Anhangsband II die entsprechenden Tabellen mit der WHO-TEq der PCDD/F und PCB im Milchfett zu entnehmen.

### 3.3.3.2.3 Schilddrüsenhormone als Einflussgröße auf die neurologische Entwicklung im Alter von 18 Monaten

Unabhängig von der Exposition (PCDD/F und PCB) zeigte sich im Gesamtkollektiv (deutsche und türkische Mütter) eine grenzwertig negative Assoziation höherer FT4-Gehalte im Schwangerenserum mit der Zielgröße NOS 18 Monate. Für weitere Schilddrüsenparameter (TSH im Nabelschnurserum und T4 im Schwangerenserum) konnte ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden (Tabellen siehe Anhangsband II Abschnitt 3.3).

#### **3.3.3.2.4 Bewertung und Diskussion der Ergebnisse zum NOS im Alter von 18 Monaten**

Die in Abschnitt 1.5 vorgestellten Studien lieferten Anhaltspunkte dafür, dass die prä- und postnatalen PCB- und Dioxin-Belastungen im Bereich der Hintergrundbelastung die neurologische und neuropsychologische Entwicklung von Kindern beeinträchtigen können. Im Gegensatz zu den in der niederländischen PCB/Dioxin-Studie (Huisman et al., 1995b) gefundenen leichten negativen Assoziationen hinsichtlich des Neurologischen Optimalitäts-Scores im Alter von 18 Monaten und PCB im Nabelschnurblut in der Gruppe der Kinder, deren Väter Raucher sind, zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Studie keine beeinträchtigenden Einflüsse einer prä-/neonatalen Belastung mit Dioxinen und PCB auf die neurologische Entwicklung für das Alter von 18 Monaten. In der vorliegenden Studie sind die  $\Sigma$ -PCB-Werte im Milchfett allerdings auch nur halb so hoch (Basis Median), wie in der niederländischen PCB/Dioxin-Studie (Huisman et al., 1995a), siehe **Tabelle 3.62**.

An dieser Stelle seien noch folgende Nebenfunde aus **Tabelle 3.65** und den entsprechenden Tabellen aus dem Anhangsband II erwähnt. Signifikant negative Einflüsse zeigen sich in unserem Kollektiv für die Variable „erste Schwangerschaft“. Im Gegensatz dazu erreichten in der Studiengruppe von Huisman et al. (1995) gerade die Erstgeborenen einen höheren NOS. Unter der Annahme, dass die Variable „erste Schwangerschaft“ eher als Einflussgröße auf die Exposition und weniger auf die Zielgröße NOS 18 Monate zu bewerten ist, wurden die Regressionsanalysen auch ohne diese Variable berechnet. Auch bei dieser Berechnung konnte kein Einfluss der Dioxine und PCB auf die neurologische Entwicklung im Alter von 18 Monaten nachgewiesen werden. Das Vorliegen von Erkrankungen während der Schwangerschaft hatte in unserem Kollektiv einen positiven Effekt auf den NOS, was eher unerwartet ist. In der Literatur gibt es hierzu keine weiteren Ergebnisse.

Die negative Assoziation zwischen erhöhten FT4-Werten im Schwangerenserum und der neurologischen Entwicklung im Alter von 18 Monaten ist ein überraschendes Ergebnis, da nach medizinischem Kenntnisstand zwar zu niedrige, aber nicht zu hohe Schilddrüsenhormonspiegel zu einer neurologischen Entwicklungsstörung beim Kind führen können.

Zum Untersuchereffekt siehe Abschnitt 3.3.3.1.4. Auch bei der Untersuchung des NOS im Alter von 18 Monaten gab es keine Zuordnung zu Untergruppen. Von den zwei Untersuchern, die den NOS im Alter von 18 Monaten bei dem in die Zusammenhangsanalyse eingeschlossenen Kollektiv durchgeführt haben, hat Untersucher E 93,5% der Untersuchungen durchgeführt.

Weitere vergleichbare Studien zur Entwicklungstoxizität von PCDD/F und PCB außer der erwähnten sind uns nicht bekannt.

### 3.3.4 Psychologische Zielgrößen

#### 3.3.4.1 Bayley-Skalen zur kindlichen Entwicklung (BSID II)

##### 3.3.4.1.1 Deskription

In die Zusammenhangsanalyse wurden nur die Daten der Mütter und Kinder miteinbezogen, die den erweiterten Einschlusskriterien entsprechen (siehe hierzu Abschnitt 2.1.3.2). Die deskriptiven statistischen Kenngrößen zur mentalen Entwicklung sind **Tabelle 3.67** zu entnehmen. Für die Stichprobe (n = 179) der in die analytische Statistik einbezogenen Daten ergab sich für die mentale Entwicklung ein Median von 86.0 mit Bereichsgrenzen von 69 und 95.

**Tabelle 3.67:** Deskriptive statistische Kenngrößen Bayley-Skalen, mentale und motorische Entwicklung im Alter von 12 Monaten [normierte Werte] (Kinder deutscher und türkischer Mütter)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Bayley mental (deutsch und türkisch)	179	69	78	80	86	92	93	95	85,8	4,6	85,6	1,1
Bayley motorisch (deutsch und türkisch)	179	50	53	57	60	66	67	69	60,6	3,7	60,4	1,1
Bayley mental (deutsch)	162	69	78	80	86	92	93	95	85,8	4,7	85,7	1,1
Bayley motorisch (deutsch)	162	50	53	57	60	65	67	69	60,5	3,8	60,4	1,1

**Tabelle 3.68:** Deskriptive statistische Kenngrößen Bayley-Skalen, mentale und motorische Entwicklung im Alter von 12 Monaten [normierte Werte] (Kinder nicht-deutscher und nicht-türkischer Mütter)

	N	MIN	P5	P10	MED	P90	P95	MAX	AM	SA	GM	SF
Bayley mental (nicht-deutsch und nicht-türkisch)	7	83	83	83	88	96	96	96	88.9	4.3	88,8	1,1
Bayley motorisch (nicht-deutsch und nicht-türkisch)	7	51	51	51	60	63	63	63	59.3	4.3	59,2	1,1

Für die Stichprobe der deutschen Kinder (n = 162) ergab sich ein Median von 86.0 mit Bereichsgrenzen von 69 bis 95. Für die Stichprobe der türkischen Kinder (n = 17): ergab sich ein Median von 85 mit Bereichsgrenzen von 76 bis 95.

Die Ergebnisse zur motorischen Entwicklung stellen sich wie folgt dar: für die Gesamtgruppe (n = 179) ergab sich ein Median von 60.0 mit Bereichsgrenzen von 50 bis 69. Für die Stichprobe der deutschen Kinder (n = 162) ergab sich ein Median von 60.0 bei Bereichsgrenzen von 50 bis 69. Für die Stichprobe der türkischen Kinder (n = 17) liegt der Median bei 60.0 mit Bereichsgrenzen von 58 bis 68.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Werte insgesamt im Normbereich liegen. Entwicklungsunterschiede zwischen Kindern deutscher und türkischer Abstammung lassen sich in diesem Alter weder für die mentale noch für die motorische Entwicklung erkennen. Dies trifft auch auf die kleine Gruppe der nicht-türkischen und nicht-deutschen Kinder zu (siehe

**Tabelle 3.68**). Auch dieser Befund ist für die mentale Entwicklung wenig überraschend, da sich solche Unterschiede der kognitiven Entwicklung verschiedener Gruppen mit unterschiedlichem Migrationshintergrund typischerweise erst im Zuge der Sprachentwicklung im höheren Lebensalter einstellen.

#### **3.3.4.1.2 Analytische Statistik**

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen für die Gesamtgruppe (deutsche und türkische Kinder) sind in Tabelle 3.69 und

**Tabelle 3.70** dargestellt. Die entsprechende Tabelle für das Teilkollektiv der deutschen Kinder sowie die entsprechenden Tabellen für die Expositionsgröße WHO-TEq PCDD/F+PCB in der Muttermilch sind dem Anhangsband II zu entnehmen.



**Tabelle 3.69:** Mentale Entwicklung nach Bayley 12 Monate (Kinder deutscher und türkischer Mütter) [N = 147, %-Anteil erklärter Devianz = 24.19, Bezugsmittelwert = 85.89]

Parameter	95%-KI			p-Wert
	MD	UG	OG	
WHO TEq PCDD/F+PCB [pg/g Blutfett] (log2, Verdopplung)	1.002	0.985	1.019	0.851
Neugeborenes: Neugeborenenengelbsucht (Ja vs. Nein)	0.970	0.953	0.987	0.000**
Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	1.019	0.993	1.045	0.142
Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	0.913	0.844	0.981	0.011*
Ist eine Erkrankung an der Schilddrüse bekannt (Ja vs. Nein)	1.025	1.007	1.043	0.005**
Während der Schwangerschaft geraucht (0=Nein, 1=1-5 Z/T, 2=6-10 Z/T, 3=11-15 Z/T, 4=16-20 Z/T, 5= >20 Z/T)	0.997	0.989	1.005	0.497
Score zur Erfassung des häuslichen Umfeldes	1.002	0.997	1.006	0.423
Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes (standardisiert /10 Jahre)	1.001	0.975	1.027	0.955
Neugeborenes: APGAR 5 min.	1.010	0.985	1.035	0.432
Gesamtstilldauer (standardisiert /60 Wochen)	1.005	0.981	1.030	0.677
Schwangerschaftsdauer (standardisiert /4 Wochen)	1.012	0.985	1.039	0.384
Quecksilber im mütterlichen Urin [µg/l] (log2, Verdopplung)	0.996	0.992	1.000	0.078(*)
Blei im Schwangerenblut [µg/l] (log2, Verdopplung)	1.007	0.996	1.018	0.198
Deutschland	0.987	0.953	1.021	0.441
Türkei	--	--	--	--
Schulbildung niedrig	1.019	0.985	1.052	0.264
Schulbildung mittel	1.002	0.980	1.024	0.866
Schulbildung hoch	--	--	--	--
Berufsbildung niedrig	0.984	0.959	1.009	0.211
Berufsbildung mittel	0.987	0.961	1.013	0.311
Berufsbildung hoch	--	--	--	--

N = Anzahl MD = rel. Mittelwertsdifferenzen 95%-KI = 95%-Konfidenzbereich UG = untere Grenze OG = obere Grenze -- = Referenzstufe

**Tabelle 3.70:** Motorische Entwicklung nach Bayley 12 Monate (Kinder deutscher und türkischer Mütter) [N = 147, %-Anteil erklärter Devianz = 14.74, Bezugsmittelwert = 60.51]

Parameter	95%-KI			p-Wert
	MD	UG	OG	
WHO TEq PCDD/F+PCB [pg/g Blutfett] (log2, Verdopplung)	0.998	0.978	1.018	0.846
Neugeborenes: Neugeborenenengelbsucht (Ja vs. Nein)	0.981	0.962	1.001	0.057(*)
Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	0.992	0.962	1.022	0.611
Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	0.966	0.887	1.045	0.400
Ist eine Erkrankung an der Schilddrüse bekannt (Ja vs. Nein)	1.004	0.984	1.025	0.674
Während der Schwangerschaft geraucht (0=Nein, 1=1-5 Z/T, 2=6-10 Z/T, 3=11-15 Z/T, 4=16-20 Z/T, 5= >20 Z/T)	1.000	0.991	1.009	0.985
Score zur Erfassung des häuslichen Umfeldes	1.003	0.998	1.008	0.266
Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes (standardisiert /10 Jahre)	0.986	0.956	1.016	0.356
Neugeborenes: APGAR 5 min.	1.023	0.994	1.052	0.115
Gesamtstilldauer [Wochen]	1.000	0.999	1.000	0.122
Schwangerschaftsdauer (standardisiert /4 Wochen)	1.017	0.986	1.048	0.271
Quecksilber im mütterlichen Urin [µg/l] (log2, Verdopplung)	0.998	0.993	1.003	0.383
Blei im Schwangerenblut [µg/l] (log2, Verdopplung)	1.009	0.997	1.022	0.144
Deutschland	0.999	0.960	1.038	0.967
Türkei	--	--	--	--
Schulbildung niedrig	1.012	0.973	1.050	0.552
Schulbildung mittel	1.002	0.977	1.028	0.852
Schulbildung hoch	--	--	--	--
Berufsbildung niedrig	1.012	0.983	1.040	0.428
Berufsbildung mittel	1.006	0.976	1.036	0.695
Berufsbildung hoch	--	--	--	--

N = Anzahl MD = rel. Mittelwertsdifferenzen 95%-KI = 95%-Konfidenzbereich UG = untere Grenze OG = obere Grenze -- = Referenzstufe

Die Regressionsanalysen zeigten hinsichtlich der Verwendung der verschiedenen Belastungsindikatoren, wie sie im Zwischenbericht festgelegt worden sind (Gesamt-TEq nach WHO für PCDD/F und PCBs, TEq jeweils der PCDD/F und PCB sowie einzelne Kongenere und Kongenerensummen), keinerlei Unterschiede in ihrer Assoziationsstärke mit den psychologischen Zielgrößen. Sowohl die Parameterschätzer als auch die p-Werte waren bis auf zu erwartende unbedeutende Schwankungen identisch. Keiner der Belastungsindikatoren

unterschied sich auffällig von den übrigen. Deshalb werden hier exemplarisch nur die Resultate für Gesamt-TEq PCDD/F+PCB nach WHO behandelt.

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen für die Gruppe der deutschen Kinder sind im Anhangsband II dargestellt.

Für die peri-/neonatale Belastung mit Dioxinen/PCB stellt sich das Ergebnismuster für die beiden Matrices mütterliches Blut und Milch und für die Gesamtstichprobe und die deutschen Kinder sehr gleichartig dar, so dass eine getrennte Behandlung nicht erforderlich ist. Im Einzelnen zeigt sich für die **mentale und die motorische Entwicklung** folgendes:

- 1) Ein signifikant negativer Einfluss der Schadstoffbelastung mit Dioxinen/PCB ist nicht erkennbar.
- 2) Signifikant negative Einflüsse zeigen sich für die Risikofaktoren Neugeborenen-gelbsucht und Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft.
- 3) Es zeigt sich in diesem Alter nur schwach angedeutet ein entwicklungsfördernder Einfluss einer höheren Qualität des häuslichen Umfeldes (HOME). Für das Kollektiv deutscher Mütter findet sich ein signifikanter bzw. schwach signifikanter positiver Einfluss auf die mentale und motorische Entwicklung (Tabellen siehe Anhangsband II).

#### **3.3.4.1.3 *Schilddrüsenhormone als Einflussgröße auf die neuropsychologische Entwicklung im Alter von 12 Monaten***

Unabhängig von der Exposition (PCDD/F und PCB) zeigte sich für das Kollektiv der deutschen Mütter eine negative Assoziation der T4-Gehalte im Schwangerenserum mit der mentalen Entwicklung im Alter von 12 Monaten. Für das Gesamtkollektiv (deutsche und türkische Mütter), für weitere Schilddrüsenparameter (TSH im Nabelschnurserum und FT4 im Schwangerenserum) und für die motorische Entwicklung konnte ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden (Tabellen siehe Anhangsband II Abschnitt 3.3).

#### **3.3.4.1.4 *Bewertung und Diskussion der Ergebnisse der Bayley-Skalen zur kindlichen Entwicklung im Alter von 12 Monaten***

Entgegen der überwiegenden Befundlage im internationalen Schrifttum und entgegen eigenen Ergebnissen aus einer sehr ähnlich angelegten Kohortenstudie (Walkowiak et al., 2001)

zeigen sich in der vorliegenden Studie im Alter von 12 Monaten noch keine beeinträchtigenden Einflüsse einer prä-/neonatalen Belastung mit Dioxinen und PCB auf die mentale und die motorische Entwicklung. Allerdings ist zunächst darauf hinzuweisen, dass sich die Belastungen mit PCB (und vermutlich mit Dioxinen) im Vergleich zur Düsseldorfer Studie in den letzten 10 Jahren mehr als halbiert haben. Auch gilt, dass signifikante PCB-korrelierte Entwicklungsdefizite in der Düsseldorfer Kohortenstudie (Walkowiak et al., 2001) erst mit 30 und 42 Monaten signifikant nachweisbar waren. Erste weiter führende Auswertungen der Duisburger Kohortenstudie zeigen allerdings auch mit 24 Monaten keine adversen Dioxin-/PCB-Wirkungen.

Dass mit 12 Monaten ein positiver Einfluss eines qualitativ günstigen häuslichen Umfeldes noch nicht deutlich erkennbar wird, ist für dieses frühe Alter nach eigenen Erfahrungen nicht ganz unerwartet, da derartige Effekte in der Düsseldorfer Kohorte auch erst mit steigendem Lebensalter zunehmend deutlich wurden.

Neben der Tatsache, dass ein signifikanter Effekt der PCDD/PCB-Belastung auf die mentale und die motorische Entwicklung hier auch ansatzweise nicht gezeigt werden konnte, sollten einige der in den Tabellen 3.8 und 3.9 dargestellten Nebenfunde nicht unerwähnt bleiben. So insbesondere die statistisch besonders ausgeprägte negative Assoziation zwischen einer Neugeborenenengelbsucht und der mentalen Entwicklung, grenzwertig auch der motorischen Entwicklung, die in dieser Form nach unserer Kenntnis so noch nicht gezeigt wurde. Es bleibt zu prüfen, ob dieser negative Zusammenhang auch über den 12. Lebensmonat hinaus bestehen bleibt.

Überraschend deutlich ist auch der negative Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft und der mentalen Entwicklung, der aber mangels einer Medikamentendifferenzierung kaum interpretierbar ist.

Ebenso bedarf auch die unerwartet und signifikant positive Assoziation zwischen vorgeburtlicher Schilddrüsenerkrankung und der mentalen Entwicklung der Bestätigung durch nachgehende Untersuchungen, bevor sie als valide akzeptiert werden kann.

Dies gilt ebenfalls für die negative Assoziation zwischen erhöhten T4-Werten im Schwangersenserum deutscher Mütter und der mentalen Entwicklung, da nach medizinischem Kenntnisstand zwar zu niedrige aber nicht zu hohe Schilddrüsenhormonspiegel zu einer mentalen Entwicklungsstörung beim Kind führen können.

## 4 Resümee und Ausblick

Im Folgenden wird zu den einzelnen Fragestellungen der Studie (siehe Abschnitt 1.3) Stellung genommen.

### Fragen 1 und 2

**1) In welchem Ausmaß sind zur Zeit PCDD/F bzw. PCB im Blut von Schwangeren im Raum Duisburg, insbesondere Duisburg-Süd, nachweisbar?**

**2) In welchem Ausmaß sind diese Stoffe in der Muttermilch stillender Mütter im Raum Duisburg, insbesondere Duisburg-Süd, nachweisbar?**

Es wurden umfassende Belastungsindikatoren verwendet und eine Bewertung nach WHO-TEq vorgenommen. Die Daten sind detailliert auch für die einzelnen Kongenere dargelegt. Die Ergebnisse sowohl für Blut als auch für Muttermilch zur Belastung durch Dioxine und dioxinähnliche PCB der Duisburger Mütter zeigen, dass die Belastung durch diese Schadstoffe im Vergleich zu älteren Studien deutlich abgenommen hat (Wittsiepe et al., 2000a; Wittsiepe et al., 2000b) und (Fürst & Pöpke, 2002; Pöpke & Fürst, 2003).

Zum Vergleich der deutlichen Abnahme der Belastung in den letzten 10 Jahren sei die inhaltlich dieser Studie nahe stehende Düsseldorfer Kohortenstudie herangezogen (Walkowiak et al., 2001). Den Vergleich der Gehalte der Summe von PCB 138, 153 und 180 in der Muttermilch dieser Studie mit denen aus der Düsseldorfer Kohortenstudie gibt folgende Tabelle wieder.

**Tabelle 4.1:** Vergleich der Gehalte der Summe von PCB 138, 153 und 180 in der Muttermilch dieser Studie mit den Gehalten aus der Düsseldorfer Kohortenstudie (Walkowiak et al. 2001)

PCB (Summe aus 138, 153, 180) im Milchfett [ng/g Milchfett]	Anzahl	Median	95. Perzentil
Walkowiak et al. 2001	126	404	679
Diese Studie	176	172	377

Die Probenahmen der Düsseldorfer Studie erfolgten zwischen 1993 und 1994. Auf dieser Basis hat die Belastung durch die 3 PCB und damit wahrscheinlich auch der anderen dioxinähnlichen PCB und auch der Dioxine in den letzten 10 Jahren um mehr als 50 % (Basis Median) abgenommen. Es sei noch darauf hingewiesen, dass die Berechnungen des Fettgehal-

tes in beiden Untersuchungen mittels unterschiedlicher Methoden erfolgten. Nach Schade und Heinzow (Schade & Heinzow, 1998) besteht zwischen der photometrischen und der in dieser Studie vorgenommenen gravimetrischen Methode kein Unterschied.

### **Frage 3**

**Sind Zusammenhänge zwischen kindlichen neurologischen und neuropsychologischen Entwicklungsparametern im Alter von zwei Wochen, 12, 18 und 24 Monaten und diesen Schadstoffen in Abhängigkeit ihrer Konzentration in den untersuchten Matrices (Blut und Muttermilch) erkennbar?**

Die Frage kann auf der vorliegenden Datenbasis verneint werden.

### **Frage 4**

**Inwieweit beeinflussen die Confounder Blei, Quecksilber, Alkoholkonsum und Rauchgewohnheiten der Mutter, häusliches Umfeld des Kindes und der Schilddrüsenhormonstatus der Mutter die neurologische und neuropsychologische Entwicklung des Kindes?**

In den Regressionsanalysen konnten für die Confounder Blei, Quecksilber, Alkoholkonsum und Rauchgewohnheiten der Mutter und häusliches Umfeld des Kindes keine deutlichen konsistenten Assoziationen nachgewiesen werden. Die negative bzw. grenzwertig negative Assoziation einzelner Schilddrüsenhormonspiegel im Schwangerenserum (FT4 und T4) mit der kindlichen Entwicklung ist ein überraschendes Ergebnis, da nach medizinischem Kenntnisstand zwar zu niedrige, aber nicht zu hohe Schilddrüsenhormonspiegel zu einer mentalen und neurologischen Entwicklungsstörung beim Kind führen können.

### **Frage 5**

**Sind Zusammenhänge zwischen PCDD/F bzw. PCB und den kindlichen und mütterlichen Schilddrüsenhormonparametern im Sinne einer Wirkungsvermittlung dieser Hormone nachweisbar?**

Die Frage kann auf der vorliegenden Datenbasis verneint werden. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass Beeinträchtigungen der Schilddrüsenhomöostase erst in höherem Alter nachweisbar werden. So wurden, wie von Hagmar (Hagmar, 2003) zusammengefasst, Veränderungen der Schilddrüsenhomöostase erst im Schulalter mit einer höheren Konsistenz als bei Neugeborenen beobachtet.

## **Frage 6**

### **In welchem Ausmaß ist Cadmium im Urin der Mütter nachweisbar?**

Wie schon in der „Hot Spot“-Studie berichtet (Landesumweltamt-NRW 2004), besteht bei Müttern in Duisburg-Süd eine erhöhte Cadmiumbelastung. Die Cadmiumbelastung der untersuchten Mütter aus Duisburg-Süd dieser Studie ist höher, als die entsprechender repräsentativer Altersgruppen. Gesundheitlich bedenkliche Belastungen bestehen, basierend auf dem Vergleich mit den HBM-Werten, nicht. Erhöhte Werte betrafen überwiegend Raucherinnen.

## **Frage 7**

### **In welchem Ausmaß sind die Mütter sowie deren Neugeborene mit dem essenziellen Spurenelement Selen versorgt?**

Bei einem nicht unerheblichen Anteil von nahezu 20% der Mütter fiel eine nicht optimale Versorgung mit Selen auf. Die Werte bei den Neugeborenen konnten mangels adäquater Vergleichswerte nicht beurteilt werden.

## **Zusatzhinweis**

Nach Abschluss dieses Vorhabens wurde im Rahmen eines neuen nicht durch das MUNLV finanzierten Projektes die Kohorte weiter beobachtet. Es wurde erneut im Alter von 24 Monaten die kindliche Entwicklung mittels Bayley-Skalen untersucht. Auch zu diesem Zeitpunkt war kein Zusammenhang mit der PCDD/F-PCB-Belastung feststellbar. Damit wird die Annahme untermauert, dass im Vergleich zu der Düsseldorfer PCB-Kohorte Entwicklungsstörungen bei den jetzt vorliegenden niedrigeren Hintergrundbelastungen mit den hier verwendeten Testverfahren nicht mehr nachweisbar sind.

## 5 Literaturverzeichnis

- Arisawa, K.; Takeda, H. & Mikasa, H. (2005). Background exposure to PCDDs/PCDFs/PCBs and its potential health effects: a review of epidemiologic studies. *J Med Invest*, 52 (1-2), 10-21.
- Ballschmiter, K. & Bacher, R. (1996). *Dioxine: Chemie, Analytik, Vorkommen, Umweltverhalten und Toxikologie der halogenierten Dibenz-p-dioxine und Dibenzofurane*. Weinheim: Verlag Chemie.
- Bayley, N. (1993). *Bayley Scales of infant development (2nd ed.)*. San Antonio, Tx.: Psychological Corporation.
- Becker, K.; Schulz, C.; Kaus, S.; Seiwert, M. & Seifert, B. (2003). German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *Int J Hyg Environ Health*, 206 (1), 15-24.
- Beeke, H. & Lachmann, K. (2001). Polychlorierte Biphenyle. In: Böse-O'Reilly, S., Kammerer, S., Mersch-Sundermann, V., Wilhelm, M. (Hrsg.), *Leitfaden Umweltmedizin* Jena: Urban & Fischer.
- BIO-RAD. (1997). *%CDT Turbidimetrischer Immunoassay, Gebrauchsanweisung*. München: BIO-RAD Laboratories GmbH.
- Boersma, E. R. & Lanting, C. I. (2000). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins. Consequences for longterm neurological and cognitive development of the child lactation. *Adv Exp Med Biol*, 478 271-87.
- Brazelton, T.; Nugent, K. & Lester, B. (1987). Neonatal behavioural assessment scale. In: Osofsky, J. D. (Hrsg.), *Handbook of Infant Development, 2nd ed.* (780-817). New York: Wiley-Interscience Publication.
- Bund/Länder-Arbeitsgruppe Dioxine. (o. J.-a). *Dioxine - Daten aus Deutschland - Daten zur Dioxinbelastung der Umwelt - 3. Bericht der Bund/Länder-Arbeitsgruppe Dioxine*. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit.
- Bund/Länder-Arbeitsgruppe Dioxine. (o. J.-b). *Dioxine - Daten aus Deutschland - Daten zur Dioxinbelastung der Umwelt - 4. Bericht der Bund/Länder-Arbeitsgruppe Dioxine*. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit.
- Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin. (2000). *Trends der Rückstandsgehalte in Frauenmilch der Bundesrepublik Deutschland - Aufbau der Frauenmilch- und Dioxin-Humandatenbank am BgVV*.
- Caldwell, B. M. & Bradley, R. H. (1984). *Home observation for measurement of the environment. Administration manual*. Little Rock, AS: University of Arkansas.
- Castracane, V. D. & Gimpel, T. (1999). Reference values in pregnancy for IMMULITE Assays.
- Castracane, V. D.; Gimpel, T.; Pregger, K. & El Shami, A. S. (1999). Establishment of thyroid hormone normative data in pregnant women. *Clin. Chem.*, 45 (6),
- Counter, S. A. & Buchanan, L. H. (2004). Mercury exposure in children: a review. *Toxicol Appl Pharmacol*, 198 (2), 209-30.
- Daniels, J. L.; Longnecker, M. P.; Klebanoff, M. A.; Gray, K. A.; Brock, J. W.; Zhou, H.; Chen, Z. & Needham, L. L. (2003). Prenatal exposure to low-level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months. *Am J Epidemiol*, 157 (6), 485-92.
- Darvill, T.; Lonky, E.; Reihman, J.; Stewart, P. & Pagano, J. (2000). Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence. *Neurotoxicology*, 21 (6), 1029-38.
- Despres, C.; Beuter, A.; Richer, F.; Poitras, K.; Veilleux, A.; Ayotte, P.; Dewailly, E.; Saint-Amour, D. & Muckle, G. (2005). Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicol Teratol*, 27 (2), 245-57.
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (2004). Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP), Langversion.

- Dijck-Brouwer, D. A.; Hadders-Algra, M.; Bouwstra, H.; Decsi, T.; Boehm, G.; Martini, I. A.; Boersma, E. R. & Muskiet, F. A. (2005). Lower fetal status of docosahexaenoic acid, arachidonic acid and essential fatty acids is associated with less favorable neonatal neurological condition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 72 (1), 21-8.
- Dobrzynski, W.; Trafikowska, U.; Trafikowska, A.; Pilecki, A.; Szymanski, W. & Zachara, B. A. (1998). Decreased selenium concentration in maternal and cord blood in preterm compared with term delivery. *Analyst*, 123 (1), 93-7.
- Escobar, G. & Ona, R. d. (1989). *Models of fetal iodine deficiency*. New York: Plenum Press.
- Ewers, U. & Wilhelm, M. (2001). Diagnostik der inneren Exposition (Human-Biomonitoring). In: Wichmann, H.-E., Schlipkötter, H.-W., Fülgraff, G. (Hrsg.). *Handbuch der Umweltmedizin. Ecomed, Landsberg. Loseblattsammlung*, III 2.1 1-30.
- Fagan, J. F. & Detterman, D. K. (1992). The Fagan Test of Infant Intelligence: A technical summary. *J. Appl. Dev. Psychol.*, 13 173-193.
- Fagan, J. F. & Shepherd, P. A. (1991). *The Fagan Test of Infant Intelligence, manual*. Cleveland, OH: Inantest Corporation.
- Ferrer, E.; Alegria, A.; Barbera, R.; Farre, R.; Lagarda, M. J. & Monleon, J. (1999). Whole blood selenium content in pregnant women. *Sci Total Environ*, 227 (2-3), 139-43.
- Fleming, M. F.; Anton, R. F. & Spies, C. D. (2004). A review of genetic, biological, pharmacological, and clinical factors that affect carbohydrate-deficient transferrin levels. *Alcohol Clin Exp Res*, 28 (9), 1347-55.
- Fürst, P. (1993). Contribution of different pathways to human exposure to PCDDs/ PCDFs. *Organohalogen Compd.*, 13 1 - 8.
- Fürst, P. (2006). Persönliche Mitteilung.
- Fürst, P. (2004). Umweltkontaminanten in der Frauenmilch. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V (DGE) (Hrsg.), *Ernährungsbericht 2004* (155-166).
- Fürst, P. & Pöpke, O. (2002). PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs in human milk and blood from Germany. *Organohalogen Compounds*, 55 251-254.
- Ganzeboom, B. G. & Treiman, D. J. (1996). Internationally Compareable Measures of Occupational Status for the 1988 International Standard Classification of Occupations. *Social Science Research*, 25 201-239.
- Gladen, B. C.; Rogan, W. J.; Hardy, P.; Thullen, J.; Tingelstad, J. & Tully, M. (1988). Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J Pediatr*, 113 (6), 991-5.
- Hadders-Algra, M. (2005). The neuromotor examination of the preschool child and its prognostic significance. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 11 (3), 180-8.
- Hagmar, L. (2003). Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review. *Thyroid*, 13 (11), 1021-8.
- Heinzow, B. & Oster, O. (2004). *Selen*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Helander, A.; Fors, M. & Zakrisson, B. (2001). Study of Axis-Shield new %CDT immunoassay for quantification of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in serum. *Alcohol Alcohol*, 36 (5), 406-12.
- Hempel, M. S. (1993a). Neurological development during toddling age in normal children and children at risk of developmental disorders. *Early Hum Dev*, 34 (1-2), 47-57.
- Hempel, M. S. (1993b). *The neurological examination for toddler-age*. Göttingen: Dissertation, Niedersächsische Staats- und Universitätsbibliothek.
- Huisman, M.; Koopman-Esseboom, C.; Fidler, V.; Hadders-Algra, M.; van der Paauw, C. G.; Tuinstra, L. G.; Weisglas-Kuperus, N.; Sauer, P. J.; Touwen, B. C. & Boersma, E. R. (1995a). Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev*, 41 (2), 111-27.



- Huisman, M.; Koopman-Esseboom, C.; Lanting, C. I.; van der Paauw, C. G.; Tuinstra, L. G.; Fidler, V.; Weisglas-Kuperus, N.; Sauer, P. J.; Boersma, E. R. & Touwen, B. C. (1995b). Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev*, 43 (2), 165-76.
- Jacobson, J. L.; Fein, G. G.; Jacobson, S. W.; Schwartz, P. M. & Dowler, J. K. (1984). Prenatal exposure to an environmental toxin: A test of the multiple effects model. *Dev. Psychol*, 20 523-532.
- Jacobson, J. L. & Jacobson, S. W. (1997). Evidence for PCBs as neurodevelopmental toxicants in humans. *Neurotoxicology*, 18 (2), 415-24.
- Jacobson, J. L. & Jacobson, S. W. (1996). Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med*, 335 (11), 783-9.
- Jacobson, J. L.; Jacobson, S. W. & Humphrey, H. E. (1990a). Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. *Neurotoxicol Teratol*, 12 (4), 319-26.
- Jacobson, J. L.; Jacobson, S. W. & Humphrey, H. E. (1990b). Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr*, 116 (1), 38-45.
- Jacobson, S. W.; Fein, G. G.; Jacobson, J. L.; Schwartz, P. M. & Dowler, J. K. (1985). The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev*, 56 (4), 853-60.
- Kalberlah, F. (1999a). Blei und Verbindungen. In: Eikmann, T., Heinrich, U., Heinzow, B., Konietzka, R. (Hrsg.), *Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen* (1-33). Berlin: Erich Schmidt Verlag, Loseblattsammlung.
- Kalberlah, F. (1999b). Quecksilber und Verbindungen. In: Eikmann, T., Heinrich, U., Heinzow, B., Konietzka, R.: *Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen*. Erich Schmidt Verlag, Berlin Loseblattsammlung, D 830 1-53.
- Kapoor, D. & Jones, T. H. (2005). Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol*, 152 (4), 491-9.
- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. (2002a). Addendum zur "Stoffmonographie Blei - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte" der Kommission "Human-Biomonitoring", Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundhbl.*, 45 752-753.
- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. (1998). Information über Polychlorierte Biphenyle, Stand 6/2000, letzte Aktualisierung 11.03.1998.
- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. (1996a). Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. *Bundesgesundhbl.*, 39 (6), 221-224.
- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. (2005). Normierung von Stoffgehalten im Urin-Kreatinin, Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundhbl.*, 48 (5), 616-618.
- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. (1999a). Referenzwerte für HCB,  $\beta$ -HCH, DDT und PCB in Frauenmilch. *Bundesgesundhbl.*, 42 (6), 533-539.
- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. (2002b). Selen und Human-Biomonitoring. *Bundesgesundhbl.*, 45 (2), 190-195.
- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. (1996b). Stoffmonographie Blei - Referenz- und Human - Biomonitoring- Werte (HBM), Bekanntmachung des Instituts für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundhbl.*, 39 (6), 236-241.
- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. (1999b). Stoffmonographie PCB - Referenzwerte für Blut. *Bundesgesundhbl.*, 42 (6), 511-521.
- Koopman-Esseboom, C.; Huisman, M.; Touwen, B. C.; Boersma, E. R.; Brouwer, A.; Sauer, P. J. & Weisglas-Kuperus, N. (1997). Newborn infants diagnosed as neurologically abnormal with relation to PCB and dioxin exposure and their thyroid-hormone status. *Dev Med Child Neurol*, 39 (11), 785.

- Koopman-Esseboom, C.; Morse, D. C.; Weisglas-Kuperus, N.; Lutkeschipholt, I. J.; Van der Paauw, C. G.; Tuinstra, L. G.; Brouwer, A. & Sauer, P. J. (1994). Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res*, 36 (4), 468-73.
- Koss, G. (1994). *Polychlorierte Biphenyle (PCB)*. Mannheim, Leipzig, Wien, Berlin: Wissenschaftsverlag.
- Lacour, M.; Zunder, T.; Restle, A. & Schwarzer, G. (2004). No evidence for an impact of selenium supplementation on environment associated health disorders-a systematic review. *Int J Hyg Environ Health*, 207 (1), 1-13.
- Landesumweltamt-NRW (2004). Humanmedizinische Wirkungsuntersuchungen innerhalb kleinräumiger Belastungsareale mit umschriebenen Belastungsschwerpunkten ("Hot spot"-Untersuchungen), Abschlussbericht. *Fachberichte LUA NRW 5/2004*,
- Landesumweltamt-NRW (2001). Telefonische Mitteilung.
- Landesumweltamt-NRW (2002). Toxikologische Bewertung polychlorierter Biphenyle (PCB) bei inhalativer Aufnahme. *Materialien Nr. 62*,
- Landesumweltamt-NRW (2000). Vortrag von Dr. Gladtko.
- Lanting, C. I.; Patandin, S.; Fidler, V.; Weisglas-Kuperus, N.; Sauer, P. J.; Boersma, E. R. & Touwen, B. C. (1998). Neurological condition in 42-month-old children in relation to pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev*, 50 (3), 283-92.
- Lauder, J. M. (1989). Thyroid influences of the developing cerebellum and hippocampus of the rat. In: DeLong, G. R., Robbins, J., Condliffle, P. G. (Hrsg.), *Iodine and the Brain* (78-90). New York: Plenum Publishing Co.
- Letsche, M. & Schweinsberg, F. (2000). Selen in der Nahrung - Krank durch zu viel, krank durch zu wenig? *ERNO*, 1 47-53.
- Longnecker, M. P.; Gladen, B. C.; Patterson, D. G., Jr. & Rogan, W. J. (2000). Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in relation to thyroid hormone levels in neonates. *Epidemiology*, 11 (3), 249-54.
- 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.; Hein-zow, B.; Pagano, J. J. & Jensen, A. A. (2003). Comparison of Polychlorinated Biphenyl Levels across Studies of Human Neurodevelopment. *Environ Health Perspect*, 111 (1), 65-70.
- Matsueda, T.; Iida, T.; Hirakawa, H. & Nagayama, J. (1999). Correlation of concentrations of PCDDs, PCDFs, and non-ortho coplanar PCBs in human samples. *Organohalogen Compd.*, 44 185-188.
- Matsuura, N.; Tada, H.; Kondo, N.; Nakamura, Y. & Morita, M. (2000). Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan-report from research on environmental health. *Organohalogen Compounds*, 48 145-148.
- Micetic-Turk, D.; Rossipal, E.; Krachler, M. & Li, F. (2000). Maternal selenium status in Slovenia and its impact on the selenium concentration of umbilical cord serum and colostrum. *Eur J Clin Nutr*, 54 (6), 522-4.
- Michaelis, R. & Niemann, G. (1999). *Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Monincx, W. M.; Smolders-de Haas, H.; Bonsel, G. J. & Zondervan, H. A. (1999). Interobserver variability of the neurological optimality score. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 85 (2), 167-71.
- MURL (1992). Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen. *Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen*,
- MURL (1997). Sonderluftreinhalteplan Duisburg. *Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen*,

- Nagayama, J.; Iida, T.; Hirakawa, H.; Matsueda, T.; Okamura, K.; Hasegawa, M.; Sato, K.; Ma, H. Y.; Yanagawa, T.; Igarashi, H.; Fukushima, J. & Watanabe, T. (1997). Effects of lactational exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid functions in Japanese babies. *Organohalogen Compounds*, 33 446-450.
- Nagayama, J.; Okamura, K.; Iida, T.; Hirakawa, H.; Matsueda, T.; Tsuji, H.; Hasegawa, M.; Sato, K.; Ma, H. Y.; Yanagawa, T.; Igarashi, H.; Fukushima, J. & Watanabe, T. (1998). Postnatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid hormone status in Japanese breast-fed infants. *Chemosphere*, 37 (9-12), 1789-93.
- Nakai, K.; Suzuki, K.; Oka, T.; Murata, K.; Sakamoto, M.; Okamura, K.; Hosokawa, T.; Sakai, T.; Nakamura, T.; Saito, Y.; Kurokawa, N.; Kameo, S. & Satoh, H. (2004). The Tohoku Study of Child Development: A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med*, 202 (3), 227-37.
- Nakajima, S.; Saijo, Y.; Kato, S.; Sasaki, S.; Uno, A.; Kanagami, N.; Hirakawa, H.; Hori, T.; Tobiishi, K.; Todaka, T.; Nakamura, Y.; Yanagiya, S.; Sengoku, Y.; Iida, T.; Sata, F. & Kishi, R. (2006). Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect*, 114 (5), 773-8.
- Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES). (2003). *Jahresbericht 2003, LAVES 2003*.
- Niedersächsisches Landesgesundheitsamt. (2004). *Muttermilch-Untersuchungen 1999-2003, 5 Jahre Muttermilch Untersuchungsprogramm des Landes Niedersachsen - Auswertungen von 1999 - 2003*.
- Oehme, M. (1998). Handbuch Dioxine: Quellen, Vorkommen, Analytik, Spektrum.
- Osius, N.; Karmaus, W.; Kruse, H. & Witten, J. (1999). Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. *Environ Health Perspect*, 107 (10), 843-9.
- Otyakmaz, B. Ö. & Boos-Nüning, U. (2002). Forschungsbericht zur interkulturellen Überarbeitung und Validierung der HOME Skala.
- Päpke, O.; Ball, M. & Lis, A. (1993). PCDD/PCDF in humans - an update of background data. *Organohalogen Compounds*, 13 81-84.
- Päpke, O.; Ball, M. & Lis, A. (1994a). PCDD/PCDF in humans, a 1993-update of background data. *Chemosphere*, 29 (9-11), 2355-2360.
- Päpke, O.; Ball, M. & Lis, A. (1995). PCDD/PCDF und coplanare PCB in Humanproben. Aktualisierung der Hintergrundbelastung, Deutschland 1994. *Organohalogen Compounds*, 22 275-284.
- Päpke, O.; Ball, M. & Lis, A. (1994b). PCDD/PCDFs in humans, follow-up of background data for Germany, 1994. *Organohalogen Compounds*, 21 121-124.
- Päpke, O.; Ball, M. & Lis, A. (1992). Various PCDD/PCDF patterns in human blood resulting from different occupational exposures. *Chemosphere*, 25 (7-10), 1101-1108.
- Päpke, O.; Ball, M.; Lis, A. & Wuthe, J. (1996). PCDD/PCDFs in humans, follow-up of background data for Germany, 1994. *Chemosphere*, 32 (3), 575-582.
- Päpke, O. & Fürst, P. (2003). Background contamination of humans with dioxins, dioxin-like PCBs and other POPs. *Handbook of Environmental Chemistry*, 3 271-295.
- Patandin, S.; Koopman-Esseboom, C.; de Ridder, M. A.; Weisglas-Kuperus, N. & Sauer, P. J. (1998). Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr Res*, 44 (4), 538-45.
- Patandin, S.; Lanting, C. I.; Mulder, P. G.; Boersma, E. R.; Sauer, P. J. & Weisglas-Kuperus, N. (1999). Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr*, 134 (1), 33-41.
- PCB. Polychlorierte Biphenyle, Terminologie und Nomenklatur.
- Prechtl, H. F. R. (1977). The Neurological Examination of the Full-term Newborn Infant. *Clinics in Developmental Medicine*, 63.

- Prechtl, H. F. R. & Beintema, D. J. (1976). *Die neurologische Untersuchung des reifen Neugeborenen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Ribas-Fito, N.; Sala, M.; Kogevinas, M. & Sunyer, J. (2001). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *J Epidemiol Community Health*, 55 (8), 537-46.
- Rogan, W. J.; Gladen, B. C.; McKinney, J. D.; Carreras, N.; Hardy, P.; Thullen, J.; Tingelstad, J. & Tully, M. (1986a). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects of maternal factors and previous lactation. *Am J Public Health*, 76 (2), 172-7.
- Rogan, W. J.; Gladen, B. C.; McKinney, J. D.; Carreras, N.; Hardy, P.; Thullen, J.; Tinglestad, J. & Tully, M. (1986b). Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J Pediatr*, 109 (2), 335-41.
- Safe, S. H. (1993). Polychlorinated Biphenyls - Toxicology and Risk Assessment. *Organohalogen Compounds*, 14 53-58.
- Sandau, C. D.; Ayotte, P.; Dewailly, E.; Duffe, J. & Norstrom, R. J. (2002). Pentachlorophenol and hydroxylated polychlorinated biphenyl metabolites in umbilical cord plasma of neonates from coastal populations in Quebec. *Environ Health Perspect*, 110 (4), 411-7.
- 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. *Sci Total Environ*, 215 (1-2), 31-9.
- Schantz, S. L. (1996). Developmental neurotoxicity of PCBs in humans: what do we know and where do we go from here? *Neurotoxicology and Teratology*, 18 (3), 217-227.
- Schantz, S. L.; Widholm, J. J. & Rice, D. C. (2003). Effects of PCB Exposure on Neuropsychological Function in Children. *Environ Health Perspect*, 111 (3), 357-576.
- Schechter, A.; Birnbaum, L.; Ryan, J. J. & Constable, J. D. (2006). Dioxins: An overview. *Environ Res*, 101 (3), 419-28.
- Schechter, A.; Kassis, I. & Papke, O. (1998). Partitioning of dioxins, dibenzofurans, and coplanar PCBs in blood, milk, adipose tissue, placenta and cord blood from five American women. *Chemosphere*, 37 (9-12), 1817-1823.
- Schechter, A. & Paepke, O. (2000). Dioxin levels in milk and blood from Germany and the USA. Are dioxin blood levels decreasing in both countries? *Organohalogen Compd.*, 48 68-71.
- Schechter, A.; Pöpke, O. & Fürst, P. (1996). Is there a decrease in general population dioxin body burden? A review of German and American data. *Organohalogen Compd.*, 30 57- 60.
- Schneider, K. & Kalberlah, F. (1999). Polychlorierte Dibenzodioxine und -furane (PCDD/F). In: Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. *Loseblattsammlung*, 810 1-59.
- Schrey, P.; Wittsiepe, J.; Ewers, U.; Exner, M. & Selenka, F. (1992). Age-related increase of PCDD/F-levels in human blood - a study with 95 unexposed persons from Germany. *Organohalogen Compounds*, 9 261-267.
- Schweinsberg, F.; Willenbrock, J. & B., H. (1998). Aktuelle umweltmedizinische Bewertung der Quecksilberexposition aus Amalgamfüllungen und Fischkonsum. *Umweltmed. Forsch. Prax.*, 3 69-71.
- Sher, E. S.; Xu, X. M.; Adams, P. M.; Craft, C. M. & Stein, S. A. (1998). The effects of thyroid hormone level and action in developing brain: are these targets for the actions of polychlorinated biphenyls and dioxins? *Toxicol Ind Health*, 14 (1-2), 121-58.
- Stein, S. A.; Adams, P. M.; Shanklin, D. R.; Mihailoff, G. A. & Palnitkar, M. B. (1991). Thyroid hormone control of brain and motor development: molecular, neuroanatomical, and behavioral studies. *Adv Exp Med Biol*, 299 47-105.
- Stewart, P.; Reihman, J.; Lonky, E.; Darvill, T. & Pagano, J. (2000). Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicol Teratol*, 22 (1), 21-9.

- Stewart, P. (1999). *PCB's/ Methylmercury: The Oswego Study, Children's Health and the Environment: Mechanisms and Consequences of Developmental Neurotoxicology*. Little Rock, USA: Abstract Congress.
- Stoeppler, M.; Brandt, K. & Rains, T. C. (1978). Contributions to automated trace analysis. Part II. Rapid method for the automated determination of lead in whole blood by electrothermal atomic-absorption spectrophotometry. *Analyst*, 103 (1228), 714-22.
- Stoler, J. M.; Huntington, K. S.; Peterson, C. M.; Peterson, K. P.; Daniel, P.; Aboagye, K. K.; Lieberman, E.; Ryan, L. & Holmes, L. B. (1998). The prenatal detection of significant alcohol exposure with maternal blood markers. *J Pediatr*, 133 (3), 346-52.
- Takser, L.; Mergler, D.; Baldwin, M.; de Grosbois, S.; Smargiassi, A. & Lafond, J. (2005). Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ Health Perspect*, 113 (8), 1039-45.
- Taussky, H. H. (1954). A microcolorimetric determination of creatine in urine by the Jaffe reaction. *J Biol Chem*, 208 (2), 853-61.
- Tewes, U. (1991). *HAWIE-R*. Bern: Hans Huber.
- Touwen, B. C.; Huisjes, H. J.; Jurgens-van der Zee, A. D.; Bierman-van Eendenburg, M. E.; Smrkovsky, M. & Olinga, A. A. (1980). Obstetrical condition and neonatal neurological morbidity. An analysis with the help of the optimality concept. *Early Hum Dev*, 4 (3), 207-28.
- Ulbrich, B. & Stahlmann, R. (2004). Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): a systematic review of experimental data. *Arch Toxicol*, 78 (5), 252-68.
- Van den Berg, M.; Birnbaum, L.; Bosveld, A. T.; Brunstrom, B.; Cook, P.; Feeley, M.; Giesy, J. P.; Hanberg, A.; Hasegawa, R.; Kennedy, S. W.; Kubiak, T.; Larsen, J. C.; van Leeuwen, F. X.; Liem, A. K.; Nolt, C.; Peterson, R. E.; Poellinger, L.; Safe, S.; Schrenk, D.; Tillitt, D.; Tysklind, M.; Younes, M.; Waern, F. & Zacharewski, T. (1998). Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect*, 106 (12), 775-92.
- van Leeuwen, F. X.; Feeley, M.; Schrenk, D.; Larsen, J. C.; Farland, W. & Younes, M. (2000). Dioxins: WHO's tolerable daily intake (TDI) revisited. *Chemosphere*, 40 (9-11), 1095-101.
- van Leeuwen, R. & Younes, M. (1998). WHO revises the Tolerable Daily Intake (TDI) for dioxins. *Organohalogen Compounds*, 38 295-298.
- Voigt, M.; Friese, K.; Pawlowski, P.; Schneider, R.; Wenzlaff, P. & Wermke, K. (2001). Analyse des Neugeborenenkollektivs der Jahre 1995-1997 der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 61 (9), 700-706.
- Walkowiak, J. (2000). *Häusliche Umwelt und frühkindliche Entwicklung. Ein Beitrag zur Etablierung der HOME-Skala in Deutschland*. Düsseldorf: Dissertation HHU.
- Walkowiak, J.; Wiener, J. A.; Fastabend, A.; Heinzow, B.; Kramer, U.; Schmidt, E.; Steingruber, H. J.; Wundram, S. & Winneke, G. (2001). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet*, 358 (9293), 1602-7.
- Wang, S. L.; Su, P. H.; Jong, S. B.; Guo, Y. L.; Chou, W. L. & Papke, O. (2005). In utero exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls and its relations to thyroid function and growth hormone in newborns. *Environ Health Perspect*, 113 (11), 1645-50.
- WHO (1997). *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans*. Lyon: World Health Organization.
- WHO (1995). *Inorganic Lead*. Geneva: World Health Organization.
- WHO (1991). *Inorganic Mercury*. Geneva: World Health Organization.
- WHO (1990). *Methylmercury*. Geneva: World Health Organization.
- Wilhelm, M. (2001a). Blei. In: Böse-O'Reilly, Mersch-Sundermann & Wilhelm (Hrsg.), *Leitfaden Umweltmedizin* München: Urban&Fischer.
- Wilhelm, M. (2001b). Cadmium. In: Böse-O'Reilly, Mersch-Sundermann & Wilhelm (Hrsg.), *Leitfaden Umweltmedizin* (337-341). München: Urban & Fischer.

- Wilhelm, M. (1999). Metalle und Metalloide. In: Mersch-Sundermann (Hrsg.), *Umweltmedizin* (143-164). Stuttgart: Thieme.
- Wilhelm, M. (2001c). Quecksilber. In: Böse-O'Reilly, Mersch-Sundermann & Wilhelm (Hrsg.), *Leitfaden Umweltmedizin* München: Urban&Fischer.
- Wilhelm, M. (2001d). Selen. In: Böse-O'Reilly, Mersch-Sundermann & Wilhelm (Hrsg.), *Leitfaden Umweltmedizin* München: Urban&Fischer.
- Wilhelm, M.; Eberwein, G.; Hölzer, J.; Begerow, J.; Sugiri, D.; Gladtko, D. & Ranft, U. (2004a). Human biomonitoring of cadmium and lead exposure of child-mother pairs from Germany living in the vicinity of industrial sources (Hot Spot Study NRW). *J Trace Elem Med Biol*, in press.
- Wilhelm, M.; Ewers, U. & Schulz, C. (2003a). Revised and new reference values for some persistent organic pollutants (POPs) in blood for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health*, 206 (3), 223-9.
- Wilhelm, M.; Ewers, U. & Schulz, C. (2004b). Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health*, 207 (1), 69-73.
- Wilhelm, M. & Idel, H. (2002). Metalle und Metalloide. In: Dott, Merk, Neuser & Osieka (Hrsg.), *Lehrbuch der Umweltmedizin* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Wilhelm, M.; Wittsiepe, J.; Schrey, P.; Lajoie-Junge, L. & Busch, V. (2003b). Dietary intake of arsenic, mercury and selenium by children from a German North Sea island using duplicate portion sampling. *J Trace Elem Med Biol*, 17 (2), 123-32.
- Winneke, G. (1995). Endpoints of developmental neurotoxicity in environmentally exposed children. *Toxicol Lett*, 77 (1-3), 127-36.
- Winneke, G.; Altmann, L.; Krämer, U.; Turfeld, M. & Walkowiak, J. (1998a). Bleibelastung und neuropsychologische Entwicklungsstörungen bei Kindern. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.*, Sonderheft 25.
- Winneke, G.; Boersma, E. R.; Grandjean, P.; Kramer, U.; Steingruber, H. J. & Weisglas-Kuperus, N. (2003). Outcome of early developmental PCB-exposure in 42-months-old children: results from the multicentric european cohort study: ISEE-243. *Epidemiology*, 14 (46),
- Winneke, G.; Bucholski, A.; Heinzow, B.; Kramer, U.; Schmidt, E.; Walkowiak, J.; Wiener, J. A. & Steingruber, H. J. (1998b). Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicol Lett*, 102-103 423-8.
- Winneke, G.; Krämer, U.; Suckera, K.; Walkowiak, J.; Fastabend, A.; Heinzow, B. & Steingruber, H. (2005). PCB-related neurodevelopmental deficit may be transient: follow-up of a cohort at 6 years of age. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19 (3), 701-706.
- Winneke, G.; Walkowiak, J. & Lilienthal, H. (2002). PCB-induced neurodevelopmental toxicity in human infants and its potential mediation by endocrine dysfunction. *Toxicology*, 181-182 161-5.
- Wittsiepe, J. & Ewers, U. (1991). Kieselrot-Studie - Humanmedizinische Untersuchungen, Bericht des Hygiene-Instituts des Ruhrgebiets, Institut für Umwelthygiene und Umweltmedizin.
- Wittsiepe, J.; Schrey, P.; Ewers, U.; Selenka, F. & Wilhelm, M. (2000a). Decrease of PCDD/F levels in human blood from Germany over the past ten years (1989-1998). *Chemosphere*, 40 (9-11), 1103-9.
- Wittsiepe, J.; Schrey, P.; Ewers, U.; Selenka, F. & Wilhelm, M. (1999a). Hintergrundbelastung mit PCDD/F im Zeitraum 1989-1999. *Umweltmed Forsch Prax*, 4 (6), 347-353.
- Wittsiepe, J.; Schrey, P.; Ewers, U.; Wilhelm, M. & Selenka, F. (2000b). Decrease of PCDD/F levels in human blood - Trend analysis for the German population (1991-1996). *Environ Res*, 83 (1), 46-53.
- Wittsiepe, J.; Schrey, P.; Flieger, A.; Ewers, U. & Wilhelm, M. (1999b). Aus anlassbezogenen Untersuchungen statistisch berechnete 95 % Prognosebänder als Alternative zu Referenzbereichen am Beispiel von polychlorierten Dibenzo-p-dioxinen/Dibenzofuranen und Blei. *Gesundheitswesen*, 61 628 - 633.

Wuthe, J.; Piechotowski, I.; Papke, O.; Zier, B.; Gabrio, T.; Kramer, D.; Kouros, B.; Schwenk, M. & Pfaff, G. (1996). First data on background levels of non-ortho and mono-ortho PCBs in blood of residents from southern Germany. *Chemosphere*, 32 (3), 567-74.

Yeastedt, J.; La Grange, L. & Anton, R. F. (1998). Female alcoholic outpatients and female college students: a correlational study of self-reported alcohol consumption and carbohydrate-deficient transferrin levels. *J Stud Alcohol*, 59 (5), 555-9.

Zimmermann, G. & Schlatter, C. (1995). Organische Verbindungen/Polychlorierte Biphenyle. In: Wichmann, H.-E., Schlipkötter, H.-W. & Fülgraff, G. (Hrsg.), *Handbuch der Umweltmedizin, Loseblattsammlung* Landsberg: Ecomed.