

Invloed van industriële chemicaliën op de neurologische en neuropsychologische ontwikkeling van jonge kinderen.

Mineke Viaene, Griet Vermeir en Nik van Larebeke

Aanwijzingen voor het belang van neurotoxische factoren.

Er is een groeiend gevoel dat ontwikkelingsstoornissen bij kinderen steeds meer toenemen (autisme, ADHD, impulscontrole problemen, gedragsstoornissen, mentale retardatie, leerstoornissen, apathie en angstig-depressief gedrag, ...). Sommige literatuurgegevens lijken dit ook te ondersteunen, hoewel er nog maar weinig data zijn (Grandjean en Landrigan, 2006). Uit de geschiedenis van de laatste 2 eeuwen kunnen we concluderen dat bijna steeds eerst toxische effecten van hoge doses van bepaalde chemicaliën worden gerapporteerd in volwassenen en pas veel later rapporten volgen over de effecten op de ontwikkeling van kinderen van deze chemicaliën in het milieu. Het grote tijdsverloop tussen het bewust worden van de aanwezigheid van neurotoxische effecten bij volwassenen en van de aanwezigheid van effecten bij kinderen, maakt dat we vaak al met een pandemisch probleem zitten op dit gebied voor er maatregelen kunnen getroffen worden (Grandjean en Landrigan 2006). Het verhaal gaat ook op in Vlaanderen voor lood (Pb) en recente inzichten geven hetzelfde beeld m.b.t. PCBs en dioxine-achtigen. Voor Pb tonen recente studies aan dat zelfs de huidige norm van 100 microgram/L niet beschermt tegen de prenatale toxische invloed, wat bij blootgestelde kinderen leidt tot aandachtsstoornissen, moeite om deze kinderen te structureren en verlies van IQ-punten (Canfield *et al.*, 2003; Vermeir en Viaene, 2006). Ook voor PCBs wordt de impact op steeds meer elementen van de ontwikkeling van het jonge kind steeds duidelijker (niet alleen IQ maar ook apathischer gedrag en veranderingen in gender-specific gedrag) (Vreugedenhil *et al.*, 2002), waardoor de bestaande maatregelen om de concentratie van deze stoffen in het milieu te verminderen en onder controle te houden misschien onvoldoende blijken te zijn.

Het is niet verwonderlijk dat in de eerste plaats de foetus, maar ook jonge kinderen en adolescenten erg gevoelig zijn aan globale neurotoxische effecten van milieucontaminanten. Het centraal zenuwstelsel ontwikkelt zich van één lijntje van cellen volgens een strikt tijdschema en onder invloed van een zeer strikt migratie- en ontwikkelingsschema, tot een uiterst complex neuronaal netwerk. De minste invloed die de ontwikkeling een tijd inhijert of beïnvloedt kan op een later tijdstip niet meer gecorrigeerd worden omdat de tijdsperiode waarin deze ontwikkeling mogelijk was voorgoed voorbij is (Grandjean en Landrigan, 2006). Niet alle toxines gaan echter door de placenta. De ontwikkeling van het neuronale netwerk stopt echter niet bij de geboorte, maar gaat zeker door tot de eerste 3 levensjaren en voor verschillende structuren in het centraal zenuwstelsels zelfs tot in de vroege volwassenheid (Brännvall *et al.*, 2002; McEwen, 2002). Cadmium (Cd) is een in Vlaanderen wijd verspreid neurotoxine dat niet door de placenta gaat en zijn invloed begint te laten gelden vanaf de geboorte en langzaam accumuleert in het lichaam en waarvan ook in Vlaanderen bij adolescenten effecten op hun psychomotorische mogelijkheden zijn aangetoond (Vermeir *et al.* 2005, Viaene *et al.* 2000).

Belang van hormoonverstoring

Niet alleen agentia die schade toebrengen aan cellulaire functies kunnen de werking van het zenuwstelsel verstoren, ook hormoonverstorende stoffen kunnen dat doen.

Epidemiologische gegevens

De laatste jaren zijn heel wat epidemiologische gegevens gepubliceerd die erop wijzen dat vele bevolkingsgroepen nadelige gevolgen ondervinden van blootstelling aan hormoonverstorende

stoffen. Ondermeer m.b.t. daling van testosteronspiegels en spermaconcentratie (Travison et al., 2007), toenemende incidentie van testiskanker (Moller 2001), vroegtijdige puberteit (Gulledge et al. 2001; Den Hond & Schoeters 2006), dalende Man/Vrouw sex ratio bij de geboorte (Mackenzie et al. 2005; Davis et al 2007) en stijgend aantal geboortefwijkingen (Doi, 2002). Zeer recent stelden Swan et al. (2007) vast dat zonen van Amerikaanse moeders die veel rundvlees aten toen ze zwanger waren een verlaagde spermaconcentratie vertoonden, vermoedelijk te wijten aan het wijdverspreid gebruik van anabole steroïden in de Amerikaanse veeteelt.

Mechanistische studies

Waarom hormoonverstorende stoffen ook in zeer lage concentraties belangrijke gezondheidsverstorende effecten kunnen hebben is doorheen recente mechanistische studies duidelijker geworden.

1) Uiterst lage concentraties van xeno-hormonen zoals bijvoorbeeld bisphenol A (een belangrijke plasticcomponent) kunnen (in vitro in goed gecontroleerde experimenten) celbiologische effecten hebben die verdwijnen bij hogere concentraties (vom Saal & Welshons, 2006).

2) Xeno-oestrogenen die duizend of meer maal zwakker zijn dan fysiologische oestrogenen gemeten op de reeds lang gekende “kernreceptoren” kunnen relatief veel sterker inwerken op recent ontdekte celmembranreceptoren (Watson et al. 2005; Watson et al. 2007).

3) Nucleaire receptoren gebonden aan xenobiotische liganden hebben niet exact dezelfde invloed op genexpressie als dezelfde receptoren wanneer deze gebonden zijn aan het fysiologische hormoon (Adachi et al. 2004; Watanabe et al. 2003). Dit is begrijpelijk wanneer men bedenkt dat de receptor, na binding aan een xeno-hormoon, een lichtjes verschillende conformatie kan aannemen en dus enigszins anders kan interageren als transcriptiefactor.

4) Hormonale verstoring kan van bijzonder belang zijn tijdens bepaalde “tijdsvensters” gedurende de ontwikkeling in utero. Dit inzicht heeft geleid tot het formuleren van een nieuw paradigma, het “developmental origins of human health and disease” (DOHaD) paradigma (Gluckman et al. 2007; vom Saal 2007). De intra-uteriene programmering van fysiologische systemen kan permanente structurele en functionele wijzigingen veroorzaken, die, eventueel veel later in het leven, ziekte kunnen veroorzaken (Fowden et al. 2006). Deze programmering berust voor een deel op modificaties (methylering) van DNA en ook op covalente modificaties van histonen (Feil 2006). Zeer lage dosissen van hormoonverstorende stoffen zouden, ingrijpend tijdens kritische tijdsvensters bij de weefseldifferentiatie, blijvende veranderingen in genexpressie kunnen veroorzaken, die ondermeer tot een verhoogd kankerrisico zouden kunnen leiden (Ho et al. 2006; Thayer et al. 2001; vom Saal 2007; vom Saal et al 1997).

Probleemsituering:

1) Samenvattend kan men stellen dat gekende toxines die inwerken op de ontwikkeling van de foetus of het kind, dit doen via disrupties, van verschillende essentiële celfuncties of metabole pathways, die lijden tot celdood (Pb, Mangaan, Cd, Methykwik, arsenicum, ...) of dat ze inwerken op hormonale en neurotransmittersystemen die belangrijk zijn in het ontwikkelen van het centraal zenuwstelsel (bv. oestrogeendisruptors zoals PCBs, Pb, Cadmium,...; verstoring van de schildklierfunctie door PCBs, dioxines en gechlloreerde pesticiden, ...) (Yasai et al. 1997, Salama J et al., 2003; Hansen, 1998).

2) Eveneens samenvattend kan men stellen dat al deze toxines leiden tot een vermindering in het IQ van het kind en/of een verandering in het gedrag (sex-linked ; agressief-impulsief aan de ene kant van het spectrum of apathisch-pseudodepressief aan de andere kant van het spectrum). In variabele mate, afhankelijk van de chemische stof, kunnen ze ook nog leiden tot

een verstoring van de ontwikkeling van andere neuropsychische functies zoals taalontwikkeling, visus, gehoor, evenwicht, ervaren van pijn ...

3) Van de bijna 100 000 commercieel gebruikte chemische producten, is van ongeveer een 1000-tal de mogelijke neurotoxische invloed nu al gekend (middels in vitro en soms in vivo studies) . Van ongeveer een 200-tal is de neurotoxiciteit bij volwassenen al gekend, maar slechts van 5 is de het effect op de ontwikkeling van kinderen goed bestudeerd (Grandjean en Landrigan, 2006). Wetend dat er steeds een groot tijdsinterval bestaat tussen de rapportering van neurotoxiciteit bij volwassenen en het bestuderen van de effecten op kinderen, geeft dit steeds opnieuw de mogelijkheid dat er door lekken, onzorgvuldig gebruik en vervangen van een gekend toxine door een ongekend of minder gekend toxine opnieuw pandemische milieueffecten op de populatie ontstaan (bv. gewijzigde raffinageprocessen met het verhoogd lozen van cobalt; vrijkomen van platinum en rodhiumpartikels tgv verbranding met gebruik van catalisators, productie van nanopartikels van metaal zoals Titanium in de elektronica, ...).

Over de neuropsychische effecten van een gecombineerde blootstelling aan meerdere toxische agentia is nog minder geweten dan over de effecten van enkelvoudige blootstellingen.

Dit doet grote vragen rijzen in onze maatschappij omdat bv. een verschuiving van het gemiddelde IQ met enkele IQ-punten naar lagere waarden aanleiding geeft tot een substantiële daling van het aantal hoogbegaafden en tegelijkertijd een substantiële toename geeft van het aantal leerlingen die bijzonder onderwijs nodig hebben. Een toename van het aantal kinderen die moeilijker te structureren zijn en meer aandachtsproblemen hebben of op het ander einde van het spectrum een toename van het aantal kinderen die initiatiefloos en eerder apathisch zijn heeft eveneens een grote maatschappelijke impact.

4) Analyses van risico-evaluaties van stoffen en mengsels over de laatste decennia toonden aan dat in vitro onderzoek en in vivo onderzoek op dieren onvoldoende zijn om het neurotoxicologisch risico voor de mens goed in te schatten. En dit omwille van o.a. twee redenen: omdat het achteraf vaak blijkt dat de parameters die gemeten worden uiteindelijk geen parameter zijn in de effectieve neurotoxiciteit bij de mens en omdat deze parameters ook niet congruent zijn met de gevoeligste humane parameters, die bijna steeds van neuropsychologische aard blijken te zijn (bv. Bushnell *et al.*, 2006; Nielsen *et al.*, 2006).

Onderzoeksnoden

Het luik Neurotoxicologie van het 1° Steunpunt Milieu en Gezondheid had onder meer tot doel na te gaan of het meten van gedrag als sensitieve en betrouwbare parameter voor het opsporen van neurotoxiciteit van milieutoxines met oestrogeendisruptor-capaciteiten haalbaar is. Er kon inderdaad vastgesteld worden dat deze parameter zeer gevoelig is voor het aantonen van toxische effecten, zeer eenvoudig te meten is en een quasi onbestaande interobserver variabiliteit heeft, wat hem zeer geschikt maakt als screeningstechniek in grote bevolkingsgroepen (Vermeir en Viaene, 2006). Voor andere onderzoeksmethoden werd dit al bewezen (IQ schattingen, vragenlijsten naar ADHD-spectrum, vragenlijsten naar depressie-spectrum,...). Daarbij blijken geen grote onderzoeksgroepen nodig te zijn (100-200) om effecten te kunnen aantonen.

In het kader van de monitoring van gezondheidseffecten van milieufactoren zou er een continue monitoring van een doorsnede van de Vlaamse populatie moeten opgezet worden om deze ontwikkelingsparameters, minstens in de pasgeborene (meten van prenatale blootstelling), het jonge kind en de adolescent op te volgen. Aldus zouden deze geassocieerd kunnen worden aan nieuwe chemicaliën die in het milieu komen (o.a. cobalt, PBBs, ...) (prenatale én postnatale blootstellingen meten). Dit is binnen het kader van een steunpunt niet moeilijk te organiseren. Het doen van de nodige observaties en het meten van de meest noodzakelijke beïnvloedende parameters (IQ-moeder; HOMEscore; stressvragenlijst en een

korte vragenlijst met variabelen welke herhaald worden 2 à 3 maal per jaar) zijn aan te leren aan veldwerkers. Indien men zich beperkt tot gedragsmetingen bij adolescenten ouder dan 16 jaar zijn co-variabelen zoals maternel IQ en HOME-score minder belangrijk, wat de afname nog vergemakkelijkt en de tijd inkort.

In het kader van een continue monitoring van neurotoxische effecten bij kinderen en jong volwassenen kunnen nieuwe inzichten ook snel worden toegepast. Als voorbeeld: nieuwe inzichten wijzen er nu op dat onze afweermechanismen gemoduleerd worden door het autonome, perifere of centrale zenuwstelsel. Een minimale beschadiging van het zenuwstelsel door de pre- of postnatale blootstelling aan milieutoxines, zoals we nu hebben kunnen aantonen in de pasgeborene studie, kan dus in principe op latere leeftijd een impact hebben op deze wisselwerkingen tussen onze afweermechanismen en zenuwfuncties. Een wisselwerking die op volwassen leeftijd waarschijnlijk tussenkomt in slecht begrepen ziekte-entiteiten zoals chronische pijnsyndromen en chronische vermoeidheidssyndromen. In het kader van een toekomstig biomonitoringsprogramma op langere termijn kunnen dus gemakkelijk parameters ingesloten worden om de impact na te gaan van de reeds gemeten neurotoxische effecten op het latere risico van 'moderne' en slecht begrepen ziekten zoals bv. fibromyalgie en de chronisch vermoeidheidssyndromen.

Referenties

Adachi T, Koh KB, Tainaka H, Matsuno Y, Ono Y, Sakurai K. 2004. Toxicogenomic difference between diethylstilbestrol and 17beta-estradiol in mouse testicular gene expression by neonatal exposure. *Mol Reprod Dev* 67:19-25.

Brannvall K, Korhonen L, Lindholm D. 2002. Estrogen-receptor-dependent regulation of neural stem cell proliferation and differentiation. *Mol Cell Neurosci*. 21(3):512-20.

Bushell PJ, Boyes WK, Shafer TJ, Bale AS, Benignus VA. 2006. Approaches to extrapolating animal toxicity data on organic solvents to public health. *Neurotoxicology* (in press).

Canfield RL, Henderson Jr Cr, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. 2003. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N. Engl. J. Med.* 348(16): 1517-1526.

Davis DL, Webster P, Stainthorpe H, Chilton J, Jones L, Doi R. In press. Declines in sex ratio at birth and fetal deaths in Japan and U.S. whites, but not in African Americans. *Environ Health Perspect*.

Den Hond E, Schoeters G. 2006. Endocrine disrupters and human puberty. *Int J Androl* 29: 264-271.

Doi R. 2002. On the exacerbation of the systems of fetal Minamata disease patients an urgent proposal of the urgent follow up study for the victims by environmental health hazards. *Nippon Koshu Eisei Zasshi*. 49:73-75

Feil R. 2006. Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutat Res* 600:46-57.

- Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. 2006. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology* 21:29-37.
- Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. 2006 Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res* 66:5624–5632.
- Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. 2007. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Human Biol* 19:1-19.
- Grandjean P, Landrigan PJ. 2006. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*. 368(9553):2167-2178.
- Gulledge CC, Burow ME, McLachlan JA. 2001. Endocrine disruption in sexual differentiation and puberty. What do pseudohermaphroditic polar bears have to do with the practice of pediatrics? *Pediatr Clin North Am* 48:1223-1240.
- Hansen LG. 1998. Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities. *Environ Health Perspect*. 106 Suppl 1:171-89.
- Mackenzie CA, Lockridge A, Keith M. 2005. Declining sex ratio in a first nation community. *Environ Health Perspect* 113:1295-1298.
- McEwen B. 2002. Estrogen actions throughout the brain. *Recent Prog Horm Res*. 57:357-84.
- Moller H. 2001. Hormones and endocrine disrupters in food and water: possible impact on human health. *Epidemiology of human disorders*. APMIS Suppl. 103:557-559.
- National Academy of Science. 1999. *Hormonally Active Agents in the Environment*. National Academy press, Washington.
- Yasai M, Strong MJ, Ota K, Verity M (ed.). *Mineral and Metal Neurotoxicology*. CRC Press, Boca Raton (FL), USA, 1997.
- Nielsen GD, Lund SP, Ladefoged O. 2006. Neurological Effects of White Spirit: Contribution of Animal Studies during a 30-Year Period. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 98(2):115-23.
- Salama J, Chakraborty TR, Ng L, Gore AC. 2003. Effects of polychlorinated biphenyls on estrogen receptor-beta expression in the anteroventral periventricular nucleus. *Environ Health Perspect*. 111(10):1278-82.
- Swan SH, Liu F, Overstreet JW, Brazil C, Skakkebaek NE (2007). Semen quality of fertile US males in relation to their mothers' beef consumption during pregnancy. *Hum Reprod* doi:10.1093/humrep/dem068.
- Thayer KA, Ruhlen RL, Howdeshell KL, Buchanan DL, Cooke PS, Preziosi D et al. 2001. Altered prostate growth and daily sperm production in male mice exposed prenatally to subclinical doses of 17alpha-ethinyl oestradiol. *Hum Reprod* 16:988–996.

Travison TG, Araujo AB, O'Donnell AB, Kupelian V, McKinlay JB. 2007. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:196-202.

Vermeir G, Viaene M, Staessen J, Den Hond E, Roels HA. 2005. Neurobehavioural investigations in adolescents exposed to environmental pollutants. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19: 707-713.

Vermeir G, Viaene MK en co-workers. Luik III: follow-up study. Neurobehavioural and cognitive effects of prenatal exposure to persistent environmental toxicants in three year old children (2002-2007): Preliminary results. Gepresenteerd in kader van 'International Symposium of The Flemish Center of Expertise for Environment and Health; 15 december 2006 VUB.

Viaene MK, Masschelein R, Leenders J, Swerts LJ, Roels HA. 2000. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup. Environ. Med* 57(1):19-27.

vom Saal FS.(2007). Could hormone residues be involved? *Hum Reprod* doi:10.1093/humrep/dem092.

vom Saal FS, Timms BG, Montano MM, Palanza P, Thayer K A, Nagel SC. 1997. Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. *Proc Natl Acad Sci.* 94:2056–2061.

vom Saal FS, Welshons WV. 2006. Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. *Environ Res* 100:50-76.

Vreugdenhil HJI, Slijper FME, Mulder PGH, Weisglas-Kuperus N. (2002). Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. *Environ Health Pers;*110(10):A593-598.

Watanabe H, Suzuki A, Kobayashi M, Lubahn DB, Handa H, Iguchi T. 2003. Similarities and differences in uterine gene expression patterns caused by treatment with physiological and non-physiological estrogens. *J Mol Endocrinol* 31:487-497.

Watson CS, Bulayeya NN, Wozniak AL, Finnerty CC. 2005. Signaling from the membrane via membrane estrogen receptor-alpha: estrogens, xenoestrogens, and phytoestrogens. *Steroids.* 2005 May-Jun;70(5-7):364-71. Epub 2005 Mar 28

Watson CS, Bulayeya NN, Wozniak AL, Aleya RA .2007. Xenoestrogens are potent activators of nongenomic estrogenic responses. *Steroids.* 2007 Feb;72(2):124-34. Epub 2006 Dec 18.