



Steunpunt Milieu en Gezondheid

Openbaar Psychiatrisch Zorgcentrum Geel

Opvolgstudie: NEUROLOGISCHE ONTWIKKELING Samenvatting

Prof. Dr. M.K. Viaene

Lic. G. Vermeir

Met medewerking van:

Prof. Dr. N. Van Larebeke, Prof. B. Van Den Bergh, Prof. Dr. C. Van Heeringen, dr. Mark Schittekatte, Prof. dr. D. Deboutte, Prof. Dr. K. Audenaert, dr. E. Schoentjes, Rita Verachtert, Mieke Thijs, Jan Laenen, Johan Maervoet, Veerle Nullens, Lien Van Laer, Ine Nijs, Pieter Vermeir, Cecile De Veirman, Mieke Bellinx en alle medewerkers van het veldwerkcomité, in het bijzonder het PIH (Vera Nelen en medewerkers), het VITO (Greet Schoeters en medewerkers) en de U Hasselt (Liesbeth Bruckers).

Hieronder volgt een korte samenvatting van de de opzet en bevindingen van deze opvolgstudie. Deze is bedoeld als Nederlandstalige aanvulling op het Engelstalige eindrapport. Bij elke rubriek worden de paginanummers weergegeven die geraadpleegd kunnen worden voor meer gedetailleerde informatie.

Inleiding (p 1-4)

Deze Opvolgstudie Neurologie werd op vraag van de Vlaamse overheid gekoppeld aan de biomonitoringscampagne van het Steunpunt Milieu en Gezondheid¹. Omdat tal van factoren een invloed hebben op de gezondheid en de ontwikkeling van kinderen, willen we een duidelijker zicht krijgen op deze invloeden. We zoeken vooral naar het effect van blootstelling aan verontreinigende stoffen tijdens de zwangerschap en de verdere ontwikkeling van baby's en kinderen. Hiervoor verzamelden we tal van factoren: bepaalde facetten van de ontwikkeling (gedrag, intelligentie, taalontwikkeling, temperament, gender-gerelateerd spelgedrag), informatie over de voeding, ziektes, en andere zaken die belangrijk kunnen zijn voor het onderzoek. De kinderen werden gedurende 3 jaar opgevolgd. De deelnemers ontvingen de individuele resultaten van deze onderzoeken in de loop van 2006-2007.

We bepaalden de gehalten aan vervuilende stoffen in het navelstrengbloed bij de geboorte. Dit is een maat voor de blootstelling aan vervuilende stoffen bij de moeder en voor de dosis verontreinigende stoffen die het kind meekrijgt bij de geboorte via de moeder. De individuele resultaten hiervan ontvingen de deelnemers in de loop van 2005.

De blootstelling aan milieupolluenten blijft een actuele bezorgdheid, zowel in Westerse geïndustrialiseerde landen als in ontwikkelingslanden. Een belangrijke reden daarvoor is het feit dat dit geassocieerd wordt met gezondheidsproblemen in kwetsbare groepen, zoals ongeboren kinderen. PCB's, dioxineachtige stoffen, en zware metalen zoals lood en cadmium worden beschouwd als neurotoxische stoffen (Guo et al., 2004; Chiodo et al., 2004). PCB's werden wereldwijd geproduceerd en gebruikt in tal van toepassingen (als vlamvertragers, in transformatoren,...) en behoren tot de POPs (persistent organic pollutants), door hun zeer stabiele chemische structuur en bijgevolg lange halfwaardetijd in het milieu en in levende wezens, zoals mensen. Hoewel de productie van PCB's sinds 1985 verboden werd door de EU en een richtlijn uitgevaardigd werd die moet leiden tot een geleidelijke stopzetting van gebruik met als einddatum 2010, zijn deze stoffen nog steeds in het milieu terug te vinden. Blootstelling aan PCB's verloopt vooral via inname van besmet voedsel, zoals melk, vis en vleesproducten. PCB's kunnen doorheen de placenta, waardoor het ongeboren kind hieraan wordt blootgesteld en zijn daarnaast terug te vinden in moedermelk. De literatuur suggereert dat ongeboren kinderen extra kwetsbaar zijn voor de neurotoxische effecten van PCB's en dat effecten hiervan op de ontwikkeling vooral terug te vinden zijn in de eerste levensjaren in vergelijking met effecten van blootstelling op latere leeftijd (Ribas-Fito, 2001).

Voorgaande studies hebben negatieve effecten aangetoond op IQ en/of op de cognitieve ontwikkeling. Bij nader onderzoek van de concentraties zoals die terug te vinden zijn in Westerse geïndustrialiseerde

¹ Voor meer informatie, surf naar www.milieu-en-gezondheid.be

landen, tonen Patandin et al. (1999) en Vreugdenhil et al. (2002) een negatieve relatie aan tussen PCB concentraties in het bloed van de moeder en cognitieve mogelijkheden op respectievelijk 42 maanden en 7,5 jaar. Prenatale blootstelling aan PCB's wordt daarnaast ook geassocieerd met aandachtsproblemen en psychomotorische traagheid (Chen et al. 1994, Lai et al. 2002). Aangezien PCB's en dioxineachtige stoffen een hormoonverstorende werking hebben, is het niet verwonderlijk dat er veranderingen in spelgedrag vast te stellen zijn in jongens en in meisjes, afhankelijk van de grootte van de prenatale blootstelling aan PCB's (Vreugdenhil et al., 2002).

Aanvullend aan de effecten van PCB's, kan zowel de prenatale als de postnatale blootstelling aan zware metalen, zoals lood en cadmium, geassocieerd zijn met een verminderd IQ en dit vooral bij kinderen en adolescenten en in mindere mate bij volwassenen (Viaene et al., 2000, Vermeir et al. 2005). Hoewel de effecten van zeer lage concentraties aan lood (lood in bloed <10 µg/dL) waarschijnlijk verwaarloosbaar zijn in volwassenen, is de drempelwaarde waaronder geen significante blootstellingseffecten worden teruggevonden in kinderen nog steeds onzeker. Typische effecten van blootstelling aan lood en mogelijk ook cadmium zijn verminderde intelligentiescores, concentratiestoornissen, verminderde visuomotorische functie, verminderd vermogen tot planning, verminderde organisatiemogelijkheden en gedragsveranderingen (Canfield et al, 2003; Chiodo et al, 2004, Viaene et al., 2000, Vermeir et al. 2005).

In de literatuur zijn er weinig gegevens over de effecten van prenatale blootstelling aan pesticiden (zoals DDE en HCB) op de ontwikkeling van jonge kinderen. Mogelijks kunnen effecten vastgesteld worden, aangezien ze structureel gezien vergelijkbaar zijn met PCB's (organochloorverbindingen).

Doelstelling

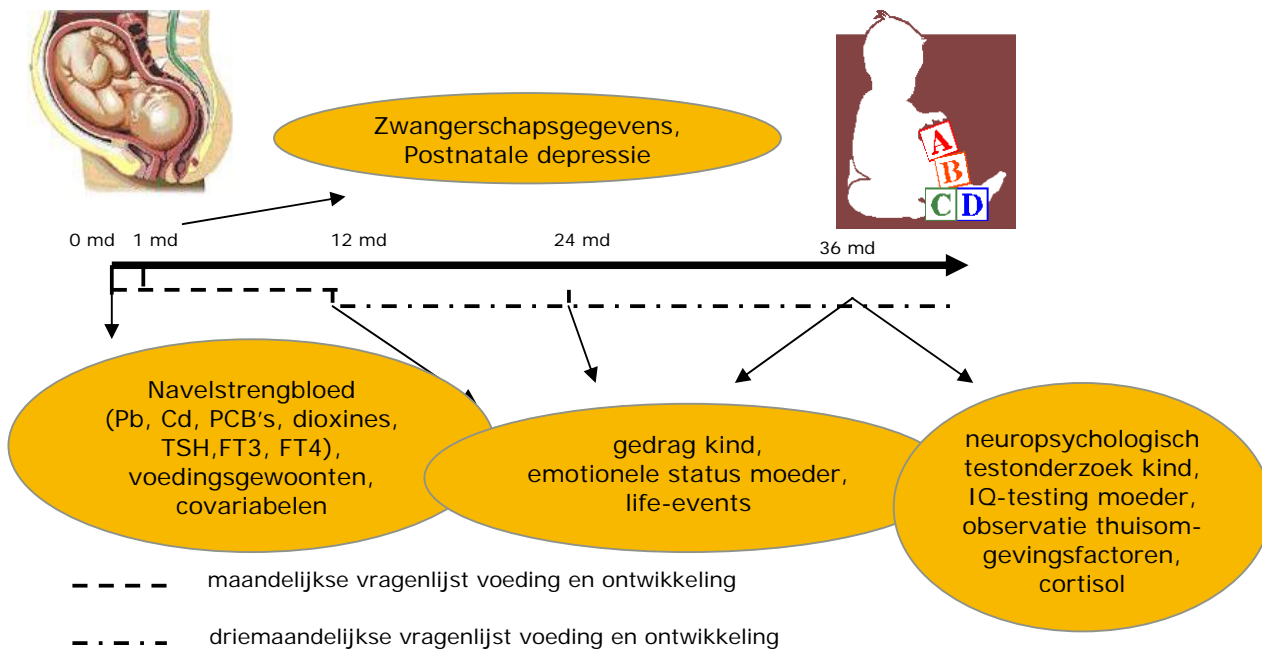
Het opzet van dit onderzoek was na te gaan of er een verband kon gelegd worden tussen de blootstelling aan pollutanten en een aantal cognitieve ontwikkelingsparameters zoals concentratiemogelijkheden, taalontwikkeling, visuomotorische mogelijkheden, sociaal-emotionele ontwikkeling, gedragsparameters, mentale ontwikkeling en algemene intelligentie, tot op de leeftijd van 36 maanden. De effecten op deze deelgebieden werden bekeken in het kader van prenatale blootstelling aan markers van PCB's en dioxineachtige stoffen, lood (Pb), cadmium (Cd) en gechloreerde pesticiden [DDE en hexachlorobenzene (HCB)] (navelstrengbloedconcentraties). Aanvullend zal bekeken worden of bepaalde subgroepen risicogroepen zijn (bijvoorbeeld jongens, lager premorbide IQ). Het meten van dit type van ontwikkelingsparameters die betrekking hebben op verschillende domeinen van de menselijke hersenfuncties is een omvangrijke en complexe taak. Daarom bestaat een bijkomende doelstelling erin om na te gaan of gedrag (vragenlijsten, spelgedrag observaties) een bruikbare bio-effect parameter is in opvolgstudies met populaties blootgesteld aan toxische stoffen.

Methode (p 5-13)

Deelnemers en testmateriaal

In vier gebieden in Vlaanderen werden in totaal een 200-tal moeder-kind paren geselecteerd, namelijk in een landelijk gebied (verspreid over Oost- en West-Vlaanderen en Vlaams-Brabant), een gebied rond verbrandingsovens (verspreid over Vlaanderen), een gebied met metaalcontaminatie (regio Olen) en de twee havengebieden en stedelijke agglomeraties (Antwerpen en Gent). De ouders vulden op regelmatige tijdstippen vragenlijsten in tot de kinderen 3 jaar oud waren. Op deze leeftijd voerden we het onderzoek van kind en moeder uit. In onderstaand schema worden de verschillende onderzoeksmomenten op een tijdslijn geplaatst.

Schematisch overzicht metingen en onderzoeksmomenten



Op het moment dat het kind 12, 24 en 36 maanden werd, vulden de moeder en de onthaalmoeder/crècheleidster of leerkracht vragenlijsten in die peilen naar mogelijke sociaal-emotionele en gedragsproblemen [Infant Behaviour Questionnaire (IBQ) (Rothbart, 1981) op 12 en 24 maanden, Child Behaviour Checklist (CBCL) & Caregiver-Teacher's Report Form (C-TRF) (Achenbach and Rescola, 2000) op 24 en 36 maanden].

Op het moment dat het kind de leeftijd van 36 maanden bereikte, werd een afspraak gemaakt om het neuropsychologische en gedragsmatige testonderzoek van moeder en kind uit te voeren. Alle psychologische testen en vragenlijsten zijn gevalideerde instrumenten die in Vlaanderen gebruikt worden in een klinische setting en die ook geschikt zijn voor het gebruik in een onderzoekscontext. De testen werden afgenomen en gescoord door speciaal daarvoor opgeleide testleiders met substantiële ervaring in het testen van kinderen en volwassenen.

Resultaten (p14-37: statistische analyse)

Van de 200 deelnemers, hebben in totaal 130 moeder-kind paren uiteindelijk deelgenomen tot aan het volledige laatste gedeelte van het onderzoek, op de leeftijd van 3 jaar.

De statistische analyses gebeurden op een groep tot 189 deelnemers. Van de overige 11 deelnemers was de kwaliteit van de stalen onvoldoende en konden bijgevolg geen analyses uitgevoerd worden. Data betreffende co-variabelen waren beschikbaar uit de algemene biomonitoringscampagne.

Database management en statistische analyses werden uitgevoerd met SPSS, versie 12.0.

Met ANCOVA variantie analyse werden de mogelijke significante effecten in test- en scoringsmethodes tussen de verschillende testleiders gecontroleerd.

Stepwise regression analyses werden uitgevoerd in de totale groep, gebruik makend van de som van de marker PCB's (PCB 138, 153 and 180) (sumPCB), Calux TEQ, Pb-navelstrengbloed, Cd-navelstrengbloed, DDE-navelstrengbloed and HCB-navelstrengbloed als biomarkers van blootstelling. Er werd gecorrigeerd voor volgende covariaten: Totaal IQ van de moeder (WAIS), geslacht, hoogste opleidingsniveau van beide ouders, pariteit, leeftijd van de moeder bij geboorte, roken tijdens zwangerschap, alcoholgebruik tijdens zwangerschap, neonatale asfyxie, medicatiegebruik tijdens zwangerschap, infecties of andere interfererende infecties tijdens de zwangerschap, seizoen van geboorte, borstvoeding, HOME score en STAI score als een marker van prenatale stress (Van den Bergh, 2005). Voor de gedragsparameters werd eveneens gecorrigeerd voor het IQ van het kind en voor de spelobservaties eveneens voor het geslacht van (mogelijke) broertjes of zusjes.

Uit de resultaten blijkt dat er inderdaad een verband bestaat tussen de aanwezigheid van bepaalde stoffen in het navelstrengbloed en de ontwikkeling van kinderen tot op de leeftijd van 3 jaar.

Indien we kijken naar de **invloed van zware metalen**, blijkt dat kinderen met hogere concentraties aan lood in het navelstrengbloed lager scoren op een nonverbale IQ-test dan kinderen met lagere concentraties aan lood in het bloed. De kinderen met hogere gehalten lood zijn tijdens hun ontwikkeling actiever en kunnen minder lang de aandacht richten. Er worden ook meer sociaal-emotionele problemen gerapporteerd, zoals teruggetrokken gedrag, en aandachtsproblemen. Meisjes met meer lood in hun navelstrengbloed grijpen sneller naar mannelijk speelgoed (brandweerauto, Legoblokken, auto's,...) en minder naar vrouwelijk speelgoed (barbiepoppen, kapperspop,...) dan meisjes met minder lood in hun navelstrengbloed.

PCB's en dioxineachtige stoffen hebben een ander effect op de ontwikkeling dan de zware metalen. PCB's hebben een negatieve invloed op het tijdstip waarop een kind voor het eerst begint te stappen.

Kinderen met hogere PCB-waarden behalen ook een lagere score op taalontwikkelingstesten. Het begrip van taal is minder goed ontwikkeld bij deze 3-jarige kinderen.

Ze uiten daarnaast ook minder snel emoties, gevoelens en geven minder snel problemen aan. Deze kinderen vertonen minder mannelijk en meer neutraal spelgedrag (boekje en puzzeltje in plaats van geweer, brandweerauto, speelgoedautootjes en Legoblokken), dit was het meest duidelijk bij meisjes. Jongens met stijgende prenatale blootstelling aan PCBs tonen minder afwisselend spelgedrag, ze lijken iets 'passiever' en scoren daarnaast minder goed op een nonverbale IQ-test. Dit gedrag wordt ook wel omschreven als 'pseudo-depressief' gedrag.

Indien gekeken wordt naar de invloed op de schildklierhormonen bij de pasgeboren baby, tonen de resultaten (volledige groep) een negatieve invloed van alle PCB congenen op de schildklierfunctie van de pasgeborenen (FT_3 en FT_4). De prenatale invloed op de schildklierfunctie is waarschijnlijk één van de mechanismen waardoor PCBs hun neurotoxische werking op de ontwikkeling van de neurologische, cognitieve en gedragsfunctie uitoefenen. Alhoewel hun werking als oestrogeenverstoorders ook een belangrijk werkingsmechanisme kan zijn. Verder humaan en dierproefonderzoek is zeker nodig om dit verder uit te klaren.

Prenatale blootstelling aan de **pesticiden** DDE en HCB is geassocieerd met verminderd taalbegrip (HCB). Deze kinderen beginnen later te stappen (milestones), wat duidt op een vertraagde motorische ontwikkeling (HCB). Deze kinderen tonen minder weerstandsgedrag ten opzichte van grenzen en regels, zijn gemakkelijker in de omgang (IBQ, HCB), tonen minder affectieve problemen, minder slaapproblemen, minder emotionele reactiviteit en minder agressief (acting-out) gedrag. Jongens vertonen minder mannelijk spelgedrag op de leeftijd van 36 maanden.

Er werd in deze opvolgstudie bekeken of bepaalde subpopulaties (jongens, laag premorbide IQ, geen borstvoeding, e.d.) risicogroepen zijn. Jongens en meisjes blijken op een verschillende manier gevoelig te zijn voor prenatale blootstelling aan PCBs en Pb als het gaat over de effecten op gender-specifiek gedrag, intelligentie en bepaalde gedragskenmerken.

De **interacties** tussen de verscheidene pollutanten werd eveneens bekeken. Er werd een interactie-effect weerhouden tussen de som PCB's, HCB en DDE op taalbegrip (RTOS) en een marker met betrekking tot motorische ontwikkeling (eerste stapjes, milestones).

Discussie (p 37-39)

Al deze elementen (ontwikkelingsvertraging, vragenlijsten en spelgedrag observaties) kunnen er globaal op wijzen dat kinderen, prenataal blootgesteld aan PCB-concentraties die in een groot deel van Vlaanderen voorkomen, rustiger, minder initiatiefvol, een minder goed ontwikkeld taalbegrip hebben, meer neutraal spelgedrag vertonen en passiever zijn dan hun lager blootgestelde leeftijdgenootjes. Hogere loodwaardes

geven dan eerder een onrustig kind met wat aandachtsproblemen, een vermindering van het nonverbale IQ en meer mannelijk spelgedrag bij meisjes.

De waarden waarbij lood deze effecten geeft (tussen 0,1 en 8,7 µg/dl) zijn lager dan wat men tot nu toe als een veilige dosis (> 10 µg/dl) beschouwde. Enkele effecten zijn verschillend bij jongens en meisjes. Mogelijks wordt dit veroorzaakt door een werking op de schildklierfunctie en de invloed van geslachtshormonen bij de baby.

Prenatale blootstelling aan de pesticiden DDE en HCB is geassocieerd met een vertraagde taalontwikkeling, het later zetten van de eerste stapjes en tekenen van een 'afgevlakt' affect. Deze kinderen tonen minder emoties, zijn meegaander en tonen eerder 'passief' gedrag. DDE-blootgestelde jongens vertonen minder mannelijk spelgedrag.

PCBs, DDE en HCB zijn organochloorverbindingen en hebben mogelijks gelijkaardige effecten, zoals geobserveerd werd in deze studie. Bij simultane blootstelling aan deze chemicaliën is er klaarblijkelijk sprake van een interactie-effect, waarbij er een surplus effect is bovenop de effecten van de individuele toxines.

Toekomstig onderzoek

Uit deze studie blijkt dat video-opnames van observaties van gendergedrag zeer korte (zeven minuten) en gemakkelijk te standaardiseren onderzoeksinstrumenten zijn. Samen met het non-verbaal IQ, blijken ze zeer gevoelige parameters te zijn voor de neurotoxische werking van vervuilende stoffen die hun toxische invloed uitoefenen via interferentie met essentiële celfuncties en/of hormonale invloeden. Ook voor oudere kinderen en adolescenten zijn er gelijkaardige gevalideerde instrumenten beschikbaar. Daarom kunnen ze gemakkelijk worden gebruikt als screeningstools bij jonge kinderen, zeker als er zich nieuwe omgevingspolluenten met een mogelijke neurotoxische werking aandienen (bv. perfluoroderivaten, gepolybromeerde substanties, ftalaten, cobalt, mangaanverbindingen,...).

Een mogelijke volgende stap is om deze kinderen op de leeftijd van 8 jaar opnieuw te onderzoeken. Er kan dan bekeken worden of ook op deze leeftijd nog effecten terug te vinden zijn van schadelijke stoffen in het navelstrengbloed op de verstandelijke en gedragsmatige ontwikkeling.

Daarnaast is er momenteel in Vlaanderen weer een nieuwe studie in het kader van het tweede generatie Steunpunt Milieu en Gezondheid opgestart² met pasgeborenen, waarbij in de loop van de komende jaren gelijkaardige effecten bestudeerd zullen worden.

² kijk voor meer informatie op www.milieu-en-gezondheid.be