

Eine Strategie zum Vergleich der Beiträge von Umweltchemikalien und anderen Risikofaktoren zur Neuroentwicklung von Kindern

Abstrakt

Hintergrund: Die Auswirkungen von Umweltchemikalien auf die Neuroentwicklung von Kindern werden manchmal als unbedeutend angesehen, da das Ausmaß der Beeinträchtigungen als klinisch unbedeutend angesehen wird. Ein solches Urteil spiegelt die fehlende Unterscheidung zwischen Einzel- und Bevölkerungsrisiko wider. Die Auswirkungen eines Risikofaktors auf die Bevölkerung hängen sowohl von seiner Wirkungsgröße als auch von seiner Verteilung (oder Inzidenz/Prävalenz) ab.

Ziel: Ziel war es, eine Strategie zur Berücksichtigung der Verteilung (oder Inzidenz/Prävalenz) eines Risikofaktors sowie seiner Wirkungsgröße zu entwickeln, um seine Auswirkungen auf die Neuroentwicklung von Kindern abzuschätzen.

Methoden: Die Gesamtzahl der Full-Scale IQ-Punkte, die bei US-Kindern im Alter von 0-5 Jahren verloren gingen, wurde für Chemikalien (Methylquecksilber, Organophosphat-Pestizide, Blei) und eine Vielzahl von Krankheiten und Ereignissen (z.B. Frühgeburt, traumatische Hirnverletzung, Hirntumore, angeborene Herzerkrankungen) geschätzt.

Diskussion: Obwohl die für die Analyse erforderlichen Daten nur für drei Umweltchemikalien (Methylquecksilber, Organophosphat-Pestizide, Blei) verfügbar waren, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass ihre Beiträge zur neurodevelopmentalen Morbidität beträchtlich sind und die vieler nicht-chemischer Risikofaktoren übertreffen.

Fazit: Eine Methode zum Vergleich der relativen Beiträge verschiedener Risikofaktoren bietet eine rationale Grundlage für die Festlegung von Prioritäten zur Verringerung der neurodevelopmentalen Morbidität bei Kindern.

Stichworte: Chemikalien, Kinder, Epidemiologie, Neuroentwicklung

Bewertungen der Bedeutung eines Zusammenhangs zwischen einer chemischen Umweltbelastung und der kindlichen Neuroentwicklung konzentrieren sich oft nur auf die Größe der Effektgröße und den damit verbundenen *p-Wert* (d.h. ob er $< 0,05$ ist). Die Effektgröße wird in verschiedenen Formen ausgedrückt, als die Differenz zwischen den Mittelwerten der exponierten und exponierten Gruppen, die Änderung des Scores pro Einheitsänderung in einem Expositions-Biomarker oder die Änderung des Risikos (relatives Risiko, Odds Ratio), das mit einem bestimmten Wert des Biomarkers verbunden ist. Als Gründe für die Ablehnung einer Effektgröße werden unter anderem genannt, dass sie klinisch

unbedeutend ist (z.B. [Kaufman 2001](#)). Diese Perspektive stellt die Wirkungsabschätzung jedoch nicht in einen Kontext der öffentlichen Gesundheit. Die Schätzung der auf einen Faktor zurückzuführenden Bevölkerungsbelastung erfordert eine Metrik, die nicht nur die Größenordnung des mit dem Faktor verbundenen Risikos, sondern auch die Häufigkeit des Auftretens des Faktors in der Bevölkerung widerspiegelt ([Steenland and Armstrong 2006](#)), ein Konzept, das im umweltbezogenen Bruchmodell verankert ist ([Institute of Medicine 1981](#)). Obwohl ein Faktor, der mit einer großen Auswirkung verbunden ist, eine erhebliche Belastung für einen Patienten darstellen würde, könnte er nicht wesentlich zur Bevölkerungsbelastung beitragen, wenn er selten auftritt. Umgekehrt könnte ein Faktor, der mit einer bescheidenen, aber häufig auftretenden Auswirkung verbunden ist, erheblich zur Bevölkerungsbelastung beitragen.

Ziel dieser Überprüfung war es, einen bevölkerungsorientierten Ansatz zur Schätzung der Risikofaktorbelastung als Alternative zum üblichen krankheitsorientierten Ansatz zu beschreiben. Dieser Ansatz wurde dann verwendet, um die Bevölkerungsbelastungen zu vergleichen, die mit den größten medizinischen, sozialen und chemischen Risiken für die Entwicklung des Kindes verbunden sind.

Methoden

Für die Anwendung des Ansatzes waren mehrere Optionen erforderlich.

Risikofaktoren. Es wurde versucht, die Beiträge zur kindlichen Neuroentwicklung einer Vielzahl von Erkrankungen, einschließlich neuroentwicklungsbedingter Störungen, postnataler Ereignisse, sozioökonomischer und psychosozialer Risiken, zu schätzen. Ziel war es jedoch nicht, eine vollständige Abrechnung aller Beteiligten zu gewährleisten, und die Auswahl der Risikofaktoren basierte nicht auf einer systematischen Überprüfung, sondern auf der Verfügbarkeit von Daten.

Endpunkt für den Vergleich. In den meisten Studien wird eine Reihe von neurodevelopmentalen Tests durchgeführt, die viele Bereiche bewerten. Der Full-Scale IQ (FSIQ) Score ist jedoch der Endpunkt, der in allen Studien am konsequentesten berichtet wird und bietet die beste Möglichkeit, eine vergleichende Analyse durchzuführen. Unter den Instrumenten zur Beurteilung der Neuroentwicklung bei Kindern sind die FSIQ-Tests in der Regel die stärksten psychometrischen Tests, und eine umfangreiche Forschungsarbeit zeigt Zusammenhänge zwischen dem FSIQ und vielen wichtigen Spätfolgen auf ([Neisser et al. 1996](#)).

Nachweis, welche Effektgrößen zugrunde liegen. Angesichts der typischen Heterogenität der aus einzelnen epidemiologischen Studien abgeleiteten Effektgrößen wäre es eine Einladung zur Kontroverse, wenn man die Berechnung auf der Grundlage der Effektgröße einer einzelnen Studie, insbesondere einer der ersten berichteten ([Ioannidis 2005](#)), durchführen würde. Eine Effektschätzung, die aus einer Meta-Analyse oder einer gepoolten Analyse abgeleitet wird, die von Fachexperten durchgeführt wird, die ein transparentes Protokoll für die Einbeziehung und Gewichtung von Studien anwenden, spiegelt das Gewicht der verfügbaren Beweise für einen Risikofaktor wider. Daher wurde der Vorzug gegeben, Schätzungen durchzuführen, die auf einer Meta-Analyse oder einer gepoolten Analyse basieren, die Beweise für eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einem Risikofaktor und dem FSIQ liefern. In einigen Fällen, wenn eine solche Analyse nicht verfügbar war, wurde eine einzige Studie verwendet, vorzugsweise eine, die bevölkerungsbezogen und mit einem großen Stichprobenumfang war. Dies geschah jedoch in

dem Bewusstsein, dass sich die Effektgröße wahrscheinlich in ungewissem Maße unterscheiden würde, wenn sie auf einer Analyse basiert, die die Ergebnisse mehrerer Studien integriert.

Bevölkerung, auf die die Ergebnisse verallgemeinert werden sollen. Es wurde von einer Bevölkerung von 25,5 Millionen 0- bis 5-jährigen Kindern in den Vereinigten Staaten ausgegangen ([Federal Interagency Forum on Child and Family Statistics 2011](#)).

Methode zur Schätzung des FSIQ-Verlustes. Für einen kategorischen Risikofaktor (d.h. einen, den ein Kind entweder hat oder nicht hat), wurde die veröffentlichte Prävalenz des Faktors bei 0- bis 5-jährigen Kindern mit der Differenz zwischen den FSIQ-Werten von Kindern mit und ohne Risikofaktor (d.h. der Effektgröße) multipliziert, um den damit verbundenen gesamten FSIQ-Verlust zu schätzen. Wenn nur eine Schätzung der jährlichen Inzidenz vorlag (z.B. die Anzahl der Ereignisse pro Jahr bei Kindern im Alter von 0-5 Jahren), wurde die Inzidenz mit der fünffachen Zahl (die Anzahl der jährlichen Intervalle in einer Bevölkerung von 0- bis 5-Jährigen) multipliziert, um die Gesamtzahl der Kinder in der Kohorte zu schätzen, von denen erwartet werden kann, dass sie den Risikofaktor erlebt haben. Wenn die Prävalenz/Inzidenz unter den 0- bis 5-Jährigen nicht verfügbar war, wurde sie anhand der Prävalenz/Inzidenz für den nächstgelegenen Altersbereich geschätzt, für den sie verfügbar war.

Für Risikofaktoren, die durch eine kontinuierliche Verteilung dargestellt werden, wurden die Zahlen von 0- bis 5-jährigen Kindern (oder die dieser am nächsten liegende Altersgruppe) mit Werten in bestimmten Intervallen der Verteilung berechnet (z.B. 25. bis 50. Perzentil; 90. bis 95. Perzentil). Basierend auf der Dosis-Wirkungs-Beziehung für den Risikofaktor wurden Steigungen für den FSIQ-Verlust pro Einheitssteigerung des Faktors berechnet, entweder über die gesamte Verteilung oder, im Falle einer nichtlinearen Beziehung, über bestimmte Intervalle der Expositionsverteilung. Innerhalb jedes Intervalls wurde die Steigung zunächst mit dem Mittelwert des Risikofaktors (oder der Entfernung zwischen dem Mittelwert und dem Wert, unterhalb dessen keine Verbindung zwischen dem Risikofaktor und dem FSIQ festgestellt wurde) und dann mit der geschätzten Anzahl von Kindern im Intervall multipliziert. Die FSIQ-Verluste von Kindern innerhalb von Intervallen wurden dann summiert, um die Gesamtzahl der verlorenen FSIQ-Punkte abzuleiten. (Siehe [Tabelle 1](#) für ein Beispiel.)

Tabelle 1

Geschätzte Anzahl von FSIQ-Punkten, die durch die Lead-Exposition von Kindern in verschiedenen Intervallen der Blutleitungsverteilung verloren gehen.

Bereich der BLL-Verteilung (µg/dL)	Mittelpunkt BLL (µg/dL)	FSIQ-Lossa	Anzahl der Kinder	Anzahl der verlorenen FSIQ-Punkte
0 bis 50stes Perzentil (0-1,43)		0.72	0.37	12,750,000 4,717,500
50. bis 75. Perzentil (1.43-2.10)		1.77	0.90	6,375,000 5,737,500

Bereich der BLL-Verteilung (µg/dL)	Mittelpunkt BLL (µg/dL)	FSIQ-Lossa	Anzahl der Kinder	Anzahl der verlorenen FSIQ-Punkte	
75. bis 90. Perzentil (2,10-2,98)		2.54	1.30	3,825,000	4,972,500
90. bis 95. Perzentil (2,98-3,80)		3.39	1.73	1,275,000	2,205,750
95. bis 98. Perzentil (3,80-7,50)		5.65	2.88	765,000	2,203,200
> 98. Perzentil (>7,50)		15	6.10	510,000	3,111,000

Abkürzung: BLL, Blutführungs-niveau. **a**Die FSIQ-Verluste im Zusammenhang mit den Blutführungsintervallen < 98. Perzentil wurden berechnet, indem die Mittelpunkts-BLL in einem Intervall mit -0,51 IQ-Punkten/µg/dL multipliziert wurde, die für BLL geschätzte Steigung < 10 µg/dL in der Poolanalyse (Lanphear et al. 2005). Der Mittelwert BLL von Kindern mit einem BLL > 98. Perzentil wurde mit 15 und der FSIQ-Verlust mit 6,10 Punkten angenommen (5,1 Punkte verloren bis zu einem BLL von 10 µg/dL und einem zusätzlichen Punkt, der die Hälfte des in den gepoolten Analysen geschätzten FSIQ-Verlustes ist, der mit einem Anstieg des BLL von 10 auf 20 µg/dL verbunden ist).

Die Genauigkeit der hier dargestellten Berechnungen sollte nicht überinterpretiert werden. Sie sollen nur grobe Schätzungen der mit verschiedenen Risikofaktoren verbundenen FSIQ-Verluste zum Zwecke des Vergleichs liefern.

Ergebnisse

Medizinische Erkrankungen. Angeborene Herzerkrankung. [Karsdorp et al. \(2007\)](#) führten eine Meta-Analyse durch, in der Schätzungen für die FSIQ-Defizite im Zusammenhang mit verschiedenen Formen der angeborenen Herzerkrankung, dem häufigsten strukturellen Geburtsfehler, abgeleitet wurden. Die Werte von Kindern mit einem ventrikulären oder atrialen Septumdefekt waren nicht beeinträchtigt, aber die Werte von Kindern mit komplexeren Läsionen - wie Fallot-Tetralogie (TOF), d-Transposition der großen Arterien (d-TGA) und hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) - waren mit mittleren Defiziten von 2,55, 2,10 bzw. 12,3 Punkten. Die Inzidenz von TOF beträgt 4 von 10.000 ([Kind 2004](#)), oder 10.200 Fälle bei Kindern im Alter von 0-5 Jahren in den Vereinigten Staaten. Die Inzidenz von d-TGA beträgt 3 zu 10.000 ([Martins und Castela 2008](#)), oder 7.650 Fälle, und die Inzidenz von HLHS ist 2 zu 10.000 ([Barron et al. 2009](#)), oder 5.100 Fälle. Daher ist die geschätzte Anzahl der verlorenen FSIQ-Punkte 26.010 (TOF), 16.065 (d-TGA) und 62.730 (HLHS), insgesamt 104.805 Punkte.

Frühgeburt. Etwa 12,3% der US-Kinder werden vorzeitig geboren (Schwangerschaftsalter < 37 Wochen) ([Hamilton et al. 2010](#)). In einer Meta-Analyse von 15 Studien (1.556 Fälle; 1.720

Kontrollen) berechneten [Bhutta et al. \(2002\)](#) ein durchschnittliches FSIQ-Defizit unter den Fällen von 10,85 Punkten, was einen Gesamtverlust von 34.031.025 FSIQ-Punkten ergab. Die Schwere der Frühgeburt beeinflusst wahrscheinlich das Ausmaß des Defizits, aber separate Schätzungen für bestimmte Intervalle des Schwangerschaftsalters waren nicht verfügbar. Die Schätzung von 10,85 Punkten basiert auf Studien, die zwischen 1988 und 2001 veröffentlicht wurden, und es ist möglich, dass das Defizit bei den zeitgenössischen Stichproben von frühgeborenen Kindern durch Verbesserungen in der neonatalen Intensivmedizin verringert wurde. In einigen Kohorten, die nach 2000 geboren wurden, ist der FSIQ im Alter von 5 Jahren ungefähr der erwartete Mittelwert von 100, selbst bei Säuglingen, die in 28 Schwangerschaftswochen geboren wurden und ein Geburtsgewicht von etwa 1.000 g aufweisen ([Lind et al. 2011](#)).

Typ-1-Diabetes. Die Prävalenz von Typ-1-Diabetes bei US-Kindern liegt bei etwa 1 zu 500 (~ 51.000 Kinder). In einer Meta-Analyse von 19 Studien (1.393 Fälle; 751 Kontrollen) schätzten [Gaudieri et al. \(2008\)](#) standardisierte Effektgrößen von -0,35 und -0,28 für zwei Konstrukte, kristallisierte Intelligenz (d.h. die Fähigkeit, Fähigkeiten, Wissen und Erfahrung anzuwenden) und Fluidintelligenz (d.h. die Fähigkeit, logisch zu denken, um neue Probleme zu lösen) jeweils bei Kindern mit Frühkrankheit (Diagnose im Alter von < 7 Jahren) im Vergleich zu Kontrollen. Der Mittelwert dieser beiden Werte als Proxy für FSIQ beträgt -0,315, was 4,73 Punkten entspricht. Bei Kindern mit spät einsetzender Erkrankung waren die Effektgrößen für kristallisierte und flüssige Intelligenz -0,20 bzw. -0,14 oder eine mittlere Effektgröße von -0,17, was 2,55 Punkten entspricht. Wird davon ausgegangen, dass die Hälfte der Fälle früh und die andere Hälfte spät einsetzt, wird der gesamte FSIQ-Verlust auf 185.640 Punkte geschätzt.

Akute lymphozytäre Leukämie. Die häufigste Malignität bei Kindern, die akute lymphatische Leukämie, tritt mit einer jährlichen Inzidenz von 10 zu 100.000 auf, vor allem bei 2- bis 5-Jährigen, was zu insgesamt 12.750 Fällen bei Kindern unter 5 Jahren in den USA führt. In einer Meta-Analyse mit 28 Studien an Kindern, die mit Schädelstrahlung, intrathekaler Chemotherapie oder beidem behandelt wurden, betrug die durchschnittliche gewichtete standardisierte Effektgröße für FSIQ -0,71, was 10,65 Punkten entspricht ([Campbell et al. 2007](#)). Daher beträgt der geschätzte FSIQ-Verlust 135.788 Punkte.

Hirntumore. Hirntumore sind die häufigste solide Tumordiagnose bei Kindern und die zweithäufigste Ursache für den Tod durch Krankheit. Die jährliche Inzidenz beträgt 2,35 bei 100.000 Kindern ([Mulhern und Butler 2004](#)), was 599 Fällen pro Jahr unter US-Kindern entspricht. In einer Meta-Analyse von 32 Studien mit 1.096 Kindern berichteten [Robinson et al. \(2010\)](#) über eine gewichtete standardisierte Effektgröße von -0,83 für FSIQ, was einem Verlust von 12,45 Punkten entspricht. Somit beträgt der gesamte FSIQ-Verlust 37.288 Punkte. Es wurde eine signifikante Heterogenität der Effektgrößen in allen Studien festgestellt, die höchstwahrscheinlich Kohortenunterschiede im Tumorsubtyp (z.B. Medulloblastom vs. Astrozytom) oder Unterschiede in den Behandlungsprotokollen widerspiegelt. Aufgrund von Datenbeschränkungen konnten jedoch keine tumorspezifischen Schätzungen vorgenommen werden.

Duchenne-Muskeldystrophie. Die Duchenne-Muskeldystrophie ist die häufigste Form der Muskeldystrophie, die bei 2,9 bei 10.000 männlichen Geburten (also etwa 1,5 bei 10.000 Gesamtgeburten [[Zentren for Disease Control and Prevention \(CDC\) 2009a](#)]) auftritt. Dies entspricht 3.825 Fällen bei US-Kindern im Alter von 0-5 Jahren. In einer Meta-Analyse von 32 Studien mit 1.231 Patienten schätzten [Cotton et al. \(2005\)](#) einen durchschnittlichen FSIQ

von 82, was einem Defizit von 18 Punkten entspricht. Daher wird der gesamte FSIQ-Verlust auf 68.850 Punkte geschätzt.

Neuroentwicklungsstörungen. Autismus-Spektrum-Störungen. Die Prävalenz von Autismus-Spektrumstörungen (ASDs) in den Vereinigten Staaten liegt bei etwa 1 zu 110 ([CDC 2009b](#)), oder 231.818 Kindern im Alter von 0 bis 5 Jahren. Obwohl eine Meta-Analyse der FSIQ-Werte von Kindern mit ASDs nicht gefunden werden konnte, führten [Charman et al. \(2011\)](#) in Großbritannien eine bevölkerungsbezogene Studie durch, bei der jedes Kind in einer Bevölkerung von 56.946 Personen identifiziert wurde, die entweder eine lokale Diagnose eines ASD oder eine "Erklärung des Bildungsbedarfs" hatten. Der FSIQ wurde bei den 156 identifizierten Kindern gemessen. Die Prozentsätze der Kinder in den Schweregraden waren wie folgt: 7,4% schwer/tiefgründig (FSIQ < 35, oder ein Verlust von 65 Punkten); 8,4% moderat (FSIQ 35-49, oder ein durchschnittlicher Verlust von 58 Punkten); 39,4% leicht (FSIQ 50-69, oder ein durchschnittlicher Verlust von 41 Punkten); und 16,6% unter dem Durchschnitt (FSIQ 70-84, oder ein durchschnittlicher Verlust von 23 Punkten). Weitere 25,4% lagen im Durchschnitt (85-114). Die Hälfte dieser Kinder (12,7%) wurde mit FSIQ-Werten zwischen 85 und 99 angenommen, bei einem durchschnittlichen Verlust von 8 Punkten. Werden diese Zahlen auf US-Kinder angewendet, beträgt der geschätzte Gesamtverlust des FSIQ 7.109.899 Punkte.

Bipolare Störung. Basierend auf der Anzahl der Arztbesuche, die pädiatrische bipolare Störungen als Ursache identifizieren (aus dem National Ambulatory Medical Care Survey des National Center for Health Statistics, 1999-2003), schätzen [Moreno et al. \(2007\)](#) die Prävalenz auf 6,67%. Die gewichtete standardisierte Effektgröße für FSIQ basierend auf 10 Studien, die in einer Meta-Analyse enthalten sind, beträgt -0,32, was einem Verlust von 4,8 Punkten entspricht ([Joseph et al. 2008](#)), was einen geschätzten Gesamtverlust von 8.164.080 Punkten ergibt.

Aufmerksamkeitsdefizit Hyperaktivitätsstörung. Basierend auf dem Elternbericht (aus der National Survey of Children's Health, United States, 2007) haben 7,2% der Kinder im Alter von 4-17 Jahren eine aktuelle Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ([CDC 2010a](#)). In einer Meta-Analyse, die 137 Vergleiche des FSIQ bei Kindern mit ADHS und Kontrollen umfasste ([Frazier et al. 2004](#)), betrug die gewichtete standardisierte Effektgröße -0,61 oder 9,15 Punkte, was einen geschätzten Gesamtverlust von 16.799.400 Punkten ergab.

Postnatale Ereignisse. Traumatische Hirnverletzung. Die Zahl der Fälle von traumatischen Hirnverletzungen (TBI) wird auf 475.000 jährlich bei Kindern im Alter von 0-14 Jahren geschätzt, mit der höchsten Inzidenz bei Kindern im Alter von 0-4 Jahren ([Langlois et al. 2005](#)). Eine Annahme, dass 40% der TBI-Ereignisse bei Kindern im Alter von 0-5 Jahren auftreten, führt zu einer Schätzung von ~ 950.000 Fällen in den Vereinigten Staaten. In einer Meta-Analyse stellten [Babikian und Asarnow \(2009\)](#) Schätzungen der mittleren FSIQ-Defizite im Zusammenhang mit TBI unterschiedlicher Schwere zur Verfügung, definiert durch die Glasgow Coma Scale (leicht: 13-15; mittel: 9-12; schwer: 3-8). Da eine Erholung stattfindet, meist in den 24 Monaten nach der Verletzung, wurden die geschätzten FSIQ-Defizite, die 24 Monate nach der Verletzung vorliegen, verwendet. Die mittleren Defizite, die mit leichtem, mittlerem und schwerem TBI verbunden sind, lagen bei 4,47, 8,99 bzw. 16,59 Punkten. [Narayan et al. \(2002\)](#) berichteten, dass 80% der TBIs mild, 10% moderat und 10% schwer sind. Daher ist der FSIQ-Verlust im Zusammenhang mit leichtem TBI 3.397.200 Punkte; moderater TBI, 854.050 Punkte; und schwerer TBI, 1.576.050 Punkte. Der geschätzte Gesamtschaden beträgt somit 5.827.300 Punkte.

Sozioökonomische, ernährungsbedingte und psychosoziale Risiken. Nicht-organisches Versagen, zu gedeihen. Einige Kinder wachsen nicht in der erwarteten Geschwindigkeit, weil Kindesmissbrauch, Vernachlässigung, elterliche psychische Störungen und dergleichen vorliegen. Verschiedene Kriterien werden verwendet, um Fälle zu identifizieren, darunter Gewicht unter dem 5. oder 3. Perzentil, eine Abnahme von zwei wichtigen Perzentillinien auf einem Wachstumschart und < 80% erwartetes Gewicht. In einer Meta-Analyse von Studien, in denen Fälle aus der Primärversorgung identifiziert wurden, berichteten [Corbett und Drewett \(2004\)](#) über eine Differenz von 4,2 Punkten in den FSIQ-Scores von Fällen ($n = 502$) und Kontrollen ($n = 523$). Die verschiedenen verwendeten Definitionen implizieren unterschiedliche Prävalenzen, aber wenn bis zu 5% der Kinder als Fälle angenommen werden, beträgt der geschätzte Gesamtverlust 5.355.000 Punkte.

Eisenmangel. In der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000 betrug die Prävalenz von Eisenmangel, definiert als ein abnormaler Wert bei zwei oder mehr Indikatoren (Serumferritin, übertragende Sättigung, freies Erythrozytenprotoporphyrin), 7% bei 1- bis 2-Jährigen und 5% bei 3- bis 5-Jährigen ([CDC 2002](#)). In einer Meta-Analyse von vier Supplementierungsstudien ([Sachdev et al. 2005](#)) betrug die gewichtete standardisierte Effektgröße 0,41, was einem Anstieg von 6,15 Punkten in den FSIQ-Werten von eisenarmen Kindern entspricht, die eine Supplementierung erhielten. Interpretiert man diesen Wert als Schätzung des Verlusts bei Kindern, die keine Supplementierung erhalten, und geht man von einer Prävalenz von 6% aus, so beträgt der geschätzte FSIQ-Verlust bei US-Kindern durch Eisenmangel 9.409.500 Punkte.

Chemische Belastung durch Umwelteinflüsse. Methylquecksilber. [McDowell et al. \(2004\)](#) berichteten anhand von NHANES 1999-2000 Daten über die Verteilung des Haarquecksilberspiegels bei U.S. Frauen im gebärfähigen Alter (16-49 Jahre). Die Werte für die 10., 25., 50., 75., 90. und 95. Perzentile waren 0,04, 0,09, 0,19, 0,42, 1,11 und 1,73 $\mu\text{g/g}$. [Axelrad et al. \(2007\)](#) führten eine Dosis-Wirkungs-Analyse durch, die die Ergebnisse von drei großen epidemiologischen Studien (Neuseeland, Färöer-Inseln, Seychellen) integrierte und einen Regressionskoeffizienten von -0,18 FSIQ-Punkten pro Mikrogramm pro Gramm Anstieg der mütterlichen Haare während der Schwangerschaft identifizierte. Dieser Koeffizient wurde auf der Grundlage des Quecksilbergehalts mütterlicher Haare abgeleitet, der deutlich höher war als der von US-Frauen (auf den Seychellen und Färöern lagen die Kohorten bei 6,8 $\mu\text{g/g}$ bzw. 4,3 $\mu\text{g/g}$). Um den FSIQ-Verlust abzuschätzen, wurde angenommen, dass der Koeffizient für Haarquecksilberwerte > 1,11 $\mu\text{g/g}$ (90. Perzentil) gilt, ungefähr der Wert, auf dem die Methylquecksilber-Referenzdosis basiert ([Rice et al. 2003](#)). Eine Konzentration von 1,73 $\mu\text{g/g}$ (95. Perzentil) wurde als Mittelpunkt des Haarquecksilberspiegels der 10% der US-Frauen mit einem Gehalt > 1,11 $\mu\text{g/g}$ angenommen. Der geschätzte Gesamtverlust des FSIQ beträgt somit 284.580 Punkte.

Einige Studien haben negative neurodevelopmentale Ergebnisse auf mütterlicher Haarebene berichtet, die niedriger sind als die in den Analysen von Axelrad et al. (z.B. [Oken et al. 2008](#)). Wenn man davon ausgeht, dass die Steigung von -0,18 FSIQ-Punkten pro Mikrogramm pro Gramm über den gesamten Bereich des mütterlichen Haarquecksilbers bei US-Frauen hält, würde der Gesamtverlust 1.875.017 Punkte betragen.

Neuere Studien sowie Reanalysen älterer Studien deuten darauf hin, dass die Neurotoxizität von Methylquecksilber unterschätzt wird, wenn man nicht berücksichtigt, dass der Fischkonsum auch eine Exposition gegenüber nützlichen Nährstoffen bietet ([Budtz-Jorgensen et al. 2007](#); [Lynch et al. 2011](#); [Oken et al. 2008](#)). Da dies in den Analysen von [Axelrad et al.](#)

(2007) nicht der Fall war, könnte der Koeffizient die wahre Steigung unterschätzen und somit zu einer Unterschätzung des gesamten FSIQ-Verlustes führen.

Obwohl die NHANES-Daten national repräsentativ sind, wurde die Sorge geäußert, dass die relativ geringe Stichprobengröße ($n = 1.726$) zu einer unzureichenden Stichprobenziehung von besonders gefährdeten Untergruppen führte, wie z.B. den Familien der Subsistenz- und Sportfischer (Knobeloch et al. 2007) und bestimmten ethnischen Gruppen, in denen Fisch ein besonders wichtiger Bestandteil der Ernährung ist (Hightower et al. 2006) und unter denen das Bewusstsein für Fischberater gering ist (Knobeloch et al. 2005). Wenn die Verbraucher einer fischreichen Ernährung in NHANES tatsächlich unterrepräsentiert sind, wäre der FSIQ-Verlust, der auf der Grundlage der Verteilung der Haarquecksilberwerte in dieser Umfrage berechnet wird, eine Unterschätzung. Bei der Exposition von Frauen im gebärfähigen Alter ist es auch wichtig zu prüfen, ob die Körperbelastung einer Chemikalie mit dem Alter zunimmt (z.B. polychlorierte Biphenyle und in geringerem Maße Methylquecksilber). Wenn die Belastung positiv mit dem Alter verbunden ist, wird das Risiko überschätzt, wenn die altersspezifischen Geburtenraten nicht berücksichtigt werden (Axelrad and Cohen 2011).

Organophosphat-Pestizide. In NHANES 1999-2004 waren die 5., 10., 25., 50., 75., 90. und 95. Perzentile der Verteilung der DAP-Metaboliten (Total Urinary Dialkyl Phosphate) bei schwangeren Frauen 7,3, 9,3, 27,0, 65,0, 151,7, 237,2 und 483,5 nmol/L (CDC 2011b). Eine Meta-Analyse, die die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den gesamten DAP-Metaboliten und dem FSIQ für Kinder liefert, ist nicht verfügbar, aber Bouchard et al. (2011) und Engel et al. (2011) berichteten beide über den Zusammenhang zwischen den gesamten DAP-Metaboliten der Harnwege bei schwangeren Frauen und dem FSIQ für Kinder. In der von Engel et al. (2007) untersuchten Kohorte betrug die mittlere Gesamtkonzentration des DAP-Metaboliten im Urin 82 nmol/L (Interquartilbereich von 35-195). In der von Bouchard et al. (2011) untersuchten Kohorte lag der Bereich bei etwa 50-500 nmol/L. Die in diesen Studien beobachteten Bereiche sind daher angemessene Annäherungen an die obere Hälfte der Verteilung der urinalen DAP-Konzentrationen von US-Schwangeren. Bouchard et al. (2011) berichteten, dass ein 10-facher Anstieg des Gesamtharnstoff-DAP mit einem Verlust von 5,6 FSIQ-Punkten verbunden war [95% Konfidenzintervall (CI): -9,0, -2,2; $n = 297$], während Engel et al. (2011) berichteten, dass ein 10-facher Anstieg mit einem Verlust von 1,39 Punkten verbunden war (95% CI: -4,5, 1,77; $n = 140$). Die Gewichtung der Effektschätzungen nach Stichprobengröße ergibt einen erwarteten Verlust von 4,25 FSIQ-Punkten für einen 10-fachen Anstieg des Urin-DAP über diesen Bereich oder eine Steigung von -0,01 Punkt/nmol/L. Die Studien liefern keine Informationen über die Dosis-Wirkungs-Beziehung < 50 nmol/L, so dass diese Steigung nur bei 50% der US-Kinder mit DAP-Werten $> 65,0$ nmol/L (dem Median) angewendet wurde. Die Studien liefern auch keine Informationen über die Beziehung > 500 nmol/L, so dass der FSIQ-Verlust für die 5% der US-Kinder mit einem Niveau $> 483,5$ nmol/L mit 4,25 Punkten angenommen wurde. Die Kombination der Steigung und der Verteilung der gesamten DAP-Werte der Harnwege ergibt einen geschätzten Gesamtverlust von 16.899.488 Punkten. Wenn Niveaus < 50 . Perzentil mit FSIQ-Verlust verbunden sind, wäre die Summe größer.

Blei. In NHANES 2005-2006 waren die 50., 75., 90., 95. und 98. Perzentile der Blutleitverteilung für US-Kinder im Alter von 1-5 Jahren 1,43, 2,10, 2,98 und 3,80 $\mu\text{g/dL}$ (CDC 2011a). Das 98. Perzentil wurde nicht berichtet, aber in NHANES 2003-2004 betrug es 10,0 $\mu\text{g/dL}$ (CDC 2009c). Basierend auf den prozentualen Rückgängen, die zwischen NHANES 2003-2004 und 2005-2006 im 90. und 95. Perzentil (23,6% bzw. 25,5%) beobachtet wurden, schätzte ich, dass das 98. Perzentil in NHANES 2005-2006 7,5 $\mu\text{g/dL}$ betrug. Schätzungen der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Blutführungsspiegel und

dem FSIQ bei Kindern wurden aus der gepoolten Analyse von [Lanphear et al. \(2005\)](#) entnommen. Diese Analyse, an der > 1.300 Kinder teilnahmen, die an sieben internationalen prospektiven Studien teilnahmen, identifizierte eine supralineare Beziehung im Bereich von 2,4-30 µg/dL. Die besten Passungen in engeren Bereichen waren jedoch linear. Eine Erhöhung des Blutführungsspiegels von 2,4 auf 10 µg/dL war mit einer Abnahme von 3,9 FSIQ-Punkten (d.h. einer Steigung von -0,51 Punkten/µg/dL) verbunden. Diese Steigung wurde auch für Blutbleigehalte zwischen 0 und 2,4 µg/dL angenommen, da jüngste Risikobewertungen zu dem Schluss gekommen sind, dass es nicht möglich ist, einen Blutbleigehalt zu bestimmen, unterhalb dessen keine negativen Auswirkungen zu erkennen sind [[Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit 2010](#); [Gemeinsame FAO/WHO \(Food and Agriculture Organization/World Health Organization\) Expertenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe 2010](#)]. In der gepoolten Analyse war ein Anstieg der Blutführung von 10 auf 20 µg/dL mit einem zusätzlichen Rückgang von 1,9 FSIQ-Punkten verbunden. Für die 2% der Kinder wurde ein Blutleitwert von 15 µg/dL angenommen, mit einem Blutleitwert über dem 98. Perzentil und einem durchschnittlichen Verlust von 6,1 Punkten (5,1 Punkte für den Bereich von 0-10 µg/dL plus ein zusätzlicher Punkt für den Anstieg > 10 µg/dL). Bei Kindern mit Blutleitwerten < 10 µg/dL wurde der Mittelwert des Blutleitwertes für jedes Intervall mit -0,51 multipliziert und das Produkt dann mit der Anzahl der Kinder im Intervall multipliziert. Bei Kindern mit Werten > 10 µg/dL wurde der angenommene Mittelpunkt von 15 µg/dL mit 6,1 Punkten multipliziert. Der insgesamt geschätzte FSIQ-Verlust beträgt somit 22.947.450 Punkte ([Tabelle 1](#)). Eine Unsicherheitsanalyse wurde unter Verwendung der unteren und oberen Grenzen der 95% CIs für die in der gepoolten Analyse geschätzten Hänge durchgeführt. Unter der Annahme, dass die untere und obere Grenze einen geschätzten gesamten FSIQ-Verlust von 14.185.905 bzw. 31.277.154 Punkten ergibt.

Diskussion

Basierend auf der geschätzten Anzahl der verlorenen FSIQ-Punkte sind die mit der Belastung von Kindern durch chemische Umwelteinflüsse verbundenen Bevölkerungsbelastungen überraschend groß - in einigen Fällen sogar größer als bei größeren medizinischen Erkrankungen und Ereignissen ([Tabelle 2](#)). Dies ist nicht so sehr auf die Größe der mit Chemikalien verbundenen Effektgrößen zurückzuführen, sondern auf die Prävalenz der mit schädlichen Auswirkungen verbundenen Expositionen. So trägt beispielsweise bei Blei aufgrund des Fehlens eines Schwellenwerts jedes Kind zumindest ein wenig zur Morbidität der Bevölkerung bei, und die kumulative Wirkung ist erheblich, auch wenn die untere Grenze des CI für die Effektgröße verwendet wird. Darüber hinaus wird der größte Teil der Gesamtmorbidität von Kindern mit Blutführungswerten < 10 µg/dL und nicht von Kindern mit Werten > 10 µg/dL, dem aktuellen CDC-Wert, der Anlass zur Sorge gibt, verursacht ([Tabelle 1](#)). Dies veranschaulicht das bei der Bewertung der Strahlenexposition angewandte Prinzip, dass "die Gesamtdosis, die auf die gesamte Bevölkerung entfällt, die Belastung durch gesundheitliche Auswirkungen bestimmt" ([Rose 1991](#)), und dass "eine große Zahl von Menschen mit geringem Risiko mehr Krankheitsfälle verursachen kann als die kleine Zahl, die einem hohen Risiko ausgesetzt ist" ([Rose 1985](#)). Dies veranlasste [Rose \(1981\)](#), sich dafür einzusetzen, individuell basierte Interventionen, die sich an Personen mit hohem Risiko richten, durch populationsbasierte Interventionen zu ergänzen, die darauf abzielen, die Bevölkerungsverteilung eines Gesundheitsindex in Richtung eines niedrigeren Risikos zu verschieben.

Tabelle 2

Geschätzte FSIQ-Punktverluste im Zusammenhang mit verschiedenen Risikofaktoren bei einer Bevölkerung von 25,5 Millionen Kindern.

Risikofaktor	Gesamtzahl der verlorenen FSIQ-Punkte
Medizinische Erkrankungen	
Angeborene Herzerkrankung	104,805
Frühgeburt	34,031,025
Typ-1-Diabetes	185,640
Akute lymphozytäre Leukämie	135,788
Hirntumore	37,288
Duchenne Muskeldystrophie	68,850
Neuroentwicklungsstörungen	
ASDs	7,109,899
Pädiatrische bipolare Erkrankung	8,164,080
ADHS	16,799,400
Postnatale traumatische Hirnverletzung	5,827,300
Sozioökonomische, ernährungsphysiologische, psychosoziale Faktoren	
Nicht-organisches Scheitern des Gedeihens	5,355,000
Eisenmangel	9,409,500
Chemische Belastung durch Umweltchemikalien	
Methylquecksilber	284,580
Organophosphat-Pestizide für die Schädlingsbekämpfung	16,899,488
Leitung	22,947,450

[In einem separaten Fenster öffnen](#)

Ein weiteres Beispiel für die wichtige Unterscheidung zwischen Einzel- und Bevölkerungsrisiko ist die Epidemiologie des Down-Syndroms. Als Individuen sind ältere Frauen einem wesentlich höheren Risiko ausgesetzt als jüngere Frauen, ein Kind mit Down-Syndrom zu bekommen, da das relative Risiko, das mit einem mütterlichen Alter > 44 Jahre verbunden ist, etwa 50 beträgt, verglichen mit Frauen < 30 Jahre. Die Geburtenrate bei jüngeren Frauen ist jedoch so viel höher, dass 50% der Kinder mit Down-Syndrom bei Frauen unter 30 Jahren geboren werden. Trotz des großen relativen Risikos hat das mütterliche Alter

einen bescheidenen Anteil, und ein Großteil der Bevölkerungsbelastung wird von Frauen getragen, die einzeln ein geringes Risiko tragen. Obwohl ein Faktor, der das Chancenverhältnis einer schweren Krankheit um das Zehnfache erhöht, für einen Betroffenen eindeutig wichtig ist, wenn er die Zahl der Fälle nur von 0,1 in 1.000.000.000 auf 1 in 1.000.000.000 erhöht, ist seine Bedeutung für die Gesundheit der Bevölkerung bescheiden.

Die Vorstellung, dass Individuen mit Werten auf einem Gesundheitsindex, die nicht extrem genug sind, um diagnostische Kriterien zu erfüllen, wesentlich zur Bevölkerungsbelastung beitragen können, wurde im Rahmen der Epidemiologie chronischer Krankheiten ausführlich diskutiert. Die Anbringung von Labels für kategorische Krankheiten an Einzelpersonen ist für das klinische Management und die Ressourcenzuweisung notwendig. Bei vielen Krankheiten, die mit Hilfe von Grenzwerten kontinuierlich verteilter Messungen definiert werden (z.B. Bluthochdruck, Diabetes, Depressionen), ist die wichtige Frage, wie [Rose \(1993\)](#) feststellte, jedoch nicht, ob ein Individuum die Krankheit "hat", sondern "wie viel davon" man hat. [Rose \(1993\)](#) zitierte Pickering und beklagte, dass "die Medizin in ihrem jetzigen Zustand bis zu zwei, aber nicht mehr zählen kann", was dazu führt, dass Krankheit und Gesundheit als nicht überlappende Zustände betrachtet werden. [Goldberg \(2000\)](#) beobachtete, dass wir mit dem Beharren auf kategorischen Diagnosen "anstatt die Natur an den Gelenken zu schnitzen, scheinen wir nur Linien im Nebel zu ziehen".

Die Strategien zur Abschätzung der mit Chemikalien verbundenen gesundheitlichen Belastung der Bevölkerung spiegeln im Allgemeinen einen krankheitsorientierten Ansatz und nicht einen bevölkerungsorientierten Ansatz wider. Es wird häufig darauf hingewiesen, dass eine moderate Verschiebung des mittleren IQ-Wertes in einer Population mit einem erheblichen Anstieg des Prozentsatzes von Personen mit extrem niedrigen Werten einhergeht. [Needleman et al. \(1982\)](#) zeigten zum Beispiel, dass die medianen verbalen IQ-Werte von Kindern mit hohem und niedrigem Dentinspiegel nur um 5 oder 6 Punkte differierten, aber die Werte < 80 waren in der Spitzengruppe dreimal so häufig. Dieser Unterschied ist sicherlich wichtig, aber die kumulativen Häufigkeitsverteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich über den gesamten Bereich und waren tatsächlich nie gekreuzt. Die alleinige Fokussierung auf den Unterschied zwischen den Verteilungen im extrem linken Schwanz lässt außer Acht, dass die Unterschiede über den Rest des Spektrums der verbalen IQ-Werte auch für die Bevölkerungsbelastung relevant sind.

Dem Protokoll der WHO zur Schätzung der globalen Krankheitslast liegt ein krankheitsorientierter Ansatz zugrunde, da nur Gesundheitszustände, die mit einem ICD-Code (*International Classification of Diseases*) verbunden sind, zur Belastung beitragen ([WHO 2009](#)). [Fewtrell et al. \(2003\)](#) verwendeten dieses Protokoll, um die Belastung durch Blei zu schätzen. Im Bereich der Neuroentwicklung trugen nur Kinder, deren FSIQ-Score aufgrund von Lead-Exposition auf ≤ 70 (ICD-Kategorie: leichte mentale Retardierung) reduziert werden sollte, zur Lastschätzung bei. Dass ein erheblicher Teil des gesamten FSIQ-Verlustes in den in dieser Überprüfung berichteten Berechnungen von Kindern mit Blutleitwerten am unteren Ende der Expositionsverteilung verursacht wird, von denen nur wenige erwartet werden können, dass sie Kriterien für eine leichte mentale Retardierung erfüllen, deutet darauf hin, dass ein krankheitsorientierter Ansatz den Beitrag von Blei zur neurodevelopmentalen Morbidität wahrscheinlich unterschätzt.

Der hier befürwortete Bevölkerungsansatz steht im Einklang mit dem Strategieökonom, der den Veränderungen im FSIQ einen monetären Wert zuweist, der sich nicht nur auf den extrem niedrigen Schwanz der Verteilung konzentriert. Bei der Schätzung des wirtschaftlichen Nutzens einer Verringerung der Lead-Exposition von Kindern schätzten [Grosse et al. \(2002\)](#),

dass jeder verlorene FSIQ-Punkt die zukünftige Arbeitsproduktivität um 1,76-2,38% reduziert, unabhängig vom anfänglichen FSIQ einer Person, ein monetärer Verlust, der von [Gould \(2009\)](#) auf 17.815 \$ in Form von diskontierten Lifetime Earnings platziert wurde.

Die wichtigen Risikofaktoren für den FSIQ-Verlust variieren wahrscheinlich je nach kulturellem und regionalem Umfeld. Obwohl die intellektuelle Belastung durch Unterernährung, Infektionskrankheiten und parasitäre Krankheiten bei Kindern in Entwicklungsländern viel größer ist als in entwickelten Ländern ([Walker et al. 2007](#)), ist die Belastung durch Umweltchemikalien ebenfalls größer. Im Jahr 2000 hatten < 10% der Kinder weltweit einen Blutführungsspiegel > 20 µg/dL, aber 99% von ihnen lebten in Entwicklungsländern ([Fewtrell, et al. 2003](#)) wo es nach wie vor tragische Massensterben gibt (CDC).

Der in diesem Bericht beschriebene Ansatz kann verwendet werden, um eine Range-Finding-Analyse der neu identifizierten Risiken durchzuführen und den Forschungsbedarf zu priorisieren. So wurden beispielsweise Bedenken hinsichtlich der neurodevelopmentalen Auswirkungen der Exposition von Kindern gegenüber Bisphenol A ([Braun und Hauser 2011](#)), polybromierten Diphenylethern ([Herbstman et al. 2010](#)) und Phthalaten ([Engel et al. 2010](#)) geäußert, aber Metaanalysen dieser Expositionen wurden nicht veröffentlicht. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die in ersten Studien über einen Risikofaktor gemeldeten Effektschätzungen tendenziell größer sind als die in späteren Studien ([Ioannidis 2005](#)), kann man dennoch den gesamten FSIQ-Verlust anhand der verfügbaren begrenzten Daten schätzen, um einen ersten Eindruck davon zu erhalten, wie wichtig eine Exposition auf Bevölkerungsbasis sein könnte.

Schließlich kann der Ansatz bei der Bewertung der Auswirkungen von Maßnahmen zur Verringerung der Bevölkerungsexposition hilfreich sein. Die Anwendung auf die in NHANES II (1976-1980) ([Mahaffey et al. 1982](#)) gesammelten Blutführungsdaten ergibt einen geschätzten FSIQ-Verlust von 119.990.842 Punkten für diese Kohorte von Kindern, was darauf hindeutet, dass die in den letzten Jahrzehnten ergriffenen Maßnahmen zur Senkung der Blutführungswerte von Kindern zu einer erheblichen Verringerung der neurodevelopmentalen Morbidität geführt haben. Der Ansatz könnte auch verwendet werden, um den erwarteten Nutzen alternativer regulatorischer Initiativen zu vergleichen, basierend auf den erwarteten Auswirkungen einer Initiative auf den Verrieb von Biomarkern.

Einschränkungen

Verwendung von FSIQ als Berechnungsgrundlage. FSIQ wurde als Endpunkt für den Vergleich von Risikofaktoren gewählt, aber das ist vielleicht nicht das Ergebnis, das die wichtigsten Auswirkungen eines Risikofaktors erfasst. So sind beispielsweise bei Kindern mit einem TBI Defizite in der visuell-wahrnehmungsbezogenen Funktion stärker ausgeprägt als bei FSIQ ([Babikian and Asarnow 2009](#)), und das verbale Gedächtnis und die exekutive Funktion sind bei Kindern mit bipolarer Störung typischerweise stärker beeinträchtigt als FSIQ ([Joseph et al. 2008](#)). Da der FSIQ die Leistung über mehrere Domänen berechnet, ist es eine schlechte Metrik, um die Auswirkungen eines Risikofaktors auszudrücken, der selektiv bestimmte Domänen beeinträchtigt, wie für Methylquecksilber ([Grandjean et al. 2006](#)) vorgeschlagen wurde. Einige Risikofaktoren, wie z.B. Tabakrauch in der Umwelt, könnten ihren größten Einfluss auf das Risiko eines Kindes für Verhaltensstörungen wie ADHS haben ([Froehlich et al. 2009](#); [Lindberg et al. 2010](#)). Daher kann die relative Bedeutung von Risikofaktoren für andere Endpunkte von dem abweichen, was für das FSIQ beobachtet wurde.

In einigen Studien wurden die FSIQ-Werte von Kindern mit einem Risikofaktor mit den Werten von Kindern in der Standardisierungsstichprobe des verwendeten Tests verglichen, während sie in anderen mit den Werten einer Kontrollgruppe verglichen wurden. Jede Strategie hat Vorteile. Die Verwendung einer Kontrollgruppe kann eine bessere Kontrolle der Verwirrung bei der Untersuchung eines Risikofaktors bieten, der in bestimmten Untergruppen von Kindern (z.B. Sichelzellanämie) häufiger auftritt. Wenn sich die Kontrollgruppe jedoch von der exponierten Gruppe über wichtige Prädiktoren der Neuroentwicklung unterscheidet und die Anpassung an diese Faktoren unzureichend ist, könnte die abgeleitete Effektgröße je nach den Umständen den wahren Wert über- oder unterschätzen.

Daten, die zur Unterstützung der Berechnungen verwendet werden. Die Berechnungen für verschiedene Risikofaktoren variierten in Bezug auf die Menge der verfügbaren Daten (d.h. die Anzahl der Studien, die Anzahl der Kinder, die Daten beisteuern), was zu Unterschieden in Gewicht und Stärke der Beweise führt, dass ein Risikofaktor kausal mit dem BSQ von Kindern zusammenhängt. Für einige Risikofaktoren, wie das fetale Alkoholsyndrom/alkoholbedingte neurodevelopmentale Behinderungen und Tabakrauch in der Umwelt, konnte keine veröffentlichte Meta-Analyse gefunden werden.... Für andere Risikofaktoren wurden in den verfügbaren Metaanalysen ökologische Vergleiche herangezogen, die für die Berechnung des FSIQ-Verlustes nicht geeignet sind. Für Fluorose ([Tang et al. 2008](#)) und Arsenikose ([Dong und Su 2009](#)) beispielsweise berichteten Metaanalysen nur über die mittleren FSIQ-Defizite von Kindern in Gebieten mit endemischer Erkrankung im Vergleich zu Kontrollgebieten.

Obwohl die Anwendung einer Meta-Analyse die Probleme bei der Auswahl einer einzelnen Studie als Berechnungsgrundlage reduziert, ist eine solche Analyse möglicherweise nicht genau, wenn sie Studien beinhaltet, die unter Verzerrungen leiden. Dabei habe ich mich auf die Subjekt-Experten verlassen, die die Analysen durchgeführt haben, um die Daten auszuwählen, auf denen die Effektschätzungen basieren. In einigen Analysen zeigten die gemeldeten Effektschätzungen eine signifikante Heterogenität. Dies könnte das Vorhandensein von Effektmodifikationen durch Merkmale widerspiegeln, die zwischen den Studien variierten ([Bellinger 2009](#)), oder durch methodische Faktoren wie Unterschiede in der Höhe des Expositionsmessfehlers, der normalerweise die Schätzung in Richtung Null ([Grandjean et al. 2004](#)) verzerrt. Es könnte auch auf das Vorhandensein von Residuen zurückzuführen sein, die in einigen der eingeschlossenen Studien verwirren. Historisch gesehen war die Verwirrung von größter Bedeutung und der Schwerpunkt der meisten Streitigkeiten in Studien über die Exposition gegenüber chemischen Umwelteinflüssen, da die kausalen Schlussfolgerungen häufig regulatorische und wirtschaftliche Auswirkungen haben. In Studien über andere Risikofaktoren wird solchen Fragen möglicherweise nicht die gleiche Aufmerksamkeit geschenkt, und soweit in den einzelnen Studien keine Störfaktoren identifiziert und angepasst wurden, können die in Metaanalysen abgeleiteten Gesamtwirkungsschätzungen ungenau sein.

Bei Eisenmangel lieferten die Ergebnisse der Interventionsversuche die Wirkungsabschätzung. Selbst wenn Studien darauf hindeuten, dass die Supplementierung die kognitiven Ergebnisse verbessert, könnte die Effektgröße den FSIQ-Verlust unterschätzen, wenn die Supplementierung die Auswirkungen des Eisenmangels nicht vollständig umkehrt. In einer Meta-Analyse chinesischer Studien betrug das FSIQ-Defizit von Kindern, die in jodarmen Gebieten leben, 12,45 Punkte im Vergleich zu Kindern aus jodreichen Gebieten ([Qian et al. 2005](#)). Kinder aus jodmangelgefährdeten Gebieten, in denen Frauen während der Schwangerschaft eine Jodsupplementierung erhielten, erholten sich jedoch nur um 8,7 Punkte. Prospektive Beobachtungsstudien, die keine Ergänzung beinhalten, würden reinere

Schätzungen der Auswirkungen von Nährstoffmangel liefern, obwohl ethische Erwägungen solche Studien verhindern könnten.

Für einige Risikofaktoren (z.B. Eisenmangel, Methylquecksilber) wurden die Wirkungsschätzungen aus Studien mit nicht-amerikanischen Proben abgeleitet. Wichtige regionale Unterschiede in der Verteilung der potenziellen Effektmodifikatoren könnten die Angemessenheit der Extrapolation der Effektschätzungen auf US-Kinder beeinträchtigen. So könnte beispielsweise die Auswirkung eines Mikronährstoffmangels bei Kindern mit komorbiden Gesundheitszuständen größer sein, und die auf der Grundlage einer solchen Stichprobe abgeleitete Wirkungsschätzung würde die Auswirkungen des Mangels bei Kindern, denen die Komorbiditäten fehlen, überschätzen. Auch die in einigen Metaanalysen (z.B. von Methylquecksilber) abgeleiteten Effektschätzungen wurden auf der Grundlage von Expositionen abgeleitet, die sich erheblich von denen US-amerikanischer Kinder unterscheiden, was deren Nutzen beeinträchtigen könnte.

Konzeptionelle Fragen. Einige Risikofaktoren, für die Berechnungen durchgeführt wurden, liegen wahrscheinlich auf dem gleichen Kausalweg wie andere Risikofaktoren. Da beispielsweise eine erhöhte Exposition gegenüber Luftschadstoffen mit einer Frühgeburt verbunden ist, könnte ein Teil der für die Frühgeburt berechneten Belastung eine indirekte Auswirkung dieser Exposition darstellen ([Llop et al. 2010](#)). In einigen Fällen kann es möglich sein, die Beiträge verschiedener Risikofaktoren zu entflechten. So schätzten [Braun et al. \(2006\)](#), dass jeder fünfte ADHS-Fall auf Kinder mit einem Blutführungsspiegel $> 2 \mu\text{g/dL}$ zurückzuführen ist. Die Methodik der WHO Global Burden of Disease befasst sich mit diesem allgemeinen Problem, indem sie "Hüllen" für Krankheiten festlegt ([WHO 2009](#)). So bildet beispielsweise die Gesamtzahl der bekannten Todesfälle durch das hepatozelluläre Karzinom eine Obergrenze für die Anzahl der Fälle, die auf die verschiedenen Ursachen zurückzuführen sind (z.B. Hepatitis B, Hepatitis C, Alkoholismus, Aflatoxinbelastung). Wenn die Zahl der Todesfälle, die auf alle Ursachen zurückzuführen sind, diese Zahl übersteigt, ist es wahrscheinlich zu einer Doppelzählung gekommen. Da der FSIQ-Verlust jedoch keine gemeldete Krankheit ist, kann eine solche Begrenzung nicht zur Einschränkung der Berechnungen herangezogen werden.

Schließlich ist es wahrscheinlich, dass Risikofaktoren miteinander interagieren, um das FSIQ von Kindern zu beeinflussen. So sind beispielsweise nicht nur Kinder, die in Armut leben, tendenziell stärker mit Umweltchemikalien konfrontiert als Kinder, die unter günstigen Umständen leben ([Elliott et al. 2004](#)), sondern es mehren sich auch die Hinweise, dass materielle Härte, erhöhter Stress und fehlende Anreicherungschancen die chemische Neurotoxizität verschärfen ([Weiss und Bellinger 2006](#)). Aufgrund von Einschränkungen der verfügbaren Daten konnte die Auswirkung solcher Wechselwirkungen nicht abgeschätzt werden.

Fazit

Jeder Versuch, die mit verschiedenen Risikofaktoren verbundene neurodevelopmentale Belastung zu vergleichen, wird durch die verfügbaren Daten und die erforderlichen Annahmen eingeschränkt. Es war möglich, den Gesamtverlust von FSIQ-Punkten in der Bevölkerung von 0- bis 5-jährigen US-Kindern für eine Vielzahl von Risikofaktoren zu schätzen, darunter drei Umweltchemikalien: Methylquecksilber, Organophosphat-Pestizide und Blei. Trotz der Einschränkungen des Ansatzes scheint es, dass, wenn man die Auswirkungen auf die Bevölkerung berücksichtigt, die Beiträge von Chemikalien zum FSIQ-Verlust bei Kindern erheblich sind, in einigen Fällen sogar die anderer anerkannter

Risikofaktoren für neurodevelopmentale Beeinträchtigungen bei Kindern übertreffen. Der Hauptgrund dafür ist die relative Allgegenwart der Exposition. Als Gemeinschaft haben wir diesen Punkt den Risikobeurteilern und anderen Entscheidungsträgern nicht wirksam mitgeteilt, obwohl eine Risikobewertung, die sich ausschließlich auf das individuelle Risiko konzentriert und das Problem in einem Kontext der öffentlichen Gesundheit nicht berücksichtigt, potenziell irreführend ist.

Danksagungen

Ich danke A. Rowland, B. Lanphear, J. Matthews, W.K. Anger und mehreren Kritikern für ihre vielen hilfreichen Kommentare. Dieses Papier basiert auf der Jakob Hooisma Memorial Lecture, 13th Meeting of the International Neurotoxicology Association, Xi'an, China, Juni 2011.