

Umweltforschungsplan  
des Bundesministeriums für Umwelt,  
Naturschutz und Reaktorsicherheit

Forschungs- und Entwicklungsvorhaben FKZ 3710 61 222

**„Beobachtung der gesundheitlichen Entwicklung von Kindern und Müttern nach hoher  
Belastung mit PFOA - Arnsberg Kohorte“**

M. Joswig, N. Goeken, U. Mogwitz, S. Schaub, M. Wilhelm, J. Hölzer

Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin  
Ruhr-Universität Bochum  
Universitätsstraße 150  
44801 Bochum

IM AUFTRAG  
DES UMWELTBUNDESAMTES

August 2014



## Berichts-Kennblatt

1. Berichtsnummer UBA-FB 00	2.	3.
4. Titel des Berichts: Beobachtung der Gesundheitlichen Entwicklung von Kindern und Müttern nach hoher Belastung mit PFOA - Arnsberg Kohorte		
5. Autor(en), Name(n), Vorname(n) Goeken, Nils Joswig, Matthias Mogwitz, Ulrike Schaub, Sonja Hölzer, Jürgen Wilhelm, Michael	8. Abschlussdatum 31. Mai 2014	9. Veröffentlichungsdatum
6. Durchführende Institution (Name, Anschrift) Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum Universitätsstraße 150, 44801 Bochum	10. UFOPLAN-Nr. FKZ 3710 61 222	11. Seitenzahl: 194
7. Fördernde Institution Umweltbundesamt, Postfach 1406, 06813 Dessau-Roßlau 12.	12. Literaturangaben: 48	13. Tabellen und Diagramme: 132
15. Zusätzliche Angaben	14. Abbildungen: 10	
16. Zusammenfassung  Hintergrund: Entwicklungstoxische Wirkungen poly- und perfluorierter Substanzen (PFAS) sind aus dem Tierversuch bekannt. Aus aktuellen epidemiologischen Untersuchungen (C8-Studie) wurde eine Verzögerung der Pubertätsentwicklung PFAS-exponierter Kinder berichtet.  Ziel: Es war das Ziel der vorliegenden Untersuchung, die Pubertätsentwicklung Arnsberger Kinder zu erfassen, die bis zum Jahr 2006 gegenüber erhöhten PFOA-Konzentrationen im Trinkwasser exponiert waren. Mögliche Assoziationen zwischen der Pubertätsentwicklung und		

der inneren PFOA-Belastung sollten überprüft werden.

Methodik: Die Untersuchungen wurden zwischen 2011 und 2013 wie geplant durchgeführt. Neben der jährlichen Erfassung des Pubertätsstatus mittels Pubertal Development Scale (PDS)-Fragebogen wurden im Herbst 2012 anthropometrische Messdaten bei den Kindern erhoben und Blutproben auf PFAS, Sexual- und Schilddrüsenhormone sowie Blutfette analysiert. Zusätzlich wurden die PFAS-Blutplasmakonzentrationen der Mütter bestimmt. Die Messdaten werden in uni- und bivariaten Darstellungen detailliert beschrieben. In der explorativen Analyse werden lineare, logistische und ordinale Regressionsmodelle, bei Berücksichtigung wiederholter Messdaten auch GEE (Generalized Estimating Equations)-Modelle, eingesetzt.

Die Eltern aller Kinder des Einschulungsjahrganges 2007 wurden schriftlich zur Teilnahme eingeladen (N=348). 98 (28 %) nahmen an der Untersuchung teil, von 81 Müttern und 76 Kindern liegen Blutproben vor.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der letzten PDS-Erhebung im Herbst 2013 hatten 46 % der Mädchen und 9 % der Jungen das Pubertätsstadium IV (fortgeschrittene Pubertät) erreicht, bei 24 der 50 Mädchen hatte die Menarche stattgefunden. Die PFOA-Belastung ist seit der ersten Human-Biomonitoring-Studie 2006 deutlich, im geometrischen Mittel um 75 %, zurückgegangen. Nur noch 1 Kind (1 %) und 14 Mütter (17 %) weisen PFOA-Konzentrationen oberhalb des Referenzwertes der HBM-Kommission (10 µg/l) auf.

In GEE-Modellen wurden statistisch signifikante Assoziationen zwischen den Gesamt-Cholesterin-Konzentrationen und PFOS beobachtet. Keine Assoziationen ergaben sich in diesen Modellen zwischen PFOA und den Gesamt-Cholesterin-Konzentrationen sowie zwischen PFOA bzw. PFOS und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin oder Gamma-Glutamyltransferase.

Bei einer statistischen Modellierung des Pubertätsstadiums durch die erhobenen Pubertätsmarker stellen sich Alter, Geschlecht, BMI und Estradiol als Einflussfaktoren auf das mittels PDS-Fragebogen erfasste Pubertätsstadium heraus. Die PFOA-Konzentrationen sind dabei mit niedrigeren Pubertätsstadien ( $P = 0.05$  für 2006 gemessene PFOA-Konzentrationen,  $P = 0.07$  für 2012 gemessene PFOA-Konzentrationen) assoziiert. Außerdem wurden in einzelnen Modellen negative Assoziationen zwischen den PFOA- bzw. PFOS- und den Testosteron-Konzentrationen bei Jungen beobachtet sowie negative Assoziationen zwischen PFOS-Gehalten und Estradiol-Konzentrationen bei Mädchen.

Schlussfolgerung: Die angewandte Methodik zur Erfassung des Pubertätsstatus hat sich als praktikabel herausgestellt; die meisten der gewählten Messgrößen des Pubertätsfortschritts wiesen plausible Assoziationen untereinander auf. Trotz des relativ kleinen Umfangs des Kollektivs wurden in einigen Modellen statistisch signifikante negative Assoziationen zwischen

der PFAS-Belastung und Pubertätsmarkern beobachtet, die mit der Hypothese einer Verzögerung der Pubertätsentwicklung durch PFAS vereinbar sind. Die Daten müssen vor dem Hintergrund der relativ geringen Stichprobengröße, der bekannten hohen interindividuellen Variabilität der Pubertätsentwicklung und des begrenzten Anteils von Probanden in den fortgeschrittenen Pubertätsstadien diskutiert und dementsprechend mit Vorsicht interpretiert werden.

Es wird empfohlen, das Kollektiv zunächst zur Beobachtung des Pubertätsfortschritts weiter mit dem Instrumentarium der vorliegenden Studie zu untersuchen (bis 2015).

17. Schlagwörter: Human-Biomonitoring, Pubertätsentwicklung, PFAS

18.

Preis

19.

20.

## Report Cover Sheet

1. Report No. UBA-FB 00	2.	3.
4. Report Title: Beobachtung der Gesundheitlichen Entwicklung von Kindern und Müttern nach hoher Belastung mit PFOA - Arnsberg Kohorte		
5. Author(s), Name(s), First Name (s) Goeken, Nils Joswig, Matthias Mogwitz, Ulrike Schaub, Sonja Hölzer, Jürgen Wilhelm, Michael	8. Report Date 31st May 2014	
6. Performing Organisation (Name, Address) Department for Hygiene, Social and Environmental Medicine, Ruhr-University Bochum Universitätsstraße 150, 44801 Bochum	9. Publication Date	
	10. UFOPLAN-Ref.No. FKZ 3710 61 222	
	11. No. of Pages: 194	
7. Sponsoring Agency (Name, Address) Umweltbundesamt, Postfach 1406, 06813 Dessau- Roßlau 12.	12. No. of References: 48	
15. Supplementary Notes	13. No. of Tables, Diagrams: 132	
	14. No. of Figures: 10	
16. Abstract  Background: Developmental toxicity of poly- and perfluorinated substances (PFAS) was observed in several animal studies. Current epidemiological studies (C8 study) reported a delay of pubertal development in PFAS-exposed children.  Aim: It was the aim of the study to assess possible associations between pubertal development and internal exposure to PFAS in children, who had been exposed to elevated PFOA-concentrations in drinking water until 2006.		

**Methods:** Investigations were carried out between 2011 and 2013 as planned. Puberty was assessed yearly by Pubertal Development Scale (PDS)-questionnaire. Anthropometric measures and blood samples were taken in autumn 2012. Blood samples were analysed for PFAS (mothers and children), thyroid hormones, sex hormones and blood cholesterol (children). Associations between markers of exposure and markers of effect were evaluated by linear, logistic and ordinal regression modelling, including GEE (Generalized Estimating Equations) models.

Parents of all children, who had started school in Arnsberg, Germany, in 2007, had been invited in writing (N=348). 98 (28 %) children took part. Blood samples were taken from 81 mothers and 76 children.

**Results:** At the time of the latest PDS-assessment (autumn 2013), 46 % of the girls and 9 % of the boys had reached puberty stage IV (advanced puberty). Menarche was reported by 24 of 50 girls. PFOA-concentrations in blood plasma decreased by 75 % (geometric mean) between 2006 and 2012. In 2012, PFOA-concentrations of only 1 child (1 %) and 14 mothers (17 %) exceeded the respective reference value of the German Human Biomonitoring Commission (10 µg/l).

In GEE models, total cholesterol concentrations were found to be associated with PFOS-concentrations ( $P < 0.05$ ). However, neither between PFOA and total cholesterol nor between PFOA or PFOS and low-density lipoprotein-cholesterol or gamma-glutamyl transferase statistically significant associations were observed.

Determination of puberty status via PDS questionnaire was used for the assessment of pubertal development. In an ordinal regression model of the pubertal status (assessed by PDS-questionnaire), age, gender, BMI and estradiol are detected as significant influencing factors. In this model, PFOA concentrations are associated with lower stages of puberty ( $P = 0.05$  for PFOA-concentrations measured in 2006,  $P = 0.07$  for 2012). In addition, negative associations between PFOA or PFOS and testosterone concentrations were observed in boys as well as negative associations between PFOS and estradiol concentrations in girls.

**Conclusion:** Applied instruments assessing puberty status appeared to be a practical tool; most of chosen puberty measurement parameters featured plausible associations among each other. Despite the small extent of the study group, statistically significant negative associations between PFAS burden and puberty indicators were observed in several models, which is in accordance with the hypothesis of puberty delay by PFAS. Results should be discussed taking into account the relatively small sample size, the known (large) interindividual variability of pubertal development and the fact, that a substantial part of the study cohort has not reached advanced pubertal stages during the study period.

It is recommended to follow up further puberty progress of the collective with the instruments

of the present study (2015).			
17. Keywords: Human Biomonitoring, pubertal development, PFAS			
18.	Price	19.	20.

## Kurzbeschreibung

Hintergrund: Entwicklungstoxische Wirkungen poly- und perfluorierter Substanzen (PFAS) sind aus dem Tierversuch bekannt. Aus aktuellen epidemiologischen Untersuchungen (C8-Studie) wurde eine Verzögerung der Pubertätsentwicklung PFAS-exponierter Kinder berichtet.

Ziel: Es war das Ziel der vorliegenden Untersuchung, die Pubertätsentwicklung Arnsberger Kinder zu erfassen, die bis zum Jahr 2006 gegenüber erhöhten PFOA-Konzentrationen im Trinkwasser exponiert waren. Mögliche Assoziationen zwischen der Pubertätsentwicklung und der inneren PFOA-Belastung sollten überprüft werden.

Methodik: Die Untersuchungen wurden zwischen 2011 und 2013 wie geplant durchgeführt. Neben der jährlichen Erfassung des Pubertätsstatus mittels Pubertal Development Scale (PDS)-Fragebogen wurden im Herbst 2012 anthropometrische Messdaten bei den Kindern erhoben und Blutproben auf PFAS, Sexual- und Schilddrüsenhormone sowie Blutfette analysiert. Zusätzlich wurden die PFAS-Blutplasmakonzentrationen der Mütter bestimmt. Die Messdaten werden in uni- und bivariaten Darstellungen detailliert beschrieben. In der explorativen Analyse werden lineare, logistische und ordinale Regressionsmodelle, bei Berücksichtigung wiederholter Messdaten auch GEE (Generalized Estimating Equations)-Modelle, eingesetzt.

Die Eltern aller Kinder des Einschulungsjahrganges 2007 wurden schriftlich zur Teilnahme eingeladen (N=348). 98 (28 %) nahmen an der Untersuchung teil, von 81 Müttern und 76 Kindern liegen Blutproben vor.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der letzten PDS-Erhebung im Herbst 2013 hatten 46 % der Mädchen und 9 % der Jungen das Pubertätsstadium IV (fortgeschrittene Pubertät) erreicht, bei 24 der 50 Mädchen hatte die Menarche stattgefunden. Die PFOA-Belastung ist seit der ersten Human-Biomonitoring-Studie 2006 deutlich, im geometrischen Mittel um 75 %, zurückgegangen. Nur noch 1 Kind (1 %) und 14 Mütter (17 %) weisen PFOA-Konzentrationen oberhalb des Referenzwertes der HBM-Kommission (10 µg/l) auf.

In GEE-Modellen wurden statistisch signifikante Assoziationen zwischen den Gesamt-Cholesterinkonzentrationen und PFOS beobachtet. Keine Assoziationen ergaben sich in diesen Modellen zwischen PFOA und den Gesamt-Cholesterinkonzentrationen sowie zwischen PFOA bzw. PFOS und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin oder Gamma-Glutamyltransferase.

Bei einer statistischen Modellierung des Pubertätsstadiums durch die erhobenen Pubertätsmarker stellen sich Alter, Geschlecht, BMI und Estradiol als Einflussfaktoren auf das mittels PDS-Fragebogen erfasste Pubertätsstadium heraus. Die PFOA-Konzentrationen sind dabei mit niedrigeren Pubertätsstadien ( $P = 0.05$  für 2006 gemessene PFOA-Konzentrationen,  $P = 0.07$  für 2012 gemessene PFOA-Konzentrationen) assoziiert. Außerdem wurden in einzelnen Modellen

negative Assoziationen zwischen den PFOA- bzw. PFOS- und den Testosteron-Konzentrationen bei Jungen beobachtet sowie negative Assoziationen zwischen PFOS-Gehalte und Estradiol-Konzentrationen bei Mädchen.

Schlussfolgerung: Die angewandte Methodik zur Erfassung des Pubertätsstatus hat sich als praktikabel herausgestellt; die meisten der gewählten Messgrößen des Pubertätsfortschritts wiesen plausible Assoziationen untereinander auf. Trotz des relativ kleinen Umfangs des Kollektivs wurden in einigen Modellen statistisch signifikante negative Assoziationen zwischen der PFAS-Belastung und Pubertätsmarkern beobachtet, die mit der Hypothese einer Verzögerung der Pubertätsentwicklung durch PFAS vereinbar sind. Die Daten müssen vor dem Hintergrund der relativ geringen Stichprobengröße, der bekannten hohen interindividuellen Variabilität der Pubertätsentwicklung und des begrenzten Anteils von Probanden in den fortgeschrittenen Pubertätsstadien diskutiert und dementsprechend mit Vorsicht interpretiert werden.

Es wird empfohlen, das Kollektiv zunächst zur Beobachtung des Pubertätsfortschritts weiter mit dem Instrumentarium der vorliegenden Studie zu untersuchen (bis 2015).

## Abstract

**Background:** Developmental toxicity of poly- and perfluorinated substances (PFAS) was observed in several animal studies. Current epidemiological studies (C8 study) reported a delay of pubertal development in PFAS-exposed children.

**Aim:** It was the aim of the study to assess possible associations between pubertal development and internal exposure to PFAS in children, who had been exposed to elevated PFOA-concentrations in drinking water until 2006.

**Methods:** Investigations were carried out between 2011 and 2013 as planned. Puberty was assessed yearly by Pubertal Development Scale (PDS)-questionnaire. Anthropometric measures and blood samples were taken in autumn 2012. Blood samples were analysed for PFAS (mothers and children), thyroid hormones, sex hormones and blood cholesterol (children). Associations between markers of exposure and markers of effect were evaluated by linear, logistic regression and ordinal regression modelling, including GEE (Generalized Estimating Equations) models.

Parents of all children, who had started school in Arnsberg, Germany, in 2007, had been invited in writing (N=348). 98 (28 %) children took part. Blood samples were taken from 81 mothers and 76 children.

**Results:** At the time of the latest PDS-assessment (autumn 2013), 46 % of the girls and 9 % of the boys had reached puberty stage IV (advanced puberty). Menarche was reported by 24 of 50 girls. PFOA-concentration in blood plasma decreased by 75 % (geometric mean) between 2006 and 2012. In 2012, PFOA-concentrations of only 1 child (1 %) and 14 mothers (17 %) exceeded the respective reference value of the German Human Biomonitoring Commission (10 µg/l).

In GEE models, total cholesterol concentrations were found to be associated with PFOS-concentrations ( $P < 0.05$ ). However, neither between PFOA and total cholesterol nor between PFOA or PFOS and low-density lipoprotein-cholesterol or gamma-glutamyl transferase statistically significant associations were observed.

Determination of puberty status via PDS questionnaire was used for the assessment of pubertal development. In an ordinal regression model of the pubertal status (assessed by PDS-questionnaire), age, gender, BMI and estradiol are detected as significant influencing factors. In this model, PFOA concentrations are associated with lower stages of puberty ( $P = 0.05$  for PFOA-concentrations measured in 2006,  $P = 0.07$  for 2012). In addition, negative associations between PFOA or PFOS and testosterone concentrations were observed in boys as well as negative associations between PFOS and estradiol concentrations in girls.

**Conclusion:** Applied instruments assessing puberty status approved to be a practical tool; most of chosen puberty measurement parameters featured plausible associations among each other. Despite the small extent of the study group, statistical significant negative associations between PFAS burden and puberty indicators were observed in several models, which is in accordance

with the hypothesis of puberty delay by PFAS. Results should be discussed taking into account the relatively small sample size, the known (large) interindividual variability of pubertal development and the fact, that a substantial part of the study cohort has not reached advanced pubertal stages during the study period.

It is recommended to follow up further puberty progress of the collective with the instruments of the present study (2015).

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis .....	XIV
Abkürzungen .....	XV
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund .....	1
1.2 Hinweise auf Entwicklungstoxizität perfluorierter Verbindungen.....	2
1.3 Ziel und Fragestellungen .....	4
2 Methodik.....	6
2.1 Untersuchungsinstrumente .....	6
2.1.1 Fragebögen .....	6
2.1.2 Blutproben.....	8
2.1.3 Wasser- und Urinproben .....	11
2.1.4 Anthropometrische Messung .....	11
2.1.5 Neuro-psychologische Untersuchungen.....	12
2.2 Ethikkommission.....	13
2.3 Einverständniserklärung und Datentreuhänderschaft.....	13
2.4 Versicherung und Aufwandsentschädigung .....	14
2.5 Datenauswertung/Statistik .....	14
3 Durchführung .....	22
3.1 Planung/Studienaufbau .....	22
3.2 Einladungsanschreiben und Einverständniserklärungen .....	22
3.3 Fragebogen zum Selbstauffüllen und PDS-Fragebogen .....	24
3.4 HAWIK-, KITAP-Testungen.....	24
3.5 Blutentnahmen, Körperfett-Messungen und Interviews am Untersuchungstag 2012.....	24

3.6	Probenbehälter .....	25
3.7	Probenversand .....	26
3.8	Versand der Befundmitteilungen.....	26
3.9	Telefoninterviews .....	26
3.10	Qualitätsmanagement .....	26
4	Ergebnisse .....	28
4.1	Studienteilnahme .....	28
4.2	Anthropometrische Daten und ausgewählte anamnestische Angaben .....	29
4.2.1	Anthropometrische Daten .....	29
4.2.2	Sozialstatus.....	33
4.2.3	Angaben der Mütter zu Schwangerschaftskomplikationen.....	35
4.3	Stand der sexuellen Entwicklung .....	36
4.3.1	Pubertal Development Scale (PDS).....	36
4.3.2	Sexualhormone und deren Prohormone .....	39
4.3.3	Assoziation der anthropometrischen Daten und der Pubertätsindikatoren .....	42
4.4	Perfluorierte Verbindungen im Blutplasma (2012) .....	46
4.4.1	PFOA.....	46
4.4.2	PFOS .....	46
4.4.3	PFHxS.....	47
4.4.4	PFBS .....	48
4.4.5	PFNA.....	48
4.4.6	PFPA und PFHxA .....	49
4.4.7	Prozentuale Veränderung der PFOA- und PFOS-Konzentration .....	49
4.4.8	Abschätzung der Halbwertszeiten.....	52
4.4.9	Assoziationen der PFAS-Konzentrationen mit den Pubertätsindikatoren.....	53
4.4.10	Hinweise auf familiäre Zusammenhänge der PFAS-Konzentrationen .....	57
4.5	Ergebnisse der klinisch-chemischen Analysen.....	58

4.5.1	Assoziationen der klinisch-chemischen Messgrößen mit den Pubertätsindikatoren.....	65
4.5.2	Assoziation ausgewählter klinisch-chemischer Messgrößen mit PFOA- und PFOS Konzentrationen .....	68
4.6	Explorative Auswertung ausgewählter Pubertätsindikatoren .....	72
5	Diskussion.....	86
5.1	Stand der sexuellen Entwicklung .....	86
5.2	Konzentrationen der klinisch-chemischen Messgrößen sowie Schilddrüsen- und Sexualhormone .....	89
5.3	Belastung der untersuchten Mütter und Kinder mit perfluorierten Verbindungen .....	92
5.4	Assoziationen der Hormonbestimmung, BMI und PDS-Fragebogen - Rückschlüsse auf die Pubertätsentwicklung .....	95
5.5	Assoziationen zwischen der Pubertätsentwicklung und den PFAS-Konzentrationen.....	97
6	Zusammenfassende Bewertung.....	103
7	Quellenverzeichnis .....	106
8	Anhang .....	110
8.1	Anschreiben .....	110
8.2	Informationsblatt für Eltern .....	111
8.3	Informationsblatt für Kinder.....	116
8.4	Einverständniserklärung-neuropsychologische Tests .....	118
8.5	Einverständniserklärung-nur PDS-Befragung .....	119
8.6	PDS-Fragebogen für Jungen.....	120
8.7	PDS-Fragebogen für Mädchen .....	122
8.8	Anschreiben zur Einladung zur zweiten Studienphase .....	124
8.9	Informationsblatt zur Probenentnahme.....	125
8.10	Einverständniserklärung -Untersuchungstag.....	126
8.11	Fragebogen zum Ausfüllen zu Hause 2012.....	127
8.12	Interview-Fragebogen .....	130

8.13	Messblatt zur Erhebung der Hautfaltendicke und der anthropometrischen Daten ....	139
8.14	Anschreiben zur dritten Studienphase .....	140
8.15	Fragebogen zum Ausfüllen zu Hause 2013.....	141
8.16	Perfluorierte Verbindungen im Blutplasma.....	144
8.17	Anthropometrie und Sozialstatus .....	147
8.17.1	Körperfettmessung .....	148
8.17.2	Schwangerschaftskomplikationen .....	156
8.18	Klinisch-chemische Messgrößen .....	158

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Punktwerte der Antwortmöglichkeiten des PDS-Fragebogens. ....	6
Tabelle 2: Ermittlung der Pubertätsstadien anhand des PDS-Fragebogens. ....	8
Tabelle 3: Verwendete Methoden zur Bestimmung der Sexualhormone. ....	9
Tabelle 4: Verwendete Methoden zur Bestimmung klinisch-chemischer und hämatologischer Messgrößen. ....	10
Tabelle 5: Zeitliche Übersicht über die Feldphase. ....	22
Tabelle 6: Response auf die schriftliche Studieneinladung. ....	28
Tabelle 7: Studienteilnahme 2011, 2012 und 2013. ....	28
Tabelle 8: Alter der 81 Mütter und der 81 Kinder, die am Untersuchungstermin 2012 teilnahmen. ....	29
Tabelle 9: Körpergröße, Körpergewicht und BMI der untersuchten Kinder im Jahr 2012 und 2013. ....	30
Tabelle 10: Körperfettanteile nach Brook/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die arithmetischen Mittel der Hautfaltenmessungen des 1. und des 2. Untersuchers. ....	31
Tabelle 11: Taillenumfang im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. ....	31
Tabelle 12: Hüftumfang im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. ....	32
Tabelle 13: Quotient aus Taillen- und Hüftumfang im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. ....	32
Tabelle 14: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der anthropometrischen Merkmale von 2012, getrennt nach Jungen und Mädchen. ....	33
Tabelle 15: Berufliche Stellung des Vaters und der Mutter der untersuchten Kinder. ....	34
Tabelle 16: Monatliches Nettoeinkommen pro Haushalt in €. ....	34
Tabelle 17: Höchster allgemeinbildender Schulabschluss der Eltern des Kindes. ....	35
Tabelle 18: Raucherstatus in der Wohnung, in der die Kinder leben. ....	35
Tabelle 19: Stand der sexuellen Entwicklung (PDS-Skala) der Jungen und Mädchen 2011-2013. ....	37
Tabelle 20: Lage- und Streuungsmaße der Differenz zwischen 2011 und 2013 nach angegebenen PDS-Stadien. ....	38

Tabelle 21: Alter zum Zeitpunkt der Menarche in Jahren.....	38
Tabelle 22: Testosteron-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder. ....	39
Tabelle 23: Estradiol-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder.....	40
Tabelle 24: 17-Hydroxyprogesteron-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder. ....	40
Tabelle 25: Dehydroepiandrosteron-Sulfat-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder. ....	41
Tabelle 26: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der Sexualhormonkonzentrationen von 2012 getrennt nach Jungen (N=33) und Mädchen (N=43). ....	42
Tabelle 27: Anthropometrische Daten der Mädchen (erhoben 2012) aufgeteilt nach PDS- Stadium 2012. ....	43
Tabelle 28: Anthropometrische Daten der Jungen (erhoben 2012) aufgeteilt nach PDS- Stadium 2012. ....	43
Tabelle 29: Sexualhormone der Mädchen aufgeteilt nach PDS-Stadium 2012.....	44
Tabelle 30: Sexualhormone der Jungen aufgeteilt nach PDS-Stadium 2012.....	44
Tabelle 31: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der anthropometrischen Merkmale und der Sexualhormonkonzentrationen von 2012 der Mädchen (N=43). ....	45
Tabelle 32: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der anthropometrischen Merkmale und der Hormonkonzentrationen von 2012 der Jungen (N=33).....	45
Tabelle 33: PFOA-Konzentrationen im Blutplasma der Arnsberger Mütter und Kinder.....	46
Tabelle 34: PFOS-Konzentrationen im Blutplasma der Arnsberger Mütter und Kinder.....	47
Tabelle 35: PFHxS-Konzentrationen im Blutplasma der Arnsberger Mütter und Kinder.....	48
Tabelle 36: PFBS-Konzentrationen im Blutplasma der Arnsberger Mütter und Kinder. ....	48
Tabelle 37: PFNA-Konzentrationen im Blutplasma der Arnsberger Mütter und Kinder.....	49
Tabelle 38: Relative Rückgänge der gemessenen und geschätzten PFOA-Konzentrationen zwischen 2006 und 2012 aufgeteilt nach Jungen und Mädchen. ....	50
Tabelle 39: Mittlerer relativer Rückgang der PFOA-Konzentrationen zwischen 2006 und 2012 aufgeteilt nach der gemessenen PFOA-Konzentration 2006 (Quartilsaufteilung).....	50
Tabelle 40: Relative Rückgänge der gemessenen und geschätzten PFOS-Konzentrationen zwischen 2006 und 2012, aufgeteilt nach Jungen und Mädchen. ....	51

Tabelle 41: Relative Rückgänge der gemessenen PFOA- und PFOS-Konzentrationen der Mütter zwischen 2006 und 2012. ....	51
Tabelle 42: Mittlerer relativer Rückgang der PFOA-Konzentrationen der Mütter zwischen 2006 und 2012 aufgeteilt nach der gemessenen PFOA-Konzentration 2006 (Quartilsaufteilung).....	52
Tabelle 43: Halbwertszeiten der PFOA-Konzentrationen aufgeteilt nach Jungen und Mädchen in Jahren.....	52
Tabelle 44: Halbwertszeiten der PFOS-Konzentrationen aufgeteilt nach Jungen und Mädchen in Jahren.....	53
Tabelle 45: Halbwertszeiten der PFOA- und PFOS-Konzentrationen der Mütter in Jahren.....	53
Tabelle 46: PFAS-Konzentrationen aufgeteilt nach PDS-Stadien 2012 (Mädchen). ....	54
Tabelle 47: PFAS-Konzentrationen nach PDS-Stadien 2012 (Jungen). ....	54
Tabelle 48: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der Hormonkonzentrationen und der PFOA- und PFOS-Konzentration von 2012 der Mädchen. ....	55
Tabelle 49: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der Hormonkonzentrationen und der PFOA- und PFOS-Konzentration von 2012 der Jungen. ....	55
Tabelle 50: Geometrische Mittelwerte der Hormonkonzentrationen der 33 Jungen aufgeteilt nach der PFOA-Konzentration 2006 (Quartilsaufteilung). ....	56
Tabelle 51: Geometrische Mittelwerte der Hormonkonzentrationen der 43 Mädchen aufgeteilt nach der PFOA-Konzentration 2006 (Quartilsaufteilung). ....	56
Tabelle 52: Korrelationen nach Spearman zwischen kindlichen und mütterlichen PFAS-Plasmakonzentrationen von 2012 (N=76). ....	57
Tabelle 53: TT3-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder. ....	59
Tabelle 54: FT3-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder. ....	59
Tabelle 55: TT4-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder. ....	60
Tabelle 56: FT4-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder. ....	61
Tabelle 57: TSH-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder. ....	61
Tabelle 58: Gesamtcholesterin-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder. ....	62
Tabelle 59: HDL-Cholesterin-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder. ....	63
Tabelle 60: LDL-Cholesterin-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder. ....	63

Tabelle 61: Ergebnisse der klinisch-chemischen und hämatologischen Analysen für Mädchen und Jungen. ....	64
Tabelle 62: Cholesterinkonzentrationen nach PDS-Stadien 2012 (Mädchen). ....	65
Tabelle 63: Cholesterinkonzentrationen nach PDS-Stadien 2012 (Jungen). ....	65
Tabelle 64: Schilddrüsenhormonkonzentrationen nach PDS-Stadien 2012 (Mädchen). ....	66
Tabelle 65: Schilddrüsenhormonkonzentrationen nach PDS-Stadien 2012 (Jungen). ....	66
Tabelle 66: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der Hormonkonzentrationen und klinisch-chemischer Messgrößen bei 41 Mädchen. ....	67
Tabelle 67: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der Hormonkonzentrationen und klinisch-chemischer Messgrößen bei 33 Jungen. ....	67
Tabelle 68: Multivariate Betrachtung der Cholesterinkonzentrationen und der PFOA-Konzentrationen. Dargestellt sind lineare Modelle der longitudinal erhobenen Cholesterinkonzentrationen (2007-2012). ....	68
Tabelle 69: Multivariate Betrachtung der Cholesterinkonzentrationen und der PFOS-Konzentrationen. Dargestellt sind lineare Modelle der longitudinal erhobenen Cholesterinkonzentrationen (2007-2012). ....	69
Tabelle 70: Multivariate Betrachtung der LDL-Konzentrationen und PFOA-Konzentrationen. Dargestellt sind lineare Modelle der longitudinal erhobenen LDL-Konzentrationen (2007-2012). ....	69
Tabelle 71: Multivariate Betrachtung der LDL-Konzentrationen und PFOS-Konzentrationen. Dargestellt sind lineare Modelle der longitudinal erhobenen LDL-Konzentrationen (2007-2012). ....	70
Tabelle 72: Multivariate Betrachtung der GGT-Konzentrationen und PFOA-Konzentrationen. Dargestellt sind lineare Modelle der longitudinal erhobenen GGT-Konzentrationen (2007-2012). ....	70
Tabelle 73: Multivariate Betrachtung der GGT-Konzentrationen und PFOA-Konzentrationen. Dargestellt sind lineare Modelle der longitudinal erhobenen GGT-Konzentrationen (2007-2012). ....	71
Tabelle 74: Multivariate Betrachtung der Zielgröße Testosteron und der PFOA-Konzentrationen der Jungen. Dargestellt sind logistische Modelle ( $\leq 47$ pg/ml vs. $> 47$ pg/ml) der Testosteronkonzentrationen 2012 und GEE-Modelle (2007-2012). ....	73

Tabelle 75: Multivariate Betrachtung der Zielgröße Testosteron und der PFOS-Konzentrationen der Jungen. Dargestellt sind logistische Modelle ( $\leq 47$ pg/ml vs. $> 47$ pg/ml) der Testosteronkonzentrationen 2012 und GEE-Modelle (2007-2012). .....	74
Tabelle 76: Multivariate Betrachtung der Zielgröße Estradiol und der PFOA-Konzentrationen der Mädchen. Dargestellt sind logistische Modelle ( $\leq 6$ pg/ml vs. $> 6$ pg/ml) der Estradiolkonzentrationen 2012 und GEE-Modelle (2007-2012). .....	75
Tabelle 77: Multivariate Betrachtung der Zielgröße Estradiol und der PFOS-Konzentrationen der Mädchen. Dargestellt sind logistische Modelle ( $\leq 6$ pg/ml vs. $> 6$ pg/ml) der Estradiolkonzentrationen 2012 und GEE-Modelle (2007-2012). .....	76
Tabelle 78: Multivariate Betrachtung der Zielgröße Menarche und der PFOA-Konzentrationen der Mädchen. Dargestellt sind logistische Modelle (Eintritt ja vs. Eintritt nein) und lineare Modelle (Alter der Menarche). Bei den logistischen Modellen wurde der BMI zum Zeitpunkt der Blutentnahme und das Alter der Mädchen im Jahr 2013 als Confounder ausgewählt. ....	77
Tabelle 79: Multivariate Betrachtung der Zielgröße Menarche und der PFOS-Konzentrationen der Mädchen. Dargestellt sind logistische Modelle (Eintritt ja vs. Eintritt nein) und lineare Modelle (Alter der Menarche). Bei den logistischen Modellen wurde der BMI zum Zeitpunkt der Blutentnahme und das Alter der Mädchen im Jahr 2013 als Confounder ausgewählt. ....	78
Tabelle 80: Multivariate Betrachtung der Zielgröße DHEAS und der PFOA-Konzentrationen im Kollektiv der Jungen. Dargestellt sind logistische Modelle ( $\leq 1450$ ng/ml vs. $> 1450$ ng/ml) der DHEAS-Konzentrationen 2012 und lineare Modelle (log-transformiert). .....	79
Tabelle 81: Multivariate Betrachtung der Zielgröße DHEAS und der PFOS-Konzentrationen im Kollektiv der Jungen. Dargestellt sind logistische Modelle ( $\leq 1450$ ng/ml vs. $> 1450$ ng/ml) der DHEAS-Konzentrationen 2012. ....	80
Tabelle 82: Multivariate Betrachtung der Zielgröße DHEAS und der PFOA-Konzentrationen im Kollektiv der Mädchen. Dargestellt sind logistische Modelle ( $953 \leq$ ng/ml vs. $> 953$ ng/ml) der DHEAS-Konzentrationen 2012 und lineare Modelle (log-transformiert). .....	81

Tabelle 83: Multivariate Betrachtung der Zielgröße DHEAS und der PFOS-Konzentrationen im Kollektiv der Mädchen. Dargestellt sind logistische Modelle (953<=ng/ml vs. >953 ng/ml) der DHEAS-Konzentrationen 2012 und lineare Modelle (log-transformiert). .....	82
Tabelle 84: Multivariate Betrachtung der Zielgröße PDS-Stadium 2012. ....	83
Tabelle 85: Multivariate Betrachtung der Zielgröße PDS-Stadium 2012 und der PFOA-Konzentrationen. ....	84
Tabelle 86: Multivariate Betrachtung der Zielgröße PDS-Stadium 2012 und der PFOS-Konzentrationen. ....	84
Tabelle 87: Schilddrüsen- und Sexualhormone, Cholesterin-Konzentrationen der Kinder im Vergleich zu Referenzbereichen. ....	89
Tabelle 88: Kurzzusammenfassung der multivariaten Betrachtung ausgewählter Pubertätsindikatoren und der PFOA-Konzentrationen. ....	97
Tabelle 89: Kurzzusammenfassung der multivariaten Betrachtung ausgewählter Pubertätsindikatoren und der PFOS-Konzentrationen. ....	98
Tabelle 90: Bivariate Darstellung der Körpergröße, des Gewichtes und des BMI (jeweils 2012 und 2013) im Kollektiv der Mädchen. Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson ( $\rho_{Pear}$ ) und nach Spearman ( $\rho_{Spear}$ ).....	147
Tabelle 91: Bivariate Darstellung der Körpergröße, des Gewichtes und dies BMI (jeweils 2012 und 2013) im Kollektiv der Jungen. Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson ( $\rho_{Pear}$ ) und nach Spearman ( $\rho_{Spear}$ ).....	147
Tabelle 92: Körperfettanteile nach Durnin/Rahaman/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die arithmetischen Mittel der Hautfaltenmessungen des 1.- und des 2.-Untersuchers. ....	149
Tabelle 93: Körperfettanteile nach Durnin/Rahaman/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 1.-Untersuchers. ....	149
Tabelle 94: Körperfettanteile nach Durnin/Rahaman/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 2.-Untersuchers. ....	149
Tabelle 95: Körperfettanteile nach Brook/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die arithmetischen Mittel der Hautfaltenmessungen des 1.- und des 2.-Untersuchers. ....	150

Tabelle 96: Körperfettanteile nach Brook/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 1.-Untersuchers. ....	150
Tabelle 97: Körperfettanteile nach Brook/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 2.-Untersuchers. ....	150
Tabelle 98: Körperfettanteile nach Deurenberg im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die arithmetischen Mittel der Hautfaltenmessungen des 1.- und des 2.-Untersuchers. ....	151
Tabelle 99: Körperfettanteile nach Deurenberg im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 1.-Untersuchers. ....	151
Tabelle 100: Körperfettanteile nach Deurenberg im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 2.-Untersuchers. ....	151
Tabelle 101: Körperfettanteile nach Slaughter/Lohman im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die arithmetischen Mittel der Hautfaltenmessungen des 1.- und des 2.-Untersuchers. ....	152
Tabelle 102: Körperfettanteile nach Slaughter/Lohman im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 1.-Untersuchers. ....	152
Tabelle 103: Körperfettanteile nach Slaughter/Lohman im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 2.-Untersuchers. ....	152
Tabelle 104: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman der vier Methoden zur Berechnung des Körperfettanteils der Jungen (N=36). ....	153
Tabelle 105: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman der vier Methoden zur Berechnung des Körperfettanteils der Mädchen (N=45). ....	153
Tabelle 106: Detaillierte Aufstellung der beruflichen Stellung des Vaters und der Mutter der untersuchten Kinder. ....	154
Tabelle 107: Detaillierte Aufstellung des monatlichen Nettoeinkommens pro Haushalt in €. ....	155
Tabelle 108: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „Gab es in den Schwangerschaften nach 2002 Komplikationen?“ ....	156
Tabelle 109: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „Welche der folgenden Komplikationen traten auf: Fehlgeburt, eine weitere Fehlgeburt, Bluthochdruck, Schwangerschaftsdiabetes, Eklampsie oder Präeklampsie (Krämpfe), Fieber im Wochenbett, Weiteres?“ ....	156

Tabelle 110: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „In welchem Jahr trat die erste Fehlgeburt auf?“ .....	156
Tabelle 111: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „In welcher Schwangerschaftswoche trat die erste Fehlgeburt auf?“ .....	157
Tabelle 112: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „In welchem Jahr trat die weitere Fehlgeburt auf?“ .....	157
Tabelle 113: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „In welcher Schwangerschaftswoche trat die weitere Fehlgeburt auf?“ .....	157
Tabelle 114: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „Weitere Komplikationen, die auftraten.“ .....	157
Tabelle 115: C-reaktives Protein: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen. ....	158
Tabelle 116: Gesamtprotein: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.....	158
Tabelle 117: Triglyceride: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.....	159
Tabelle 118: GOT: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.....	159
Tabelle 119: GPT: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen. ....	160
Tabelle 120: GGT: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.....	160
Tabelle 121: Gesamt-Bilirubin: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.....	161
Tabelle 122: Hämoglobin: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.....	161
Tabelle 123: Hämatokrit: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.....	162
Tabelle 124: MCV: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.....	162
Tabelle 125: Erythrozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.....	163
Tabelle 126: Leukozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.....	163
Tabelle 127: Thrombozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.....	164

Tabelle 128: Segmentkernige Granulozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen. ....	164
Tabelle 129: Eosinophile Granulozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen. ....	165
Tabelle 130: Basophile Granulozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen. ....	165
Tabelle 131: Lymphozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen. ....	166
Tabelle 132: Monozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen. ....	166

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Scatterplots der PFOA-, PFOS-, PFNA- und PFHxS-Konzentrationen [ $\mu\text{g}/\text{l}$ ] von Müttern und Kindern im Jahr 2012. Die durchgezogene Linie stellt die Regressionsgerade, die gestrichelte Linien das 95%-Konfidenzintervall der individuellen Prognosewerte dar. .... 58

Abbildung 2: Pubertätsstadien 2011-2013 nach PDS-Fragebogen bei 48 Jungen und 50 Mädchen..... 87

Abbildung 3: Vergleich der TSH-Konzentrationen der Arnsberger Kinder mit Werten aus der KiGGS (getrennt nach Geschlecht). Angegeben ist je das 10., 50. und 90. Perzentil..... 90

Abbildung 4: Vergleich der Gesamt, LDL- und HDL-Cholesterin-Konzentrationen der Arnsberger Kinder mit Werten aus der KiGGS (getrennt nach Geschlecht). Angegeben ist je das 10., 50. und 90. Perzentil. .... 91

Abbildung 5: PFOA-Konzentrationen der Jungen, Mädchen und Mütter im Jahr 2012. .... 92

Abbildung 6: PFOA-, PFOS- und PFHxS-Konzentrationen bei Kindern. Vergleich zwischen 2006 und 2012. Logarithmische Skalierung. .... 93

Abbildung 7: Estradiol-, Testosteron-, DHEAS-Konzentrationen und BMI nach PDS-Stadien bei Jungen und Mädchen 2012. .... 95

Abbildung 8: PFOS-Konzentrationen der Jungen, Mädchen und Mütter im Jahr 2012..... 144

Abbildung 9: PFHxS-Konzentrationen der Jungen, Mädchen und Mütter im Jahr 2012. .... 145

Abbildung 10: PFNA-Konzentrationen der Jungen, Mädchen und Mütter im Jahr 2012 ..... 146

## Abkürzungen

17-OHP	17-Hydroxyprogesteron
AIC	Akaike Information Criterion
BMI	Body Mass Index
DHEAS	Dehydroxyepiandrosteron-Sulfat
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FT3	Freies Trijodthyronin
FT4	Freies Thyroxin
GEE	Generalized Estimating Equations
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GM	geometrischer Mittelwert
GnRH	Gonotropin-releasing Hormon
HAWIK	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder
HBM	Human-Biomonitoring
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
KI	Konfidenzintervall (95 %)
KiTAP	Kinderversion der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
LANUV NRW	Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz, Nordrhein-Westfalen
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MKUNLV NRW	Ministerium für Klimaschutz, Umwelt, Natur, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, Nordrhein Westfalen
OGK	Obere Grenze des Konfidenzintervalls
OR	Odds Ratio
PDS	Pubertal Development Scales
PFAS	Per- and Polyfluorinated Alkyl Substances
PFBA	Perfluorbutansäure
PFBS	Perfluorbutansulfonsäure
PFDA	Perfluordecansäure

PFHpA	Perfluorheptansäure
PFHxA	Perfluorhexansäure
PFHxS	Perfluorhexansulfonsäure
PFOA	Perfluoroctansäure
PFOS	Perfluoroctansulfonsäure
PFPA	Perfluorpentansäure
POP	Persistent Organic Pollutant
QIC	Quasi-Akaike Information Criterion
R <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß
RUB	Ruhr-Universität Bochum
(T)T3	(Totales) Trijodthyronin
(T)T4	(Totales) Thyroxin
THV	Taille-Hüft-Verhältnis
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UBA	Umweltbundesamt
UGK	Untere Grenze des Konfidenzintervalls

## 1 Einleitung

### 1.1 Hintergrund

2006 wurden erhöhte Konzentrationen perfluorierter Verbindungen (per- and polyfluorinated alkyl substances; PFAS) im Trinkwasser von Wasserwerken des Hochsauerlandkreises festgestellt. Hauptkomponente in Anteilen von 50 - 80 % war die Perfluorooctansäure (perfluorooctanoic acid; PFOA). Im Trinkwasser aus Wasserwerken, die Rohwasser aus Ruhr und Möhne entnahmen, fanden sich bis zu 0,52 µg PFOA/l [Skutlarek et al. 2006]. Es stellte sich heraus, dass diese Kontamination durch das Aufbringen von Industrieabfall auf landwirtschaftliche Flächen verursacht worden war. Die Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum (RUB) konzipierte daraufhin im Auftrag des Landes NRW eine prospektive Querschnittstudie und untersuchte im Jahr 2006 in der Region Arnsberg die Plasma-Konzentrationen perfluorierter Verbindungen in verschiedenen Kollektiven, darunter auch bei 5 bis 6-jährigen Kindern und ihren Müttern (insgesamt 90 Mutter-Kind-Paare). Sämtliche untersuchten Mutter-Kind-Paare waren nach Einschätzung des Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (LANUV NRW) zwischen 2004 und Mai 2006 erhöhten PFOA-Konzentrationen über das Trinkwasser ausgesetzt [LANUV 2011]. Die Konzentrationen im Blutplasma waren 2006 etwa 4 bis 8-fach höher als in unbelasteten Vergleichskollektiven [Hölzer et al. 2008]. Dasselbe Kollektiv, zu dem neben den Mutter-Kind-Paaren auch weitere ca. 70 Mütter und 100 Männer Arnsbergs gehörten, wurde von der Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der RUB in den Jahren 2007, 2008 und 2010 wiederholt untersucht. Schwerpunkt dieser Follow-up-Studien war die Beobachtung des Rückgangs der inneren Belastung gegenüber PFOA. Die Trinkwasserbelastung wurde im Wesentlichen durch Aktivkohlefilterung (seit Juli 2006) sowie die Verminderung des weiteren Eintrags in Oberflächengewässer deutlich, zeitweilig unter die analytische Nachweisgrenze, gesenkt. Die Ergebnisse der ersten beiden Folgestudien sind in detaillierten Berichten

veröffentlicht, die auf den Internetseiten des Auftraggebers<sup>1</sup> abrufbar sind. Sie sind auch international publiziert [Hölzer et al. 2009; Brede et al. 2010].

Die erhöhte, inzwischen langsam rückläufige innere Belastung der ca. 40.000 Arnsberger Bürger mit PFOA erfordert aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes eine weitere Beobachtung. Weil die chronischen Wirkungen perfluorierter Verbindungen Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion sind, sollen Hinweise aus der aktuellen Literatur aufgegriffen und die Pubertätsentwicklung Arnsberger Kinder überprüft werden.

## 1.2 Hinweise auf Entwicklungstoxizität perfluorierter Verbindungen

Einen Überblick über tierexperimentelle Studien mit PFOA und PFOS geben Lau et al. [2004]. Aktuell wurde eine ausführliche Literaturzusammenstellung tierexperimenteller und humaner Beobachtungsstudien von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit publiziert [EFSA 2014]. Teratogene Wirkungen von PFOS wurden meist erst bei maternotoxischen Dosen beobachtet. Dagegen bewirkte die Verabreichung von PFOS an trächtige Tiere dosisabhängig deutliche Schäden bei den Nachkommen. Es scheint, ähnlich wie bei den Dioxinen PCDD/F und den polychlorierten Biphenylen (PCB), dass die pränatale Exposition von entscheidender Bedeutung ist. Morbidität und Mortalität der Nachkommen waren mit der Körperlast gegenüber PFOS (Leber- und Serumgehalte) assoziiert. Bei Ratten und Mäusen waren die Wirkungen nahezu identisch. Auch bei anderen Spezies (Hühner, Wachteln) wurden entwicklungstoxische Effekte durch PFOS beobachtet. Überlebende Nachkommen wiesen nach pränataler Exposition Entwicklungsdefizite (z.B. verzögerte Gewichtszunahme, neurologische Defizite) auf.

Ähnlich wie bei PCDD/F und PCB werden Interaktionen mit den Schilddrüsenhormonen als Mechanismen der entwicklungstoxischen Wirkungen diskutiert. So waren beispielsweise die Spiegel von Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) bei pränataler PFOS Exposition erniedrigt. Offenbar sind die entwicklungstoxischen Effekte besonders bei Exposition im letzten Fünftel der

---

<sup>1</sup> <http://www.lanuv.nrw.de/gesundheit/epi-studien/pft.htm>

Schwangerschaft ausgeprägt. Möglicherweise wird insbesondere die perinatale Lungenentwicklung durch PFOS beeinträchtigt.

In einer Übersichtsarbeit von Lau et al. [2007] wird über Langzeitfütterungsversuche mit Ratten berichtet. Es konnten Anzeichen für reproduktionstoxische Effekte von PFOA in der männlichen Folgegeneration festgestellt werden: die Hoch-Dosis-Gruppe zeigte eine Verzögerung des Pubertätsbeginns und ein geringeres Körpergewicht. Es ist bekannt, dass die Halbwertszeiten der Elimination bei Ratten deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen. Bei Mäusen ist der Einfluss nicht beobachtet worden.

Eine Studie von Johansson et al. [2008] mit Mäusen lässt den Schluss zu, dass PFOA und PFOS bei neonataler Exposition ähnliche verhaltenstoxische Effekte bewirken, wie dies von anderen persistenten organischen Verbindungen (POPs) bereits bekannt ist. Insgesamt zeigt sich, dass einige perfluorierte Verbindungen wie PFOA und PFOS offenbar wie PCDD/F, PCB und andere POPs im Tiermodell entwicklungstoxisch sind.

Zur Entwicklungstoxizität perfluorierter Verbindungen beim Menschen gibt es bisher nur wenige Studien. Erste Hinweise lassen sich aus 2 Studien ableiten. Bei einer im Bereich der Hintergrundbelastung liegenden Exposition gegenüber perfluorierten Verbindungen wurden folgende Beobachtungen beschrieben: Fei et al. [2007, 2008] fanden eine negative Assoziation zwischen PFOA-Gehalten in mütterlichem Plasma und dem Geburtsgewicht. Apelberg et al. [2007a; 2007b] beobachteten eine negative Assoziation zwischen den PFOS- und PFOA-Gehalten im Nabelschnurblut und Geburtsgewicht und Körpergröße. Die Effekte waren allerdings schwach ausgeprägt. In einer Untersuchung eines über das Trinkwasser exponierten Kollektives aus Little Hocking, USA, konnte keine Assoziation erhöhter PFOA-Konzentrationen mit erniedrigtem Geburtsgewicht festgestellt werden [Nolan et al. 2009].

Ähnlich wie bei den anderen POPs werden auch für perfluorierte Verbindungen im Tierversuch Suppressionen der Schilddrüsenhormone beschrieben [Lau et al. 2007]. Auch wurden Interaktionen mit den Sexualhormonen festgestellt, die sich, je nach Art der Verbindung, unterschiedlich ausprägen [Jensen und Leffers 2008]. Nach Lau et al. [2007] lassen sich die Beobachtungen wie folgt zusammenfassen: In mehreren Studien wurde übereinstimmend nach Gabe von PFOA an männliche Ratten eine Abnahme der Testosteron- und ein Anstieg der Estradiolgehalte im Serum

festgestellt. Der Anstieg der Estradiolspiegel war mit einer erhöhten Induktion der Leber-Aromatase in der Leber assoziiert. Ferner wurde bei chronisch PFOA-exponierten Ratten die Beeinflussung der Sexualhormonspiegel mit der Induktion von Leydigzelladenomen in Verbindung gebracht. In allen bisher bekannten Humanstudien wurden auch bei hochbelasteten Arbeitern keine derartigen Assoziationen zwischen der Belastung gegenüber perfluorierten Verbindungen und Einflüssen auf den Schilddrüsenhormon- und Sexualhormonstatus beobachtet. Allerdings wurde in Humanstudien bei hoch PFOA-exponierten Arbeitern ein Anstieg des Vorläufers des Testosterons, 17-alpha Hydroxyprogesteron (17-OHP), mit steigendem PFOA beschrieben [Olsen et al. 1998]. Es wird vermutet, dass PFOA die Umwandlung von 17-OHP zu Testosteron unterdrückt. In Subgruppen wurde eine signifikante Assoziation zu den Prolactin- und TSH-Konzentrationen festgestellt. Olsen et al. [2003] fanden Hinweise darauf, dass die T3-Serumkonzentration mit der PFOS- und PFOA-Belastung steigt. Insgesamt scheinen die Ergebnisse aus dem Tiermodell nicht in Einklang mit den Humandaten zu stehen. Eine durch perfluorierte Verbindungen bedingte Modulation der Schilddrüsenhormone bei hoher Belastung scheint aber möglich zu sein.

Eine Veröffentlichung des C8 Science Panels berichtet von einer durchschnittlichen Verzögerung des Pubertätseintritts bei Mädchen um 130 Tage in der am höchsten PFOA-belasteten Gruppe im Vergleich zur am niedrigsten belasteten Gruppe des Studienkollektives [Lopez-Espinosa et al. 2011].

### 1.3 Ziel und Fragestellungen

Bei Mutter-Kind-Paaren aus dem über das Trinkwasser mit PFOA belasteten Arnsberger Kollektiv sollen mögliche gesundheitliche Wirkungen perfluorierter Verbindungen auf die kindliche Gesundheit, hier insbesondere die Pubertätsentwicklung, mit folgenden Fragestellungen untersucht werden:

- Wie ist der Stand der sexuellen Entwicklung - gemessen an den Ergebnissen des Pubertal Development Scale (PDS) - bei den untersuchten Kindern in den Jahren 2011, 2012 und 2013?
- Wie hoch sind die Konzentrationen der Hormone T3, T4, FT3, FT4, TSH, Testosteron, Estradiol, der Hormonvorstufen DHEAS und 17-OHP bzw. der

klinisch-chemischen Messgrößen Gesamt- bzw. LDL-, HDL-Cholesterin bei der Blutuntersuchung 2012? Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf Leber- und Stoffwechsellmessgrößen, die zurzeit in der Diskussion stehen, von PFAS beeinflusst zu werden.

- Wie hoch ist die innere Belastung der untersuchten Mütter und Kinder mit perfluorierten Verbindungen bei der Blutuntersuchung 2012? Dabei soll die Veränderung der Belastung im Vergleich zum Jahr 2006 dargestellt werden. Ebenfalls wird auf familiäre Zusammenhänge geprüft.
- Sind die Hormonbestimmungen und der BMI untereinander und mit den Ergebnissen des PDS-Fragebogens assoziiert? Welche Schlüsse lässt die Auswertung dieser Informationen auf die Pubertätsentwicklung zu?
- Unterscheiden sich die mittels PDS-Fragebogen und Hormonbestimmung ermittelten Marker der Pubertätsentwicklung zwischen niedrig und hoch PFAS-belasteten Kindern?

## 2 Methodik

### 2.1 Untersuchungsinstrumente

#### 2.1.1 Fragebögen

##### Fragebogen zum Selbstausfüllen (Gesundheitsfragebogen)

Neben Größe und Gewicht wurden im Gesundheitsfragebogen Angaben zur Exposition gegenüber Tabakrauch, zu etwaigen Erkrankungen und Medikamenteneinnahmen des Kindes erfragt (Gesundheitsfragebogen siehe Abschnitt 8.11, S. 127). Zusätzlich wurde die Möglichkeit eingeräumt, Beunruhigungen aufgrund der PFAS-Belastung Ausdruck zu verleihen.

##### Interview-Fragebogen

Im Rahmen eines Interviews am Untersuchungstag wurden der aktuelle Lebensmittel- und Trinkwasserkonsum, sowie der Sozialstatus erhoben (Fragebogen siehe Abschnitt 8.12, Seite 130). Weiterhin wurden die Mütter zu Schwangerschaften nach 2003 und Schwangerschaftskomplikationen befragt.

##### Pubertal Development Scale-Fragebogen

Die Erfassung der Pubertätsentwicklung erfolgte mittels des PDS (Pubertal Development Scale)-Fragebogens [Petersen et al. 1988; Carskadon und Acebo 1993; Watzlawik 2009]. Dieses Instrument ermöglicht, pubertäre Entwicklungsstadien bei Jungen und Mädchen anhand verschiedener anamnestisch erfragter Kriterien zu differenzieren. Es handelt sich hierbei um die Einschätzung eines Elternteils (Mutter) bzgl. der Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Tabelle 1).

Tabelle 1: Punktwerte der Antwortmöglichkeiten des PDS-Fragebogens.

Frage	Antwortmöglichkeit	Punktwert
Ist Ihr Sohn/Ihre Tochter größer geworden? (Hat das beschleunigte Körperwachstum begonnen?)	Hat noch nicht begonnen.	1
	Fängt langsam an.	2
	Hat auf jeden Fall schon angefangen.	3
	Das Körperwachstum ist abgeschlossen.	4
Haben Sie bei Ihrem	Hat noch nicht begonnen.	1

Arnsberg-Kohorte: Pubertätsentwicklung PFAS-exponierter Kinder

Frage	Antwortmöglichkeit	Punktwert
Sohn/Ihrer Tochter Veränderungen der Haut, insbesondere Pickel, festgestellt?	Fängt langsam an.	2
	Hat auf jeden Fall schon angefangen.	3
	Die Hautveränderungen sind abgeschlossen.	4
Hat bei Ihrer Tochter/Ihrem Sohn das Wachsen der Haare im Achsel- und Schambereich schon begonnen?	Hat noch nicht begonnen.	1
	Fängt langsam an.	2
	Hat auf jeden Fall schon angefangen.	3
	Die Körperbehaarung meiner Tochter /meines Sohnes entspricht schon der einer erwachsenen Frau/ eines erwachsenen Mannes.	4
Mädchen-spezifische Fragen		
Hat bei Ihrer Tochter das Wachstum der Brüste schon begonnen?	Hat noch nicht begonnen.	1
	Fängt langsam an.	2
	Hat auf jeden Fall schon angefangen.	3
	Die Brüste meiner Tochter sehen schon so aus wie bei einer erwachsenen Frau.	4
Hat Ihre Tochter schon Ihre 'Tage' (Monatsblutung) bekommen?	Nein.	1
	Ja, die erste Monatsblutung meiner Tochter war am _____ (Monat/Jahr)	4
Jungen-spezifische Fragen		
Hat bei Ihrem Sohn das Wachstum der Barthaare bereits begonnen?	Hat noch nicht begonnen.	1
	Ja, ein paar Barthaare wachsen an vereinzelt Stellen.	2
	Ja, viele Barthaare wachsen an mehreren Stellen.	3
	Meinem Sohn wächst ein richtiger Bart wie bei einem erwachsenen Mann.	4
Hat sich die Stimme Ihres Sohnes schon verändert?	Die Stimme hat sich noch nicht verändert.	1
	Die Stimme hat sich etwas verändert.	2
	Die Stimme hat sich deutlich verändert.	3
	Mein Sohn hat den Stimmbruch schon hinter sich. Seine Stimme entspricht der eines erwachsenen Mannes.	4

Es werden fünf Pubertätsstadien erfasst: Vorpubertät (Stadium I), beginnende Pubertät (Stadium II), mitten in der Pubertät (Stadium III), fortgeschrittene Pubertät (Stadium IV) und Postpubertät (Stadium V). Gemäß Watzlawik [2009], wird für jede Antwortoption, bis auf die Antwortmöglichkeit „weiß ich nicht“ (PDS-Fragebögen S. 120 ff im Anhang), ein Punktwert vergeben. Die Angabe zur Menarche fließt nicht als Zahlenwert in die Berechnung ein, sondern wird als Zusatzkriterium betrachtet. Es werden Punktsommen aus 2 ( ♀: Achsel-/Schambehaarung und Brustwachstum [+)

Zusatzkriterium Menarche]) bzw. 3 Fragen ( Achsel-/Schambehaarung, Bartwachstum, Stimmbruch) berechnet (Tabelle 2). Wie von Chan et al. [2010] beschrieben, werden die Punktwerte addiert und einem Pubertätsstadium zugeordnet.

Tabelle 2: Ermittlung der Pubertätsstadien anhand des PDS-Fragebogens.

Pubertätsstadium	Mädchen	Jungen
I = Vorpubertät	2 Punkte, keine Menarche	3 Punkte
II = Beginnende Pubertät	3 Punkte, keine Menarche	4 oder 5 Punkte
III = Mitten in der Pubertät	> 3 Punkte, keine Menarche	6, 7 oder 8 Punkte
IV = Fortgeschrittene Pubertät	≤ 7 Punkte, Menarche	9-11 Punkte
V = Postpubertät	8 Punkte, Menarche	12 Punkte

Der Fragebogen wurde um zusätzliche Fragen zur Pubertätsentwicklung erweitert (Fragen 6-11, ab S. 120 im Anhang), welche von Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Arbeitseinheit für Entwicklungspsychologie der Ruhr-Universität Bochum entwickelt und erstmals in der Duisburger/Bochumer Kohortenstudie 2010-2011 eingesetzt wurden.

### 2.1.2 Blutproben

#### Blutentnahme, Behandlung der Blutproben

Die Blutentnahme fand üblicherweise an sitzenden, selten auch an liegenden Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus der Kubitalvene statt. Die Blutproben wurden mittels handelsüblicher Blutentnahmesysteme (EDTA-S-Monovetten, abgenommen mit Sarstedt-Multifly-Set) entnommen. Abnahme- und Verarbeitungsprozeduren wurden ebenso wie die verwendeten Materialien in Absprache mit dem analysierenden Labor der Universität Erlangen detailliert festgelegt. Es wurden die gleichen Materialien wie in den HBM-Studien 2006, 2007 und 2008 und 2010 im Auftrag des Landes NRW verwendet. Mögliche Kontaminationen der Butterfly-Entnahmesysteme, Blutentnahmeröhrchen, Pipettenspitzen und Eppendorfgefäße durch perfluorierte Verbindungen wurden bei der ersten HBM-Studie in Arnsberg überprüft und blieben ohne Hinweis auf Kontaminationen durch perfluorierte Verbindungen. Den Teilnehmerinnen und Teilnehmern wurden - je nach Umfang der Untersuchungen - zwischen 5 und 30 ml Blut entnommen. Die Proben wurden am Studienort nach der

Entnahme bei 4-8 °C gelagert, am selben Tag in das Labor der Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum transportiert und dort für die weiteren Laboruntersuchungen aufgearbeitet und für den Versand präpariert.

#### PFAS-Human-Biomonitoring

Die Analysen der perfluorierten Verbindungen wurden durch das Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen durchgeführt. Für Details zur Methodik sei auf den Abschlussbericht der ersten HBM-Studie<sup>2</sup> verwiesen, der auf der Homepage des MKULNV NRW veröffentlicht worden ist.

#### Sexualhormone

Die Bestimmung der Sexualhormone erfolgte im Hormonlabor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen mit den dort etablierten Methoden (Tabelle 3).

Die Konzentrationen folgender Sexualhormone wurden im kindlichen Serum bestimmt: Testosteron, Estradiol sowie die Vorstufen DHEAS und 17-OHP.

Tabelle 3: Verwendete Methoden zur Bestimmung der Sexualhormone.

Hormon [Einheit]	Testverfahren	Assay-Varianz (Inter/Intra)	Messbereich
Estradiol [pg/ml]	Radioimmunoassay	9,8/9,3 %	5-5.000
Testosteron [ng/dl]	Radioimmunoassay	9,3/6,4 %	4-1.600
DHEAS [ng/ml]	Chemilumineszenz-Immunoassay	8,5/4,0 %	150 – 10.000
17-OHP [ng/dl]	Kompetitiver Enzymimmunoassay	10,8/4,7 %	4-2.000

---

<sup>2</sup> Bericht „Querschnittsstudie zur Untersuchung der inneren Belastung von Mutter-Kind-Paaren und Männern in Gebieten erhöhter Trinkwasserbelastung mit perfluorierten Verbindungen“ [2007] abrufbar unter:

[http://www.umwelt.nrw.de/ministerium/presse/presse\\_extra/pdf/pft\\_abschlussbericht.pdf](http://www.umwelt.nrw.de/ministerium/presse/presse_extra/pdf/pft_abschlussbericht.pdf)

Klinisch-chemische und hämatologische Messgrößen sowie Schilddrüsenhormone

Diese Messgrößen wurden im Institut für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin der Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinik Bergmannsheil, Bochum, mit den dort etablierten Methoden bestimmt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Verwendete Methoden zur Bestimmung klinisch-chemischer und hämatologischer Messgrößen.

Messgröße	Methode/Assaytyp	System/Assay
Entzündungsparameter		
C-reaktives Protein	Immunturbidimetrie	Synchron Dx800
Gesamtcholesterin	Enzymatische Bestimmung	Synchron Dx800
LDL-Cholesterin	Homogener direkter Assay	Synchron Dx800
HDL-Cholesterin	Homogener direkter Assay	Synchron Dx800
Leberwerte/Enzyme		
Glutamat-Pyruvat-Transferase	Kinetische enzymatische Methode	Synchron Dx800
Glutamat-Oxalacetat-Transferase	Kinetische enzymatische Methode	Synchron Dx800
$\gamma$ -Glutamyl-Transferase	Kinetische enzymatische Methode	Synchron Dx800
Bilirubin, gesamt	Endpunkt-Diazo-Methode	Synchron Dx800
Blutbild		
Hämoglobin	Hämoglobincyanid	Coulter DxH
Hämatokrit	Impedanzmessung	Coulter DxH (wird berechnet)
Mittleres Volumen der Erythrozyten	Impedanzmessung	Coulter DxH (wird abgeleitet)
Erythrozyten	Impedanzmessung	Coulter DxH
Thrombozyten	Impedanzmessung	Coulter DxH
Leukozyten	Impedanzmessung und optische Methode	Coulter DxH
Differentialblutbild		
Segmentkernige Granulozyten	Konduktivitätsmessung oder manuelle lichtmikroskopische Differenzierung	
Eosinophile Granulozyten		
Basophile Granulozyten		
Lymphozyten		
Monozyten		

Messgröße	Methode/Assaytyp	System/Assay
Schilddrüsenhormone		
TSH basal	Sandwich-Assay	Coulter DxI/ Access HYPERsensitive hTSH-Assay
T3, freies	Kompetitiver Bindungs-Assay	Coulter DxI/ Access Free T3- Assay
T3, gesamt	Kompetitiver Bindungs-Assay	Coulter DxI/ Access Total T3- Assay
T4, freies	Zweischrittverfahren	Coulter DxI/ Access Free T4- Assay
T4, gesamt	Kompetitiver Bindungs-Assay	Coulter DxI/ Access Total T3- Assay
Gesamtprotein	Biuret	SynchronDxC800

### 2.1.3 Wasser- und Urinproben

Die Probandinnen und Probanden wurden anlässlich des Untersuchungstermins im Jahr 2012 um die Abgabe einer Trinkwasserprobe aus ihrem Haushalt gebeten. Die Trinkwasser-Proben wurden von den Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus dem häuslichen Wasserleitungssystem entnommen. Dafür erhielten sie schriftliche Hinweise zur Entnahme und Lagerung der Proben (Abschnitt 8.9, S. 125). Die Probandinnen und Probanden brachten die Proben am Untersuchungstag in das Gesundheitsamt mit. Die Analyse der Trinkwasserproben erfolgte durch das Zentrallabor (organische Analytik) des Landesamts für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW. Außerdem wurden alle Probandinnen und Probanden um die Abgabe einer Urinprobe gebeten. Sie erhielten schriftliche Hinweise zur Entnahme der Proben (Abschnitt 8.9, S. 125).

Die Entnahme, Aufbereitung und Analytik der Wasser- und Urinproben ist nicht Gegenstand des Auftrages dieser Untersuchung und wird deshalb in diesem Bericht nicht weiter beschrieben. Der Auftraggeber stimmte der Probensammlung zu.

### 2.1.4 Anthropometrische Messung

#### Größe/Gewicht/Taillenumfang/Hüftumfang

Die Kinder wurden anlässlich der Untersuchung im Jahr 2012 gewogen. Außerdem wurden Körpergröße, Taillen- und Hüftumfang gemessen. Körpergewicht und -größe wurden 2013 erneut mittels Fragebogen erhoben (Abschnitt 8.15, S. 141). Auf

Grundlage der Untersuchung bzw. Fragebögen wurde der Body-Mass-Index berechnet (Gewicht [kg]/Größe [m]<sup>2</sup>).

#### Körperfettanteil

Die Bestimmung des Körperfettanteils erfolgte mittels Calipometrie (Hautfaltendickemessung). Jede Messung wurde zweimal von zwei geschulten Mitarbeiterinnen durchgeführt (Protokollbogen Abschnitt 8.13, S. 139), die während der Studie nicht wechselten. Zur Messung wurde ein geeichtes Messgerät (Harpenden Skinfold Caliper) eingesetzt, mit dem an definierten Körperregionen (Biceps, Triceps, Scapula, Crista iliaca) die Dicke des Unterhautfettgewebes gemessen wurde.

Zur Berechnung des Körperfettanteils sind vier verschiedene Ansätze bekannt. Nach Korrelationsprüfung der Methoden (siehe Tabelle 104 und Tabelle 105 im Anhang) wurde der Berechnungsansatz nach Siri [1956] und Brook [1971] gewählt:

#### Körperdichte:

Jungen: Körperdichte =  $1,1690 - 0,0788 * \log_{10}(\text{Summe 4 Hautfalten})$ ;

Mädchen: Körperdichte =  $1,2063 - 0,0999 * \log_{10}(\text{Summe 4 Hautfalten})$ ;

#### Körperfettanteil:

Körperfett [%] =  $(4,95/\text{Körperdichte} - 4,5) * 100$

#### 2.1.5 Neuro-psychologische Untersuchungen

Zur Untersuchung der neuro-psychologischen Kindesentwicklung wurden ein standardisierter Intelligenztest für Kinder (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-IV; [Petermann und Petermann 2008])) sowie eine Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Kinder (KiTAP; [Psytest 2009]) von speziell geschulten Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Abteilung für Entwicklungspsychologie der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt.

Beide Testungen fanden in einem eigenen Raum statt. Pro Kind war ein Zeitumfang von ca. 40 Minuten (KiTAP) bzw. 90-120 Minuten (HAWIK-IV) erforderlich. Es wurde für den HAWIK-IV ein gesonderter, zweiter Untersuchungstermin vereinbart. Die Testergebnisse des HAWIK und der KiTAP wurden den Eltern schriftlich mitgeteilt.

Das Angebot der psychologischen Testverfahren erfolgte nach Zustimmung des Auftraggebers. Die Testungen waren aber nicht Bestandteil des Auftrages dieser Untersuchung und werden deshalb in diesem Bericht nicht weiter beschrieben.

## 2.2 Ethikkommission

Der Antrag an die Ethikkommission wurde am 17. November 2011 durch die Ethikkommission zustimmend bewertet (Registriernummer 4082-11).

## 2.3 Einverständniserklärung und Datentreuhänderschaft

Für die Einwilligung in die geplanten Analysen der Proben sowie die Auswertung der psychologischen Untersuchungen und der Fragebögen wurden die Unterschriften beider Elternteile und des Kindes erbeten (ab Abschnitt 8.4, S. 118). Die Untersuchung wurde durchgeführt, wenn wenigstens Kind und Mutter ihr Einverständnis gaben. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden ebenfalls um die Einwilligung gebeten, nicht zur Analyse verwendete Probenreste anonymisiert zu weiteren wissenschaftlichen Zwecken nutzen zu dürfen.

Die Probandendaten (Fragebogen, Biomonitoring) wurden im auswertenden Institut unter Bezug auf eine Studiennummer gespeichert (Pseudonymisierung). Namen und Anschriften der Teilnehmer und Teilnehmerinnen wurden durch einen Datentreuhänder verwaltet. Die Funktion des Datentreuhänders übernahmen Mitarbeiter des Gesundheitsamtes des Hochsauerlandkreises in Arnsberg. Diese verwalten die Verknüpfung zwischen Namen und Adresse der Teilnehmer und Studiennummer zum Zwecke einer späteren Befundmitteilung oder Benachrichtigung und für den Fall eines nachträglichen Widerrufs der Einwilligung.

Die Rechner, auf denen die pseudonymisierten Daten bearbeitet wurden, sind entsprechend dem an der Ruhr-Universität Bochum üblichen Sicherheitsstandard vor unautorisiertem Zugriff geschützt (nur passwortgeschützter Zugang möglich, aktueller Virenschutz über vom Rechenzentrum bereit gestellte professionelle Software (derzeit SOPHOS®), aktuelle Software-Updates).

## 2.4 Versicherung und Aufwandsentschädigung

Für die direkten Wege zwischen Wohnort und dem Arnsberger Gesundheitsamt, in dem die psychologische Leistungsdiagnostik und die Blutentnahme stattfanden, bestand eine Wege-Unfallversicherung durch die Unfallkasse NRW (Bereich Grundsatz Rehabilitation und Entschädigung, Sankt-Franziskus-Straße 146, 40470 Düsseldorf).

Für die Teilnahme an den verschiedenen Studienabschnitten wurden Aufwandsentschädigungen nach folgender Staffelung ausgezahlt:

2011: Fragebogen = 10,- €, HAWIK = 10,- €, KITAP = 10,- €;

2012: Fragebogen = 10,- €, Blutentnahme Mutter/Kind = 20,- €;

2013: Fragebogen = 10,- €.

## 2.5 Datenauswertung/Statistik

Die Ergebnisse der Blutanalysen (PFAS-Plasmakonzentrationen, Hormonkonzentrationen, klinisch-chemische und hämatologische Untersuchungen), wurden in Form von Excel-Tabellen vom jeweiligen analysierenden Labor an die Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin übersendet. Bei den Fragebogendaten fand eine Doppelteingabe statt, der Import dieser Daten erfolgte über ASCII- bzw. Access-Dateien. Die Daten wurden dann in das SAS-Datenbankformat umgewandelt. Die weitere Bearbeitung und Auswertung erfolgte mit SAS Version 9.3 (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, North Carolina 27513, USA).

Aus Gründen der einheitlichen Darstellung werden die Konzentrationen der perfluorierten Verbindungen in diesem Bericht üblicherweise in µg/l auf eine Dezimalstelle gerundet dargestellt. Diese Form der Darstellung erfolgt aus Gründen der einheitlichen Formatierung und darf nicht als Angabe der aus chemisch-analytischer Sicht signifikanten Stellen missverstanden werden.

Zur Datendeskription wurden statistische Lage- und Streuungsmaße errechnet und tabellarisch dargestellt. Die Verteilung der Konzentrationen wurde mittels QQ (Quantil-Quantil)-Plots visualisiert. Unterschiede zwischen belasteten Gruppen wurden mit geeigneten Verfahren (z.B. t-test der logarithmierten Daten oder Wilcoxon-Rangsummentest) geprüft.

Grundlage zur Berechnung der Halbwertszeit ist die Annahme eines Ein-Kompartiment-Modells und einer Ausscheidungskinetik erster Ordnung. Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$$\text{Halbwertszeit [Jahre]} = \frac{-\ln 2 * \text{Abstand der Blutentnahmetermine [Tage]}}{\ln \left( \frac{\text{PFOA-Konzentration 2012}}{\text{PFOA-Konzentration 2006}} \right)} / 365,25.$$

Der monotone Zusammenhang zwischen Pubertätsindikatoren, Confoundern und PFAS-Konzentrationen wurde mittels des Spearman-Korrelationskoeffizienten  $\rho_{\text{Spear}}$  berechnet [Fahrmeir et al. 2011]. Mit Werten zwischen -1 und 1 signalisiert dieser einen gleichsinnigen monotonen bzw. einen gegenseitigen monotonen Zusammenhang.

Rückschlüsse auf einen möglichen linearen Zusammenhang wurden durch Anwendung des Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizienten  $\rho_{\text{Pear}}$  getätigt. Zunehmende x-Werte führen zu linear wachsenden y-Werten, falls sich der Korrelationskoeffizient der 1 annähert. Entsprechend deuten negative Werte auf einen gegensinnigen Zusammenhang hin. Wenn  $\rho_{\text{Pear}} \approx 0$  ist, liegt keine Korrelation vor.

Mittels der Fisher-Transformation und der t-Verteilung wurde geprüft, ob sich die jeweiligen Korrelationskoeffizienten signifikant von 0 unterscheiden. Als Signifikanzniveau wurde hier, wie auch bei allen weiteren Berechnungen, 5 % gewählt.

Der Einfluss der Blutkonzentrationen perfluorierter Verbindungen auf die Zielgrößen wurde mit multivariaten Verfahren unter Berücksichtigung möglicher Confounder analysiert. Mögliche Confounder wurden durch bivariate Darstellungen und aufgrund von Literaturangaben gewählt.

Den Einfluss mehrerer Variablen auf eine metrische Zielvariable wurde mit multiplen linearen Regressionsmodellen untersucht [Fahrmeir et al. 2011]. Kovariablen und Confounder wurden dabei entweder als metrische Einflussgröße oder als binäre Größe, z.B. das Geschlecht oder der Raucherstatus, in die Analyse einbezogen. Die Schulbildung der Eltern floss ebenfalls als binäre Variable als Surrogat für den

Sozialstatus ein. Genutzt wurde dazu der jeweilig höhere Schulabschluss eines Elternteils mit der Dummy-Kodierung ( $\leq 10$ . Klasse vs.  $> 10$ . Klasse).

Das Standardmodell der multiplen linearen Regression hat dabei die Form:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip} + \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, n.$$

Die  $\varepsilon_i$  sind hierbei die Fehlervariablen, die unabhängig und identisch verteilt sind. Für Testverfahren sollen diese möglichst normalverteilt sein. Die beobachteten metrischen Zufallsvariablen  $Y_i$  und die deterministischen Werte der Variablen  $X_j$  werden zur Schätzung mittels Methode der kleinsten Quadrate (KQ-Methode) benötigt. Multikollinearität der Kovariablen und die Verteilungsannahme der Residuen wurden für alle aufgestellten Modelle überprüft. Wurden Verteilungsannahmen verworfen, wurde geprüft, ob das Logarithmieren der Zielvariablen zu einer Verbesserung führt.

Um die Voraussetzungen der Normalverteilung zu erfüllen, wurden in den multiplen linearen Modellen, in denen Hormonkonzentrationen als abhängige Variable betrachtet wurden, nur die Konzentrationen oberhalb der Bestimmungsgrenze verwendet.

Zur Beurteilung der Güte wurde das Bestimmtheitsmaß bzw. das adjustierte Bestimmtheitsmaß mit Werten zwischen 0 und 1 verwendet. Lag der p-Wert des zugehörigen F-Tests zur Prüfung der Hypothese „kein funktionaler Zusammenhang“<sup>3</sup> oberhalb von 0,1, wurde das multiple lineare Modell nicht verwendet.

Für die einzelnen Koeffizienten wurden die folgenden Hypothesen betrachtet:

$$H_0: \beta_j = 0, H_1: \beta_j \neq 0.$$

Durch geeignete Teststatistiken und Ablehnungsbereiche (nachzulesen Fahrmeir [2011]), wurde geprüft, ob der Regressor  $X_j$  einen signifikanten Erklärungswert für  $Y$  besitzt.

Der Overall-F-Test gab Hinweise, ob die Regressoren überhaupt zur Erklärung der Zielvariablen beitragen.

---

<sup>3</sup> Getestet wurde die Hypothese  $H_0: \beta_0 = \beta_1 = \dots = \beta_k = 0$

Wurde zu gegebenen Regressoren eine binäre Zielgröße betrachtet, wurde die logistische Regression verwendet. Die Testosteron- und Estradiolkonzentrationen wurden für die logistischen Modelle mittels Cut-off-Werten dichotomisiert. Dies wurde insbesondere angewendet, wenn zu viele Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen und deshalb Voraussetzungen der linearen Regression (z.B. Normalverteilungsannahme) nicht erfüllt wurden. Der Cut-off-Wert der Estradiolkonzentration der Mädchen wurde aus dem 50. Perzentil der Estradiolkonzentrationen der Mädchen im Brustentwicklungsstadium zwei nach Tanner abgeleitet (6 pg/ml). Für die Testosteronkonzentration wurde der Cut-off-Wert von 47ng/dl gewählt, dies ist die 50. Perzentile der Testosteronkonzentrationen bei Jungen im Genitalentwicklungsstadium zwei nach Tanner. Als Quelle der angegebenen Referenzperzentile diente das Verzeichnis des analysierenden Labors [Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen 2014].

Die von den Regressoren abhängige Auftretenswahrscheinlichkeit  $\pi_i = P(Y_i = 1)$  sowie die Wahrscheinlichkeit  $1 - \pi_i = P(Y_i = 0)$  gehören zur Bernoulli-Variable  $Y_i \in \{0,1\}$ .

Da die Wahrscheinlichkeit  $\pi_i$  die Restriktion  $\pi_i \in [0,1]$  erfüllen muss, fordert das logistische Regressionsmodell:

$$\pi_i = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip})}$$

Durch Umformungen kann das Modell dargestellt werden durch:

$$\log \frac{\pi_i}{1 - \pi_i} = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip}$$

$\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}$  werden als „odds“ und  $\log \frac{\pi_i}{1 - \pi_i}$  als „Logits“ bezeichnet. Mit dieser Darstellung kann durch  $\beta_j$  die Veränderung in Logits, welche bei Zunahme einer Einheit von  $x_j$  auftritt (andere Kovariablen werden festgehalten), beschrieben werden. Die zugehörigen Odds Ratio (OR) berechnen sich durch  $OR = \exp(\beta_j)$ .

Genauso wie im linearen Regressionsmodell kann der Einfluss der Kovariablen auf die Zielvariable getestet werden. Als Kriterium für die Bewertung der Anpassungsgüte wurden die Log-Likelihood sowie das AIC (Akaike Information Criterion) verwendet. PFAS-Konzentrationen flossen als stetige Variable (logarithmierte Konzentrationen)

oder als kategoriale Variablen ein (Einteilung in Quartile bzw. in Hälften), wobei die unterste Kategorie (1. Quartil bzw. 1 Hälfte) als Referenzkategorie genutzt wurde. Lagen ordinal-skalierte Variablen vor (hier:  $K$  Ausprägungen; z. B. PDS-Stadien = 5 Ausprägungen), wurde eine ordinale Regression durchgeführt. Hierfür wurde das Modell der kumulierten Logits verwendet. Der Wertebereich der  $K$  Kategorien wird bei diesem Modell durch  $K - 1$  Kategorien dichotomisiert. Für jede Kategorie wird anschließend ein binäres Logitmodell geschätzt. Die Intercepts  $\alpha_1, \dots, \alpha_{K-1}$  können dabei variieren, wobei die Koeffizienten  $\beta_j$  der unabhängigen Variablen in jedem Modell gleich sind.

Bei einem Modell mit einer erklärenden Variable ergeben sich somit die Wahrscheinlichkeiten:

$$P(Y > 1) = \frac{\exp(\alpha_1 + \beta X)}{1 + \exp(\alpha_1 + \beta X)}$$

$$P(Y > 2) = \frac{\exp(\alpha_2 + \beta X)}{1 + \exp(\alpha_2 + \beta X)}$$

...

$$P(Y > K - 1) = \frac{\exp(\alpha_{K-1} + \beta X)}{1 + \exp(\alpha_{K-1} + \beta X)}$$

Es wird demnach angenommen, dass der Effekt einer erklärenden Variablen unabhängig von der Kategorie ist.

Die Realisierungswahrscheinlichkeiten  $P(Y = k)$  können aus den  $K - 1$  binären Regressionsgleichungen berechnet werden. Näheres dazu in [Wolf und Best 2010].

Darüber hinaus wurde das lineare Modell sowie das binäre Logitmodell genutzt, um die seit 2006 (PFAS) bzw. die seit 2007 (Testosteron- und Estradiolkonzentrationen und klinisch-chemische Messgrößen) longitudinal erhobenen Messgrößen in einem Modell zu analysieren. Diesbezüglich ist es wichtig, Verfahren zu verwenden, welche die Abhängigkeit der Messungen berücksichtigt. Generalized Estimating Equations (GEE-Modelle) können für korrelierte Daten verwendet werden [Liang und Zeger 1986].

Um bei der Schätzung der Parameter diese Abhängigkeiten zu beachten, wurden für die Arbeitskorrelationsmatrixen verschiedene Muster betrachtet:

- Austauschbar
- Unstrukturiert
- Autoregressive Struktur erster Ordnung (AR(1))
- M-abhängig
- Unabhängig

Es wurden Modelle mit diesen Strukturen berechnet und bezüglich des AICs, errechnet aus der Quasi-Likelihood, miteinander verglichen [Pan 2001]. Wie beim AIC wurde auch beim QIC das Modell mit dem kleinsten Wert bevorzugt. Für weitere detaillierte Angaben, beispielsweise zur Schätzung der Parameter, sei auf Liang und Zeger [1986] verwiesen.

Zur Berechnung der Generalized Estimating Equations (GEE)-Modelle (Zielvariable: Testosteron- und Estradiolkonzentrationen) wurden vier verschiedene Datensätze genutzt:

- Probandinnen und Probanden, die 2007 und/oder 2008 und/oder 2012 an der Studie teilnahmen.
- Probandinnen und Probanden, die 2007 und/oder 2012 an der Studie teilnahmen.
- Probandinnen und Probanden, die sowohl 2007, 2008 und 2012 an der Studie teilnahmen und so hinsichtlich der betrachteten Variablen einen vollständigen Datensatz aufweisen.
- Probandinnen und Probanden, die sowohl 2007 und 2012 an der Studie teilnahmen und so hinsichtlich der betrachteten Variablen einen vollständigen Datensatz aufweisen.

In allen Modellen wurden verschiedene ausgewählte Confounder betrachtet, wobei anhand der beschriebenen Gütemaße eine Variablenselektion erfolgte.

Zeigten verschiedene Berechnungsmethoden (Wahl der Arbeitskorrelationsmatrix, Wahl des betrachteten Datensatzes (GEE-Modelle), Wahl der

Kovariablen/Confounder, ...) identische Ergebnisse, wurde sich für ein Modell entschieden. In diesen Fällen wurde das Modell gewählt, welches die meisten Probandinnen und Probanden zur Berechnung einschließt.

Da der Pubertätsstatus lediglich ab 2011 erhoben wurde, wurde dieser für das Jahr 2007 in der longitudinalen Betrachtung bei allen Kindern auf den Status präpubertär gesetzt. Den untersuchten Kindern in den nachfolgenden Jahren (2008 und 2010) wurde kein Pubertätsstatus zugeordnet.

Zur weiteren Vergrößerung des Kollektivs, welches sowohl in den GEE-Modellen als auch bei der Berechnung der Kinetik der PFAS-Konzentrationen betrachtet wird, werden fehlende PFOA- und PFOS-Konzentrationen für 2006 sowie für 2012 einiger Kinder durch die vorliegenden Konzentrationen geschätzt. Die fehlenden Werte begründen sich unter anderem durch die Erstteilnahme von Kindern nach dem Jahr 2006. Bei einigen Kindern wurde darüber hinaus im Jahr 2012 keine Blutprobe genommen.

Um die fehlenden Konzentrationen zu schätzen, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt, in der alle Kinder in die Berechnung einfließen, deren Datensatz hinsichtlich der PFAS-Konzentrationen 2006 und 2012 und möglicher Kovariablen vollständig war. Für eine Normalverteilung der Residuen fließen die jeweiligen Zielvariablen (PFOA- und PFOS-Konzentrationen 2006 bzw. 2012) logarithmiert ein. Als erklärende Variablen fließen die PFOA- bzw. PFOS-Konzentrationen aus dem jeweils anderen Jahr, der Trinkwasserkonsum und das Geschlecht mit ein. Der Trinkwasserkonsum lieferte in keinem Modell einen signifikanten Erklärungsgehalt und verschlechterte das Modell hinsichtlich des Bestimmtheitsmaßes, so dass im Folgenden neben den jeweiligen PFAS-Konzentrationen nur das Geschlecht als weitere Kovariable einfließt. Ausnahme bildete das Modell, in dem die PFOS-Konzentrationen von 2006 anhand der Konzentrationen aus dem Jahr 2012 geschätzt wurden. Bei diesem wurde der Trinkwasserkonsum von 2012 mitbetrachtet.

Für die zu schätzenden PFOA-Konzentrationen 2006 wurde beispielsweise folgendes Modell verwendet:

$$\log(\text{PFOA } 2006)_i = \beta_0 + \beta_{\text{PFOA } 2012} \text{PFOA } 2012_i + \beta_{\text{Sex}} \text{Sex}_i + \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, n.$$

Die fehlenden Angaben wurden anschließend mithilfe der berechneten Parameter und durch Exponieren der geschätzten Konzentration berechnet. So können beispielsweise die geschätzten PFOA-Konzentrationen aus dem Jahr 2006 durch nachfolgende Formel beschrieben werden:

$$\widehat{\text{PFOA}}_{2006_k} = \exp(\widehat{\beta}_0 + \widehat{\beta}_{\text{PFOA } 2012} \text{PFOA }_{2012_k} + \widehat{\beta}_{\text{Sex}} \text{Sex}_k).$$

Anschließend wurden die relativen Veränderungen der geschätzten Konzentrationen mit den relativen Veränderungen aus dem Kollektiv mit einem vollständigen Datensatz verglichen und auf Plausibilität geprüft.

Die Ergebnisse der multivariaten Verfahren (multiple lineare Regression, logistische Regression) wurden hinsichtlich einer möglichen Verzerrung durch Verwendung der geschätzten Konzentrationen validiert. Zeigten die Verwendungen der geschätzten und der gemessenen Konzentrationen keine differierenden Ergebnisse, wurde sich für das Modell entschieden, das die meisten Probandinnen und Probanden einschließt.

### 3 Durchführung

#### 3.1 Planung/Studienaufbau

Die Studie wurde in drei Phasen von 2011 bis 2013 durchgeführt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Zeitliche Übersicht über die Feldphase.

2010												
Vorbereitung												12
	2011											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Vorbereitung												
PDS-Fragebogen												
Infoschreiben												
Zwischenbericht												
	2012											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
PDS-Fragebogen												
Blutentnahme												
Analyse: klin.-chem.												
Analyse: PFAS												
Zwischenbericht												
	2013											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
PDS-Fragebogen												
Analyse: PFAS												
Analyse Hormone												
Zwischenbericht												
	2014											
	1	2	3	4	5	6	7	8				
Abschlussbericht												

#### 3.2 Einladungsanschriften und Einverständniserklärungen

Zwischen dem 28. Oktober 2011 und dem 12. März 2012 wurden 348 Anschreiben (Kapitel 8.1, S. 110) zur Studieneinladung verschickt. Zur Studie wurden sämtliche Mutter-Kind-Paare der Geburtsjahrgänge 2000 und 2001 eingeladen, die im Herbst

2006 in einem der Arnsberger Stadtteile Holzen, Bruchhausen, Neheim, Hüsten oder Herdringen lebten und an der Einschulungsuntersuchung teilgenommen hatten. Zunächst wurden alle Mütter mit ihren Kindern eingeladen, die 2010 an der Human-Biomonitoring-Studie teilgenommen hatten, danach sämtliche Teilnehmer der Einschulungsuntersuchung 2006 aus den oben genannten Ortsteilen (insgesamt N=348). Dem Anschreiben wurden ausführliche Informationen über die geplanten Untersuchungen für Eltern und Kinder beigelegt (Abschnitt 8.2 und 8.3, S. 116 ff.). 90 Briefe erreichten ihre Adressaten zunächst nicht. 62 Adressen wurden daraufhin über eine Anfrage des Gesundheitsamtes beim Einwohnermeldeamt ausfindig gemacht und konnten erneut angeschrieben werden. 28 Mutter-Kind-Paare waren nicht mehr erreichbar. Insgesamt sagten 98 Mutter-Kind-Paare ihre Teilnahme an der Studie von 2011 bis 2014 zu. Eine Übersicht über die Teilnahme zeigt Tabelle 6, Seite 28.

Es wurden zwei Versionen von Einverständniserklärungen versandt. Die Eltern und Kinder, die ebenfalls an den neuropsychologischen Testungen teilnehmen wollten, unterschrieben eine Version, die das Einverständnis mit den Testungen explizit abfragte (Abschnitt 8.4, S. 118). Andere Mutter-Kind-Paare, die nur an der Befragung zur Pubertätsentwicklung teilnehmen wollten, die andere Version (Abschnitt 8.5, S. 119).

Am 27.08.2012 wurden die teilnahmebereiten Mutter-Kind-Paare mit einem weiteren Anschreiben zur Untersuchung 2012 eingeladen (Abschnitt 8.8, S. 124). Ein Mutter-Kind-Paar beendete die weitere Studienteilnahme, ein anderes wurde neu in die Studie eingeschlossen (weiterhin N= 98). Mit 81 teilnehmenden Müttern wurde ein Untersuchungstermin vereinbart, diese unterschrieben zusätzlich eine Einverständniserklärung für den Untersuchungstag (8.10, S. 126), 17 beschränkten ihre Teilnahme auf die Fragebogen-Erhebung.

Am 17.11.2013 wurde ein drittes Anschreiben (Abschnitt 8.14, S. 140) zur Versendung der PDS-Fragebögen an alle Mutter-Kind-Paare versandt. Probandinnen, die 2012 keinen Untersuchungstermin im Gesundheitsamt wahrnahmen, wurden um ihr Einverständnis zu einem Telefoninterview gebeten.

### 3.3 Fragebogen zum Selbstaussfüllen und PDS-Fragebogen

Jährlich im Herbst von 2011 bis 2013 wurde eine Befragung der Eltern der Kinder zum Stand der sexuellen Entwicklung mittels des PDS-Fragebogens durchgeführt (siehe Abschnitt 2.1.1). Diese wurden verschickt, z.T. mit den erwähnten Anschreiben, zu Hause ausgefüllt und an das Institut zurückgesendet.

Die Probandinnen und Probanden erhielten im Jahr 2012 jeweils einen Fragebogen zum Selbstaussfüllen (Gesundheitsfragebogen) per Post. Dieser wurde von den Eltern ausgefüllt zum Untersuchungstermin mitgebracht. Mutter-Kind-Paare, die nicht am Untersuchungstermin teilnahmen, erhielten den Gesundheitsfragebogen im Jahr 2013 mit dem PDS-Fragebogen per Post und sendeten diese an das Institut zurück.

### 3.4 HAWIK-, KITAP-Testungen

Die teilnahmebereiten Mutter-Kind-Paare erhielten das Angebot, einen Intelligenztest (HAWIK, Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder) und einen Aufmerksamkeitstest (KiTAP, Kinderversion der Testatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung) bei den Kindern durchführen zu lassen. Diese neuropsychologischen Testungen erfolgten unabhängig von der Finanzierung durch den Auftraggeber; die Durchführung wurde vorab besprochen und der Auftraggeber stimmte zu.

Insgesamt führten die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Abteilung Entwicklungspsychologie der Ruhr-Universität Bochum HAWIK- und KITAP-Testungen bei 61 Kindern im Zeitraum vom 21.11.2011 bis 27.1.2012 durch. Die Testungen fanden in den Räumlichkeiten des Gesundheitsamtes Arnsberg statt. Jeder Test wurde durch die Mitarbeiter der Abteilung Entwicklungspsychologie der Ruhr-Universität Bochum ausgewertet und bewertet.

### 3.5 Blutentnahmen, Körperfett-Messungen und Interviews am Untersuchungstag 2012

Im Zeitraum vom 8. Oktober bis zum 23. November 2012 wurden 81 Mutter-Kind-Paare in den Räumlichkeiten des Arnsberger Gesundheitsamtes untersucht. Es erfolgten 76 Blutentnahmen bei Kindern und 81 bei Müttern.

In den Blutproben der Mütter und Kinder wurden die Gehalte der perfluorierten Verbindungen PFOA, PFOS, PFHxS, PFBS, PFPA, PFNA und PFHxA bestimmt. In den Blutproben der Kinder wurde zusätzlich analysiert:

- Kleines- und Differential-Blutbild, CRP, Gesamt-Protein
- Gesamt- und LDL-, HDL-Cholesterin, Bilirubin, GOT, GPT,  $\gamma$ -GT
- Schilddrüsenhormone T3, T4, FT3, FT4, TSH
- Sexualhormone Testosteron, Estradiol, Hormonvorstufen DHEA-S und 17-OHP

Die Prolactin-Konzentrationen wurden in Absprache mit dem Auftraggeber nicht bestimmt.

Die Blutproben wurden nach der Entnahme bei 4-8°C gekühlt und am gleichen Tag weiterbearbeitet.

Es erfolgten 81 Körperfalten- und anthropometrische Messungen (Körpergröße und -gewicht). Der Trinkwasserkonsum und das Ernährungsverhalten von Mutter und Kind sowie Angaben zu Schwangerschaften und Schwangerschaftskomplikationen (seit 2003) wurden, ebenso wie der Sozialstatus, durch trainierte Interviewer (Kapitel 8.12, S. 130) bei 81 Mutter-Kind-Paaren erhoben.

Gemäß der Leistungsbeschreibung sollte in 50 Blutproben der Kinder auch Prolactin bestimmt werden. Als absehbar war, dass die Anzahl der kindlichen Blutproben diese Anzahl mit 76 deutlich überschreiten würde, wurde seitens des Auftragnehmers das Gespräch mit dem Hormonlabor der Universität Tübingen (Prof. Binder, analysierendes Labor) und mit dem Auftraggeber (E-Mail-Kommunikation zwischen Prof. Wilhelm und Frau Fiddicke, Gespräch Prof. Wilhelm mit Dr. Straff) gesucht und die Problematik erörtert. In der Folge wurden 76 Blutanalysen auf die als für die Studienfragestellung prioritär betrachteten Sexualhormone DHEA-S, Estradiol, Testosteron und 17-OHP bei Kindern durchgeführt, deren Ergebnisse in diesem Bericht vollständig beschrieben sind. Auf die Analyse des Prolactins wurde aus Kostengründen bisher verzichtet.

### 3.6 Probenbehälter

Im Vorfeld der Untersuchung 2012 erhielten alle teilnahmebereiten Mutter-Kind-Paare vorbehandelte Behälter zur Probenentnahme von Trinkwasser und Morgenurin.

Der Sendung beigelegt waren Informationen zur Entnahme und Aufbewahrung der Proben bis zur Abgabe am Untersuchungstag.

### 3.7 Probenversand

Am 12. November 2012 wurden 143 Blutproben zur Analyse der Konzentrationen perfluorierter Verbindungen im Blutplasma an das Analyzelabor der Universität Erlangen-Nürnberg versendet. Am 04. Februar 2013 wurden 14 weitere Proben versendet. Am 16. Januar 2013 wurden 76 Kinder-Blutserumproben zur Bestimmung der Hormone an das Hormonlabor der Universität Tübingen versendet. 9 Wasserproben wurden am 05. Dezember 2012 an das LANUV versendet.

### 3.8 Versand der Befundmitteilungen

Am 19. April 2012 wurden die individuellen Testergebnisse der psychologischen Untersuchungen der 61 Kinder an die Eltern versandt.

74 Befundmitteilungen über die klinisch-chemischen und hämatologischen Messgrößen der Kinder wurden am 18. Dezember 2012 versendet. Die PFAS-Konzentrationen wurden den Probandinnen und Probanden am 27. März 2013 mitgeteilt, die Hormon-Konzentrationen der Kinder am 14. August 2013 (jeweils Versanddaten).

### 3.9 Telefoninterviews

Bei Probanden, die 2012 nicht an den Untersuchungen und dem Interview teilnahmen, wurde 2013 ein Telefoninterview mittels Fragebogen zur Erhebung fehlender Angaben durchgeführt (Interview- und Gesundheitsfragebogen). 16 der 17 betreffenden Mütter stimmten dem Telefoninterview zu und wurden daraufhin zwischen dem 22.11.13 und dem 23.01.14 befragt.

### 3.10 Qualitätsmanagement

Bei den Fragebogenerhebungen wurden standardisierte Erhebungsbögen eingesetzt (PDS-Fragebögen). Bei der Untersuchung von Körpergröße, Körpergewicht und Hautfaldendicke im Rahmen der Untersuchungen 2012 wurden von geschulten Mitarbeiterinnen standardisierte Methoden eingesetzt. Befragungen wurden durch trainierte Interviewerinnen und Interviewer durchgeführt. Die neuro-psychologischen

Untersuchungen wurden von in der Diagnostik geschulten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitseinheit für Entwicklungspsychologie durchgeführt. Die Eingabe der Fragebögen erfolgte mittels Doppelteingabe. Die Qualitätssicherung bei den analytischen Verfahren (Bestimmungen der perfluorierten Verbindungen im Blut, Hormonbestimmungen und klinisch-chemische Analysen) erfolgte in bewährter Weise wie in den bisherigen Studien (perfluorierte Verbindungen im Blut, klinisch-chemische Analysen, s. Studienberichte).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienteilnahme

Zur Studie wurden sämtliche Mutter-Kind-Paare der Geburtsjahrgänge 2000 und 2001 eingeladen, die im Herbst 2006 in einem der Arnsberger Stadtteile Holzen, Bruchhausen, Neheim, Hüsten oder Herdringen lebten und an der Einschulungsuntersuchung teilgenommen hatten (N=348, Tabelle 6). Es sollten je 50 Blutproben von Kindern und Müttern analysiert werden.

Tabelle 6: Response auf die schriftliche Studieneinladung.

	N	Anteil
Angeschrieben	348	100 %
Unbekannt verzogen	28	8 %
Teilnahme abgelehnt	27	8 %
keine Rückmeldung	195	56 %
teilnahmebereit	99	28 %
teilgenommen	99	28 %

Mit 98 PDS-Fragebögen pro Jahr und 76 Blutproben von Kindern und 81 Blutproben von Müttern wurden die angestrebten Teilnahmeraten deutlich überschritten. In Tabelle 7 wird die Studienteilnahmerate differenziert für die Jahre 2011, 2012 und 2013 und die Studieninstrumente dargestellt.

Tabelle 7: Studienteilnahme 2011, 2012 und 2013.

	N	Anteil
teilgenommen	99	100 %
2011		
PDS	98	99 %
2012		
PDS	98*	99 %
Interview	81	82 %
Calipometrie/anthropometrische Daten	81	82 %
Blutproben		
PFAS-Bestimmung Kind	76	77 %
PFAS-Bestimmung Mutter	81	82 %

	N	Anteil
klinische Chemie	74	76 %
Sexualhormone	76	77 %
2013		
PDS	98	99 %
Kinder mit PFAS-Bestimmung 2006, davon:	58	(100 %)
nur PDS	8	13,8 %
nur PDS und Körperfettmessung (KF)	4	6,9 %
kompletter Datensatz (PDS, KF und Blutprobe 2012)	46	79,3 %
Kinder ohne PFAS-Bestimmung 2006, davon	40	(100 %)
nur PDS	9	23,0 %
nur PDS und KF	1	2,6 %
kompletter Datensatz (PDS, KF und Blutprobe 2012)	30	74,4 %

\* ein Junge wurde 2012 neu in die Studie aufgenommen, ein Junge lehnte die weitere Teilnahme ab 2012 ab.

## 4.2 Anthropometrische Daten und ausgewählte anamnestische Angaben

### 4.2.1 Anthropometrische Daten

Das Alter der Kinder lag am Tag der Blutentnahme zwischen 11,2 und 12,4 Jahren (arithmetischer Mittelwert: 11,8 Jahre; Tabelle 8). Die Mütter dieser Kinder waren im Durchschnitt 42,9 Jahre alt.

Tabelle 8: Alter der 81 Mütter und der 81 Kinder, die am Untersuchungstermin 2012 teilnahmen.

Alter [Jahre]		Anzahl (N)	arith. Mittelwert	Minimum	Maximum
Mütter		81	42,9	32,5	52,8
Kinder	Jungen	36	11,8	11,2	12,3
	Mädchen	45	11,8	11,2	12,4
	Gesamt	81	11,8	11,2	12,4

Tabelle 9 stellt Lagemaße zur Körpergröße, zum Körpergewicht sowie zum Body-Mass-Index der Kinder dar. Im Jahr 2013 wurden die Angaben im Rahmen der PDS-

Erhebung mittels Fragebogen erhoben. 2012 basieren die Angaben auf Messungen am Untersuchungstag und Fragebogenangaben.

Tabelle 9: Körpergröße, Körpergewicht und BMI der untersuchten Kinder im Jahr 2012 und 2013.

Körpergröße [cm]	2012		2013	
	♂	♀	♂	♀
Anzahl (N)	41	46	48	50
Minimum	137,2	139,7	138,0	147,0
arithm. Mittelwert	154,6	154,8	162,2	161,5
Maximum	175,8	170,3	183,0	178,0
Körpergewicht [kg]	2012		2013	
	♂	♀	♂	♀
Anzahl (N)	41	46	48	50
Minimum	31,8	26,7	35,0	30,0
arithm. Mittelwert	49,7	46,7	54,5	50,3
Maximum	74,0	79,1	88,0	86,0
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	2012		2013	
	♂	♀	♂	♀
Anzahl (N)	41	46	48	50
Minimum	13,1	13,6	14,9	13,3
arithm. Mittelwert	20,6	19,3	20,6	19,2
Maximum	27,6	29,3	30,1	27,1

Die mittlere Körpergröße (AM) der Jungen und Mädchen lag im Jahr 2012 bei etwa 155 cm ( ♂: 154,6 cm; ♀: 154,8 cm). Auch 2013 ( ♂: 162,2 cm; ♀: 161,5 cm) sind im Mittel nur geringe Unterschiede zu beobachten. Anders als die Körpergröße verhält sich das Körpergewicht der untersuchten Kinder. Das mittlere Körpergewicht (AM) der Jungen beträgt 49,7 kg im Jahr 2012, das der Mädchen 46,7 kg. Im Jahr 2013 sind ähnliche Verhältnisse erkennbar (AM ♂: 54,5 kg; ♀ 50,3 kg).

Eine bivariate Darstellung der betrachteten anthropometrischen Merkmale ist im Anhang (Tabelle 90, S. 147) dargestellt.

Zur Ermittlung des Körperfettanteils wurde die Berechnungsmethode nach Siri [1956] und Brook [1971] verwendet und die arithmetischen Mittel der Hautfaltenmessung des Erst- und des Zweituntersuchers pro gemessene Hautfaltendicke errechnet. Die

Ergebnisse weiterer Berechnungsmethoden sowie Darstellungen der Körperfettanteile getrennt nach Erst- und Zweituntersucher finden sich im Anhang (Kapitel 8.17.1, S. 148 ff).

Im geometrischen Mittel weisen Jungen (Körperfett 27 %) einen höheren Körperfettanteil als Mädchen (Körperfett 26 %) auf, die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle überschneiden sich jedoch (Tabelle 10).

Tabelle 10: Körperfettanteile nach Brook/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die arithmetischen Mittel der Hautfaltenmessungen des 1. und des 2. Untersuchers.

Körperfett [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	28,2	26,8	27,4
Minimum	16,0	12,6	12,6
50. Perzentil	28,7	26,2	27,1
Maximum	39,5	40,6	40,6
geom. Mittelwert (GM)	27,3	25,9	26,5
untere Grenze Konfidenzintervall GM	25,0	23,8	25,0
obere Grenze Konfidenzintervall GM	29,9	28,1	28,1

Der mittlere Taillenumfang (Tabelle 11) der Jungen liegt bei 70,2 cm (geometrisches Mittel) und ist damit um 5 cm größer als der mittlere Taillenumfang der Mädchen (GM: 65,2 cm).

Tabelle 11: Taillenumfang im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen.

Umfang der Taille [cm]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	70,7	65,6	67,9
Minimum	54,5	49,6	49,6
50. Perzentil	68,5	64,5	66,0
Maximum	86,0	86,8	86,8
geom. Mittelwert (GM)	70,2	65,2	67,4
untere Grenze Konfidenzintervall GM	67,4	63,0	65,6
obere Grenze Konfidenzintervall GM	73,1	67,5	69,2

Anders als beim Taillenumfang lassen sich beim Hüftumfang nur geringe Unterschiede beobachten (Tabelle 12).

Tabelle 12: Hüftumfang im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen.

Umfang der Hüfte [cm]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	84,3	83,5	83,9
Minimum	70,0	58,1	58,1
50. Perzentil	83,6	82,1	82,9
Maximum	101,1	106,1	106,1
geom. Mittelwert (GM)	84,0	83,0	83,4
untere Grenze Konfidenzintervall GM	81,3	80,3	81,5
obere Grenze Konfidenzintervall GM	86,7	85,9	85,4

In Tabelle 13 werden Lagemaße des Taille-Hüft-Verhältnisses (THV) dargestellt.

Tabelle 13: Quotient aus Taillen- und Hüftumfang im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen.

Quotient aus Taillen- und Hüftumfang	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	0,8	0,8	0,8
Minimum	0,8	0,7	0,7
50. Perzentil	0,8	0,8	0,8
Maximum	1,0	1,4	1,4
geom. Mittelwert (GM)	0,8	0,8	0,8
untere Grenze Konfidenzintervall GM	0,8	0,8	0,8
obere Grenze Konfidenzintervall GM	0,9	0,8	0,8

Die anthropometrischen Messgrößen Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index, Körperfettanteil, Taillenumfang und Hüftumfang sind statistisch signifikant miteinander korreliert (Tabelle 14). Körpergröße und BMI und Hüftumfang und THV zeigen allerdings keine monotonen Assoziationen.

Tabelle 14: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der anthropometrischen Merkmale von 2012, getrennt nach Jungen und Mädchen.

$\rho$ p-Wert N	Größe 2012	Gewicht 2012	BMI 2012	Körper- fettanteil	Taillen- umfang	Hüftumfang	THV
Größe 2012	♀ ♂	0,69 <0,01 46	0,27 0,07 46	0,39 0,01 45	0,47 <0,01 45	0,44 <0,01 45	0,02 0,88 45
Gewicht 2012	0,69 <0,01 41	♀ ♂	0,86 <0,01 46	0,84 <0,01 45	0,85 <0,01 45	0,88 <0,01 45	0,10 0,53 45
BMI 2012	0,36 0,02 41	0,90 <0,01 41	♀ ♂	0,89 <0,01 45	0,82 <0,01 45	0,92 <0,01 45	0,10 0,50 45
Körperfett	0,41 0,01 36	0,86 <0,01 36	0,89 <0,01 36	♀ ♂	0,87 <0,01 45	0,89 <0,01 45	0,14 0,37 45
Taillen- umfang	0,49 <0,01 36	0,91 <0,01 36	0,95 <0,01 36	0,89 <0,01 36	♀ ♂	0,77 <0,01 45	0,44 <0,01 45
Hüft- umfang	0,61 <0,01 36	0,96 <0,01 36	0,94 <0,01 36	0,89 <0,01 36	0,91 <0,01 36	♀ ♂	-0,12 0,43 45
THV	-0,11 0,51 36	0,25 0,14 36	0,37 0,03 36	0,36 0,03 36	0,49 <0,01 36	0,17 0,33 36	♀ ♂

#### 4.2.2 Sozialstatus

Zur Beschreibung des Sozialstatus werden im Folgenden die Fragen zur beruflichen Stellung der Eltern sowie zum monatlichen Nettoeinkommen pro Haushalt aus dem Interviewfragebogen 2012 und 2013 verwendet. Lagen 2012 keine Angaben vor, wurden die fehlenden Angaben ein Jahr später erhoben. Das Nettoeinkommen setzt sich in diesem Fragebogen aus dem Bruttoeinkommen aller Mitglieder des jeweiligen Haushalts abzüglich der Steuern und regelmäßigen Abzüge zusammen. Die berufliche Stellung gibt die derzeitige Tätigkeit der Mutter bzw. des Vaters wieder. Falls die Elternteile nicht mehr berufstätig sind, sollte die letzte berufliche Stellung angegeben werden.

Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die berufliche Stellung der Mütter und der Väter des betrachteten Kollektivs. 48 % der Väter gaben an, in einem

Angestelltenverhältnis zu stehen. Weitere 33 % der insgesamt 91 Väter, die bei dieser Frage eine Antwort gaben, sind gelernte Arbeiter. Die dritthäufigste Klasse bilden mit ca. 15 % die Selbstständigen.

Bei den Müttern fallen knapp 50 % in die Klasse „Angestellte“. 21 Mütter gaben an Hausfrau zu sein (Bereich „Sonstige“; 22 %). Umgekehrt gab nur ein Mann an Hausmann zu sein.

Tabelle 15: Berufliche Stellung des Vaters und der Mutter der untersuchten Kinder.

Berufliche Stellung der Eltern der Kinder	Vater		Mutter	
	Anzahl(N)	in %	Anzahl(N)	in %
Arbeiterin/Arbeiter	30	33	17	18
Selbstständige/Selbstständiger	13	14	8	8
Angestellte/Angestellter	44	48	47	49
Beamtin/Beamter	3	3	2	2
Sonstige	1	1	21	22
Gesamt	91	100	95	100

Insgesamt machten 97 Probandinnen und Probanden Angaben zum Nettoeinkommen pro Haushalt, wobei 16 die Antwortmöglichkeit „keine Angabe“ wählten (Tabelle 16). In 28 % der Haushalte stand ein Nettoeinkommen zwischen 2000 € und 3000 € zur Verfügung, in 24 % der Haushalte zwischen 3000 € und 4000 €. 20 % bzw. 12 % lagen unter einem monatlichen Nettoeinkommen von 2000 € bzw. oberhalb von 4000 €.

Tabelle 16: Monatliches Nettoeinkommen pro Haushalt in €.

Nettoeinkommen pro Haushalt	Anzahl(N)	in %
keine Angabe	16	16
500 - unter 2000 Euro	19	20
2000 - unter 3000 Euro	27	28
3000 - unter 4000 Euro	23	24
4000 und mehr	12	12
Gesamt	97	100

Die meisten Mütter und Väter haben einen Realschulabschluss/Mittlere Reife (Väter: N=34, Mütter: N=32). Weitere 25 Väter bzw. 28 Mütter gaben an, die fachgebundene Hochschulreife oder das Abitur erlangt zu haben (Tabelle 17).

Tabelle 17: Höchster allgemeinbildender Schulabschluss der Eltern des Kindes.

Schulabschluss der Eltern	Vater		Mutter	
	Anzahl(N)	in %	Anzahl(N)	in %
Volksschul-/Hauptschulabschluss	20	20	20	20
Realschulabschluss/Mittlere Reife	34	34	32	32
Polytechnische Oberschule 10. Klasse (vor 1965: 8. Klasse)	1	1	2	2
Fachhochschulreife	17	17	14	14
Fachgebundene Hochschulreife/Abitur (Gymnasium/EOS)	25	25	28	28
anderer Schulabschluss	1	1	3	3
Keine Angabe	1	1	0	0
Gesamt	99	100	99	100

Der Raucherstatus wurde mittels der Fragen „Wird in der Wohnung, in der das Kind jetzt lebt, geraucht?“ 2012 und 2013 erhoben. Geprüft wurde, ob innerhalb der Jahre 2012 und 2013 Änderungen in den Antwortausprägungen vorlagen. Da dies nicht der Fall war, kann der Zigarettenkonsum<sup>4</sup> über den Erhebungszeitraum 2012 bis 2013 zusammengefasst betrachtet werden. In 90 von 97 Haushalten wurden nach Fragebogenangaben keine Zigaretten, Zigarren oder Pfeifenrauch konsumiert (Tabelle 18), bei 6 Probanden bzw. Probandinnen wurde diese Frage mit „ja“ beantwortet.

Tabelle 18: Raucherstatus in der Wohnung, in der die Kinder leben.

Wird in der Wohnung, in der Ihr Kind lebt, geraucht?	Anzahl (N)	in %
weiß nicht	1	1
Nein	90	93
Ja	6	6
Gesamt	97	100

#### 4.2.3 Angaben der Mütter zu Schwangerschaftskomplikationen

Insgesamt berichteten sechs Mütter im Fragebogen von Schwangerschaftskomplikationen. Dabei handelte es sich um je einen Bericht über

<sup>4</sup> Es wurden keine Angaben zum möglichen Pfeifen- und/oder Zigarrenkonsum gemacht.

Nierenbeckenentzündung, Blutungen, Bluthochdruck und Fieber im Wochenbett. Jeweils zwei Mütter gaben an, eine bzw. zwei Fehlgeburten erlitten zu haben. Als Geburtskomplikationen wurden ein großer Blutverlust und ein Schlaganfall des Kindes genannt (Kapitel 8.17.2, S. 156 im Anhang).

Zum Vergleich werden die Daten der Jahresauswertung 2012 der Geschäftsstelle Qualitätssicherung NRW der Landesärztekammer herangezogen [Geschäftsstelle QS NRW 2013]<sup>5</sup>. Demnach liegt der Anteil der Frauen, bei denen zwei oder mehr Aborte auftraten, bei 5,6 %. In der vorliegenden Studie gaben 2 % der Frauen mehr als zwei Fehlgeburten an. In ganz Nordrhein-Westfalen liegt der Anteil der Frauen mit Blutungen während der Schwangerschaft bei 1,7 %, in der vorliegenden Studie bei rechnerisch 1 %.

Die 2006 im Blutplasma gemessene mittlere PFOA-Konzentration dieser sechs Mütter lag mit 22,9 µg/l im Bereich des Medians der Gesamtgruppe (24,93 µg/l) im Jahr 2006. Der Median der PFOS-Konzentration der sechs Mütter (7,73 µg/l) lag im Jahr 2006 oberhalb des Medians (5,79 µg/l; 75. Perzentil: 7,59 µg/l) der Gesamtgruppe im gleichen Jahr.

### 4.3 Stand der sexuellen Entwicklung

Zur Erhebung des Standes der sexuellen Entwicklung der untersuchten Arnsberger Kinder wurden verschiedene Ansätze verwendet. Grundlage waren der PDS-Fragebogen, sowie die Konzentrationen der Sexualhormone und deren Vorstufen. Die Ergebnisse dieser Pubertätsmarker werden im Folgenden dargestellt.

#### 4.3.1 Pubertal Development Scale (PDS)

Die Auswertung der PDS-Fragebögen ist in der folgenden Tabelle 19 für jedes Untersuchungsjahr dargestellt. In jedem Jahr konnte 97 Kindern ein Pubertätsstadium zugewiesen werden, eine Mutter gab im Jahr 2011 und 2012 bei der Schamhaarentwicklung ihrer Tochter „weiß ich nicht“ an, so dass der Pubertätsstatus

---

<sup>5</sup> Abrufbar unter <http://www.qs-nrw.de/fileadmin/qs nrw/doc/Statistiken2012/000000000-16n1-2012-15.pdf>

dieses Mädchens in den genannten Jahren nicht in die weiteren Berechnungen eingegangen ist.

Zum Erhebungszeitpunkt 2011 befanden sich 77 % der Jungen im Stadium I (Vorpubertät). 2012 nahm der Anteil der Jungen, die sich in der Vorpubertät befanden, ab und die Anzahl derer im Stadium II (beginnende Pubertät, 42 %) zu. Im folgenden Jahr erreichten 40 % der Jungen Stadium III (mitten in der Pubertät). 9 % der Jungen waren im Jahr 2013 im Stadium IV (fortgeschrittene Pubertät). Kein Junge erreichte innerhalb des Betrachtungszeitraums das Pubertätsstadium V (Postpubertät).

Tabelle 19: Stand der sexuellen Entwicklung (PDS-Skala) der Jungen und Mädchen 2011-2013.

Stadium	2011				2012				2013			
	Jungen		Mädchen		Jungen		Mädchen		Jungen		Mädchen	
	N	Anteil	N	Anteil	N	Anteil	N	Anteil	N	Anteil	N	Anteil
I	37	77 %	18	37 %	25	52 %	5	10 %	11	23 %	1	2 %
II	10	21 %	7	14 %	20	42 %	10	20 %	13	28 %	3	6 %
III	1	2 %	22	45 %	3	6 %	28	57 %	19	40 %	22	44 %
IV	0	0 %	2	4 %	0	0 %	6	12 %	4	9 %	23	46 %
V	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	2 %
Gesamt	48	100 %	49	100 %	48	100 %	49	100 %	47	100 %	50	100 %

Die meisten Mädchen befanden sich 2011 nach Einschätzung der Mütter im Stadium I (37 %) und III (45 %). Im Folgejahr konnten noch 10 % der Mädchen dem Stadium I und 57 % dem Stadium III zugeordnet werden. 2013 erreichte der Hauptteil der Mädchen Stadium III (44 %) und IV (46 %). Dem Stadium V (Postpubertät) konnte innerhalb des betrachteten Zeitraums nur ein Mädchen zugeordnet werden.

Zwischen den Jahren 2011 und 2013 erhöhten sich die Pubertätsstadien bei Jungen und Mädchen im Mittel (GM) um 1,4 Stadien. Die Stadiendifferenzen sind in Tabelle 20 dargestellt. Durch fehlende Angaben im PDS-Fragebogen konnte nur von 95 Kindern die Differenz der PDS-Stadien 2011 - 2013 bestimmt werden.

Tabelle 20: Lage- und Streuungsmaße der Differenz zwischen 2011 und 2013 nach angegebenen PDS-Stadien.

Differenz PDS-Stadium 2011 – 2013 [Stadium]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	46	49	95
arithm. Mittelwert	1,1	1,2	1,1
Minimum	0,0	0,0	0,0
10. Perzentil	0,0	0,0	0,0
50. Perzentil	1,0	1,0	1,0
90. Perzentil	2,0	3,0	2,0
Maximum	3,0	3,0	3,0
geom. Mittelwert (GM)	1,4	1,4	1,4
untere Grenze Konfidenzintervall GM	1,2	1,2	1,3
obere Grenze Konfidenzintervall GM	1,6	1,7	1,6

Die individuelle Entwicklung reichte dabei von fehlender Weiterentwicklung bis zu einem Fortschritt über 3 Pubertätsstadien. Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen sind bei den dargestellten Streu- und Lagemaßen lediglich beim 90. Perzentil zu beobachten.

Bei 24 der 50 betrachteten Mädchen war bis zum Erhebungszeitpunkt 2013 die Menarche eingetreten (Tabelle 21).

Tabelle 21: Alter zum Zeitpunkt der Menarche in Jahren.

Alter bei Menarche in Jahren	Mädchen
Anzahl (N)	24
arithm. Mittelwert	12,2
Standardabweichung	0,7
Minimum	10,8
50. Perzentil	12,3
Maximum	13,3
geom. Mittelwert (GM)	12,2
untere Grenze Konfidenzintervall GM	11,9
obere Grenze Konfidenzintervall GM	12,5

Das jüngste Alter zum Zeitpunkt der Menarche lag bei 10,8 Jahren, das höchste bei 13,3 Jahren. Der geometrische Mittelwert beträgt 12,2 Jahre.

#### 4.3.2 Sexualhormone und deren Prohormone

##### Testosteron

Die Testosteronkonzentration der Jungen liegt im geometrischen Mittel bei 14,2 µg/l (KI 8,1-24,9 µg/l), die der Mädchen bei 5,9 µg/l (KI 4,6-7,5 µg/l, Tabelle 22). 27 % der Jungen und 28 % der Mädchen weisen Testosteronkonzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze von 4 ng/dl auf.

Tabelle 22: Testosteron-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder.

Testosteron [ng/dl]	Jungen	Mädchen
Anzahl (N)	33	43
N<BG (4 ng/dl)	9	12
arithm. Mittelwert	39,9	7,9
Standardabweichung	54,9	6,1
Minimum	<BG	<BG
10. Perzentil	<BG	<BG
25. Perzentil	<BG	<BG
50. Perzentil	15,0	6,9
75. Perzentil	66,0	12,0
90. Perzentil	105,0	14,0
95. Perzentil	147,0	21,0
Maximum	247,0	27,0
geom. Mittelwert (GM)	14,2	5,9
untere Grenze Konfidenzintervall GM	8,1	4,6
obere Grenze Konfidenzintervall GM	24,9	7,5

##### Estradiol

Die Estradiol-Konzentration von 23 Jungen (70 %) und 7 Mädchen (16 %) liegen unterhalb der Bestimmungsgrenze von 5 pg/ml (Tabelle 23). Der geometrische Mittelwert in der Gruppe der Jungen liegt ebenfalls unterhalb der Bestimmungsgrenze. Im geometrischen Mittel beträgt die Estradiolkonzentration bei Mädchen 10,3 pg/ml.

Tabelle 23: Estradiol-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder.

Estradiol [pg/ml]	Jungen	Mädchen
Anzahl (N)	33	43
N<BG (5 pg/ml)	23	7
arithm. Mittelwert	<BG	18,5
Standardabweichung	2,4	36,3
Minimum	<BG	<BG
10. Perzentil	<BG	<BG
25. Perzentil	<BG	6,2
50. Perzentil	<BG	9,9
75. Perzentil	6,0	19,0
90. Perzentil	7,5	31,0
95. Perzentil	9,3	35,0
Maximum	9,7	240,0
geom. Mittelwert (GM)	<BG	10,3
untere Grenze Konfidenzintervall GM	<BG	7,7
obere Grenze Konfidenzintervall GM	<BG	13,9

### 17-Hydroxyprogesteron

Die mittleren 17-OHP-Konzentrationen der untersuchten Mädchen und Jungen unterscheiden sich nicht ( $P = 0,97$ ; GM: ♂ 38,4 ng/dl, ♀ 38,2 ng/dl, Tabelle 24). Keines der Kinder weist 17-OHP-Plasmakonzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze von 4 ng/dl auf.

Tabelle 24: 17-Hydroxyprogesteron-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder.

17-Hydroxyprogesteron [ng/dl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	43	76
N<BG (4 ng/dl)	0	0	0
arithm. Mittelwert	42,6	43,8	43,3
Standardabweichung	19,9	23,6	22,0
Minimum	15,0	8,2	8,2
10. Perzentil	22,0	19,0	20,0
25. Perzentil	28,0	30,0	28,5
50. Perzentil	36,0	40,0	38,0
75. Perzentil	59,0	54,0	55,0

17-Hydroxyprogesteron [ng/dl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
90. Perzentil	72,0	65,0	72,0
95. Perzentil	81,0	103,0	92,0
Maximum	92,0	113,0	113,0
geom. Mittelwert (GM)	38,4	38,2	38,3
untere Grenze Konfidenzintervall GM	32,5	32,3	34,1
obere Grenze Konfidenzintervall GM	45,2	45,2	43,0

### Dehydroepiandrosteron-Sulfat

Die mittlere DHEAS-Konzentration (GM) der Jungen liegt bei 1367 ng/ml (KI 1166-1602 ng/ml) und ist höher ( $P < 0,01$ ) als die der Mädchen (879 ng/ml ; KI 757-1020 ng/ml; Tabelle 25). Keines der Kinder weist DHEAS-Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze (150 ng/ml) auf.

Tabelle 25: Dehydroepiandrosteron-Sulfat-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder.

Dehydroepiandrosteron-Sulfat [ng/ml]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	43	76
N<BG (150 ng/ml)	0	0	0
arithm. Mittelwert	1496,4	976,2	1202,0
Standardabweichung	619,7	431,1	579,0
Minimum	454	264	264
10. Perzentil	764	527	544
25. Perzentil	990	610	777
50. Perzentil	1450	953	1114
75. Perzentil	2028	1226	1499
90. Perzentil	2337	1505	2108
95. Perzentil	2614	1554	2337
Maximum	2822	2108	2822
geom. Mittelwert (GM)	1366,7	878,8	1064,6
untere Grenze Konfidenzintervall GM	1166,3	756,9	946,3
obere Grenze Konfidenzintervall GM	1601,6	1020,3	1197,6

### Assoziationen der Hormone und Prohormone

Mögliche Assoziationen der Hormone und Prohormone untereinander wurden durch bivariate Analysen geprüft (s. Tabelle 26).

Tabelle 26: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der Sexualhormonkonzentrationen von 2012 getrennt nach Jungen (N=33) und Mädchen (N=43).

$\rho$ p-Wert	Testosteron	Estradiol	17-OHP	DHEAS
Testosteron	♀ ♂	0,49 <0,01	0,29 0,06	0,35 0,02
Estradiol	-0,09 0,60	♀ ♂	0,32 0,04	0,12 0,43
17-OHP	0,20 0,26	0,16 0,39	♀ ♂	0,25 0,11
DHEAS	-0,07 0,71	-0,07 0,69	0,47 0,01	♀ ♂

Bei Jungen lassen sich signifikant positive Zusammenhänge zwischen den 17-OHP- und DHEAS-Konzentrationen erkennen. In der Gruppe der Mädchen ist dies bei 17-OHP und Estradiol, DHEAS und Testosteron, sowie Estradiol und Testosteron der Fall.

#### 4.3.3 Assoziation der anthropometrischen Daten und der Pubertätsindikatoren

Aufgrund der geringen Gruppengrößen der PDS-Stadien III (Jungen) und IV (Mädchen) können diese Gruppen nur eingeschränkt zu Bewertung herangezogen werden. Unterschiede werden im Folgenden dennoch beschrieben.

Bei der Betrachtung der anthropometrischen Daten der Mädchen (Erhebungszeitpunkt 2012) eingeteilt nach PDS-Stadien 2012 ist ein Anstieg zwischen den PDS-Stadien II und IV erkennbar (Tabelle 27). In der Gruppe der Jungen lässt sich bei höherem PDS-Stadium nur beim Taillenumfang eine Erhöhung des geometrischen Mittelwerts erkennen (Tabelle 28).

Tabelle 27: Anthropometrische Daten der Mädchen (erhoben 2012) aufgeteilt nach PDS-Stadium 2012.

GM (UGK - OGK)	PDS-Stadium			
	I N=5	II N=9	III N=26	IV N=4
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	17,8 (14,3 - 22,3)	17,5 (15,7 - 19,6)	19,3 (18,3 - 20,4)	23,7 (17,9 - 31,3)
Taillenumfang [cm]	63,4 (55,4 - 72,5)	60,6 (55,8 - 65,9)	66,2 (63,4 - 69,1)	73,4 (63,3 - 85,1)
Hüftumfang [cm]	79,9 (69,4 - 92,0)	79,0 (73,9 - 84,3)	83,6 (80,0 - 87,4)	94,2 (77,1 - 115,0)
Körperfett [%]	23,1 (14,6 - 36,5)	22,9 (17,7 - 29,5)	26,6 (24,3 - 29,2)	32,4 (21,9 - 47,9)

GM = Geometrischer Mittelwert – U/OGK= Untere/Obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 28: Anthropometrische Daten der Jungen (erhoben 2012) aufgeteilt nach PDS-Stadium 2012.

GM (UGK – OGK)	PDS-Stadium		
	I N=20	II N=14	III N=2
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	21,0 (19,6 - 22,4)	20,3 (18,2 - 22,6)	22,2 (2,3 - 210,5)
Taillenumfang [cm]	69,9 (66,2 - 73,8)	70,0 (65,3 - 75,1)	74,2 (11,4 - 484,8)
Hüftumfang [cm]	83,5 (80,4 - 86,8)	84,6 (79,3 - 90,2)	83,9 (15,0 - 469,0)
Körperfett [%]	27,5 (24,3 - 31,3)	27,3 (23,4 - 31,9)	25,0 (1,0 - 602,3)

GM = Geometrischer Mittelwert – U/OGK= Untere/Obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls

Bei den Mädchen steigen die Konzentrationen der Sexualhormone zwischen den Stadien II, III und IV deutlich an (Tabelle 29).

Tabelle 29: Sexualhormone der Mädchen aufgeteilt nach PDS-Stadium 2012.

GM (UGK – OGK)	PDS-Stadium			
	I N=5	II N=8	III N=26	IV N=3
DHEAS [ng/ml]	758,5 (534,2 - 1077,0)	642,5 (409,7 - 1007,6)	962,6 (795,2 - 1165,2)	1123,5 (275,9 - 4574,8)
Testosteron [ng/dl]	3,0 (1,5 - 5,9)	2,6 (1,7 - 4,0)	7,8 (5,8 - 10,4)	11,4 (6,5 - 20,3)
Estradiol [pg/ml]	6,9 (2,7 - 18,0)	4,9 (3,0 - 7,9)	12,7 (8,6 - 18,7)	30,0 (6,3 - 143,2)
17-OHP [ng/dl]	27,7 (14,5 - 53,0)	26,8 (14,5 - 49,6)	42,9 (35,9 - 51,1)	55,6 (14,6 - 211,9)

GM = Geometrischer Mittelwert – U/OGK= Untere/Obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls

In der Gruppe der Jungen steigt das geometrische Mittel der Testosteronkonzentration mit fortgeschrittenem Pubertätsstadium an (I: 8,7 ng/dl, II: 22,4 ng/dl, III: 58,9 ng/dl; Tabelle 30). Die mittlere Estradiolkonzentration verringert sich. Bei DHEAS und 17-OHP sind keine stetigen Tendenzen zu beobachten.

Tabelle 30: Sexualhormone der Jungen aufgeteilt nach PDS-Stadium 2012.

GM (UGK – OGK)	PDS-Stadium		
	I N=18	II N=13	III N=2
DHEAS [ng/ml]	1281,1 (1036,5 - 1583,5)	1653,4 (1300,2 - 2102,4)	709,6 (277,4 - 1815,1)
Testosteron [ng/dl]	8,7 (4,1 - 18,5)	22,4 (8,6 - 58,2)	58,9 (<BG - 91917,8)
Estradiol [pg/ml]	3,8 (2,9 - 5,0)	3,2 (2,4 - 4,2)	2,5 (<BG - <BG.)
17-OHP [ng/dl]	34,3 (27,4 - 43,0)	46,5 (35,2 - 61,4)	30,0 (3,0 - 304,2)

GM = Geometrischer Mittelwert – U/OGK= Untere/Obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls

Die Testosteronkonzentration der Mädchen sind statistisch signifikant (Signifikanzniveau 5 %) mit Körpergewicht, Körpergröße, BMI, Körperfettanteil,

Taillenumfang und Hüftumfang assoziiert, Körpergröße und -gewicht mit Estradiol (Tabelle 31).

Tabelle 31: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der anthropometrischen Merkmale und der Sexualhormonkonzentrationen von 2012 der Mädchen (N=43).

$\rho$ p-Wert	Größe 2012	Gewicht 2012	BMI 2012	Körperfett	Taillen- umfang	Hüftumfang	THV
Testosteron	0,34 0,03	0,48 <0,01	0,39 0,01	0,36 0,02	0,41 0,01	0,42 0,01	0,003 0,99
Estradiol	0,40 0,01	0,40 0,01	0,25 0,11	0,10 0,54	0,27 0,08	0,28 0,07	0,10 0,53
17-OHP	0,25 0,10	0,13 0,41	-0,05 0,76	-0,06 0,69	-0,002 0,99	0,03 0,86	-0,03 0,86
DHEAS	0,16 0,30	0,22 0,15	0,17 0,29	0,25 0,11	0,30 0,05	0,14 0,38	0,21 0,176

Die DHEAS-Konzentration ist signifikant positiv mit dem Taillenumfang assoziiert.

Bei den Jungen sind signifikant positive Assoziationen zwischen der Testosteronkonzentration und der Körpergröße, sowie negative zwischen der DHEAS-Konzentration und dem Taillen-Hüft-Verhältnis zu beobachten (Tabelle 32).

Tabelle 32: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der anthropometrischen Merkmale und der Hormonkonzentrationen von 2012 der Jungen (N=33).

$\rho$ p-Wert	Größe 2012	Gewicht 2012	BMI 2012	Körperfett	Taillen- umfang	Hüftumfang	THV
Testosteron	0,42 0,02	0,33 0,07	0,23 0,20	0,16 0,38	0,14 0,43	0,28 0,11	-0,16 0,39
Estradiol	0,06 0,73	0,06 0,72	0,02 0,90	0,06 0,75	0,06 0,75	0,11 0,55	-0,16 0,38
17-OHP	0,33 0,06	0,20 0,27	0,09 0,63	0,01 0,98	0,07 0,71	0,12 0,50	-0,28 0,12
DHEAS	0,11 0,55	-0,04 0,82	-0,11 0,56	-0,03 0,86	-0,16 0,37	0,01 0,98	-0,39 0,03

#### 4.4 Perfluorierte Verbindungen im Blutplasma (2012)

##### 4.4.1 PFOA

PFOA wurde in allen untersuchten Proben nachgewiesen. Die statistischen Lage- und Streuungsmaße der PFOA-Konzentrationen im Blutplasma der Probandinnen und Probanden sind in Tabelle 33 dargestellt. Der geometrische Mittelwert bei Kindern und Müttern liegt vergleichbar bei ca. 5 µg/l. Der Referenzwert der HBM-Kommission (10 µg/l) wird in 15 Fällen (10 %) überschritten (14 Mütter [17 %], 1 Kind [1 %]). Der höchste bestimmte PFOA-Gehalt im Blutplasma liegt bei den Kindern bei 11,4 µg/l und bei den Müttern bei 25,4 µg/l. Die Konzentrationen der Jungen und Mädchen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ( $P = 0,19$ ; s.a. Abbildung 5, S. 92)

Tabelle 33: PFOA-Konzentrationen im Blutplasma der Arnsberger Mütter und Kinder.

PFOA [µg/l]	Mütter	Kinder
Anzahl (N)	81	76
N<BG (0,1 µg/l)	0	0
N>OGR (10 µg/l)	14	1
arithm. Mittelwert	6,5	5,4
Standardabweichung	4,6	1,9
Minimum	0,8	1,4
10. Perzentil	2,4	3,3
25. Perzentil	3,5	4,1
50. Perzentil	5,2	5,2
75. Perzentil	8,6	6,6
90. Perzentil	11,9	8,0
95. Perzentil	15,1	8,7
Maximum	25,4	11,4
geom. Mittelwert (GM)	5,2	5,1
untere Grenze Konfidenzintervall GM	4,5	4,7
obere Grenze Konfidenzintervall GM	6,1	5,5

##### 4.4.2 PFOS

Im geometrischen Mittel liegen die PFOS-Plasmakonzentrationen bei 3,0 µg/l (Mütter) und 2,8 µg/l (Kinder, Tabelle 34). Die höchste Konzentration bei Kindern wurde mit 10,2 µg/l bei einem Mädchen gemessen. Auch bei den PFOS-Konzentrationen ist kein

Unterschied in den mittleren Konzentrationen der Jungen und Mädchen zu erkennen (P = 0,32; s.a. Abbildung 8, S. 144 im Anhang).

Tabelle 34: PFOS-Konzentrationen im Blutplasma der Arnsberger Mütter und Kinder.

PFOS [ $\mu\text{g/l}$ ]	Mütter	Kinder
Anzahl (N)	81	76
N<BG (0,1 $\mu\text{g/l}$ )	0	0
N>OGR Kinder(10 $\mu\text{g/l}$ ) Mütter(20 $\mu\text{g/l}$ )	0	1
arithm. Mittelwert	3,5	3,1
Standardabweichung	2,3	1,6
Minimum	0,9	1,3
10. Perzentil	1,6	1,7
25. Perzentil	1,9	2,1
50. Perzentil	3,1	2,6
75. Perzentil	4,3	3,7
90. Perzentil	5,3	4,3
95. Perzentil	6,7	5,9
Maximum	17,3	10,2
geom. Mittelwert (GM)	3,0	2,8
untere Grenze Konfidenzintervall GM	2,7	2,5
obere Grenze Konfidenzintervall GM	3,4	3,1

#### 4.4.3 PFHxS

PFHxS wurde in allen untersuchten Proben nachgewiesen. Das geometrische Mittel liegt bei 0,6  $\mu\text{g/l}$  (Mütter) bzw. 0,7  $\mu\text{g/l}$  (Kinder, Tabelle 35). Die höchste PFHxS-Konzentration beträgt 2,2  $\mu\text{g/l}$  bei den Müttern und 3,6  $\mu\text{g/l}$  bei den Kindern. Abbildung 9 (s. Anhang S. 145) stellt die PFHxS-Konzentrationen der Mütter und der Kinder getrennt nach Geschlechtern dar. Mädchen weisen etwas höhere Konzentration als Jungen auf, der Unterschied ist jedoch nur tendenziell signifikant (P = 0,08).

Tabelle 35: PFHxS-Konzentrationen im Blutplasma der Arnsberger Mütter und Kinder.

PFHxS [ $\mu\text{g/l}$ ]	Mütter	Kinder
Anzahl (N)	81	76
N<BG (0,1 $\mu\text{g/l}$ )	0	0
arithm. Mittelwert	0,7	0,8
Standardabweichung	0,4	0,4
Minimum	0,2	0,2
10. Perzentil	0,3	0,4
25. Perzentil	0,4	0,6
50. Perzentil	0,7	0,7
75. Perzentil	1,0	1,0
90. Perzentil	1,2	1,2
95. Perzentil	1,5	1,4
Maximum	2,2	3,6
geom. Mittelwert (GM)	0,6	0,7
untere Grenze Konfidenzintervall GM	0,6	0,7
obere Grenze Konfidenzintervall GM	0,7	0,8

#### 4.4.4 PFBS

Bei 90 % der Probanden war PFBS nicht nachweisbar (Bestimmungsgrenze 0,1  $\mu\text{g/l}$ , Tabelle 36). Das Maximum beträgt bei Müttern und Kindern 0,2  $\mu\text{g PFBS/l}$ .

Tabelle 36: PFBS-Konzentrationen im Blutplasma der Arnsberger Mütter und Kinder.

PFBS [ $\mu\text{g/l}$ ]	Mütter	Kinder
Anzahl (N)	81	76
N<BG (0,1 $\mu\text{g/l}$ )	74	67
90. Perzentil	<BG	0,1
95. Perzentil	0,1	0,1
Maximum	0,2	0,2

#### 4.4.5 PFNA

Die PFNA-Konzentrationen liegen bei 10 % der untersuchten Mütter und 4 % der Kinder unterhalb der Bestimmungsgrenze (BG = 0,3  $\mu\text{g/l}$ , Tabelle 37). Die geometrischen Mittelwerte betragen 0,5  $\mu\text{g/l}$  bei Müttern und 0,6  $\mu\text{g/l}$  bei Kindern. Das Maximum beträgt 3,4  $\mu\text{g/l}$  (Mütter) bzw. 1,2  $\mu\text{g/l}$  (Kinder). Unterschiede

zwischen Jungen und Mädchen sind nicht zu erkennen ( $P = 0,74$ ; s.a. Abbildung 10, S. 146 im Anhang).

Tabelle 37: PFNA-Konzentrationen im Blutplasma der Arnsberger Mütter und Kinder.

PFNA [ $\mu\text{g/l}$ ]	Mütter	Kinder
Anzahl (N)	81	76
N<BG (0,3 $\mu\text{g/l}$ )	8	3
arithm. Mittelwert	0,6	0,6
Standardabweichung	0,4	0,2
Minimum	<BG	<BG
10. Perzentil	0,3	0,4
25. Perzentil	0,4	0,5
50. Perzentil	0,5	0,6
75. Perzentil	0,7	0,8
90. Perzentil	0,9	0,9
95. Perzentil	1,0	1,0
Maximum	3,4	1,2
geom. Mittelwert (GM)	0,5	0,6
untere Grenze Konfidenzintervall GM	0,5	0,5
obere Grenze Konfidenzintervall GM	0,6	0,6

#### 4.4.6 PFPA und PFHxA

Die perfluorierten Verbindungen PFPA und PFHxA wurden in keiner der untersuchten Blutproben nachgewiesen (Bestimmungsgrenze 1  $\mu\text{g/l}$ ).

#### 4.4.7 Prozentuale Veränderung der PFOA- und PFOS-Konzentration

In diesem Abschnitt wird die prozentuale Veränderung der PFOA- und PFOS-Konzentrationen des Jahres 2012 zum Jahr 2006 der Kinder und der untersuchten Mütter betrachtet.

Tabelle 38 stellt die relativen Rückgänge der PFOA-Belastung der 46 Jungen und Mädchen, die 2006 und 2012 an der Studie teilnahmen, dar. Im geometrischen Mittel liegt der relative Rückgang der PFOA-Belastung sowohl bei Jungen, als auch bei Mädchen bei ca. 75 %.

Werden fehlende Konzentrationen im Jahr 2006 unter Zuhilfenahme der vorliegenden Konzentrationen 2012 bzw. fehlende Konzentrationen im Jahr 2012 mithilfe von vorliegenden Konzentrationen 2006 durch die in Kapitel 2.5 beschriebene Methodik geschätzt, kann die relative Veränderung der PFOA-Konzentrationen bei 89 Kindern (46 gemessene Konzentrationen + 43 geschätzte Konzentrationen) beschrieben werden. Die durch Imputation ergänzten Daten sind dabei - mit der Ausnahme einer geringeren Dispersion - mit dem nur Messdaten umfassenden Datensatz vergleichbar.

Tabelle 38: Relative Rückgänge der gemessenen und geschätzten PFOA-Konzentrationen zwischen 2006 und 2012 aufgeteilt nach Jungen und Mädchen.

Relativer Rückgang [%]	Nur gemessene PFOA Konzentrationen		Gemessene und geschätzte PFOA Konzentrationen	
	Jungen	Mädchen	Jungen	Mädchen
Anzahl (N)	21	25	42	47
geom. Mittelwert (GM)	74,3	75,5	75,3	75,9
untere Grenze Konfidenzintervall GM	70,6	71,9	73,2	73,9
obere Grenze Konfidenzintervall GM	78,2	79,4	77,5	78,0

Der relative Rückgang der PFOA-Konzentrationen bis zum Jahr 2012 ist bei den zu Beginn der Untersuchungen im Jahr 2006 höher belasteten Kindern etwas größer als bei den niedriger belasteten Kindern (Tabelle 39). Vom 1. bis zum 4. Quartil liegt ein monotoner Anstieg der mittleren relativen Differenz vor. Der Unterschied zwischen dem 1. und 4. Quartil ist zum Signifikanzniveau von 5 % statistisch signifikant<sup>6</sup>.

Tabelle 39: Mittlerer relativer Rückgang der PFOA-Konzentrationen zwischen 2006 und 2012 aufgeteilt nach der gemessenen PFOA-Konzentration 2006 (Quartilsaufteilung).

Mittlerer relativer Rückgang	PFOA
------------------------------	------

<sup>6</sup> Getestet mittels t-Test der logarithmierten und unlogarithmierten Daten. Normalverteilungsannahme und Varianzhomogenität wurden überprüft.

[%]	<=18,8 µg PFOA/l 1. Quartil (N=22)	18,8<K<21,8 µg PFOA/l 2. Quartil (N=22)	21,8<K<27,1 µg PFOA/l 3. Quartil (N=23)	>=27,1 µg PFOA/l 4. Quartil (N=22)
	73,35	74,84	76,42	79,17

Tabelle 40 fasst die relative Veränderung der PFOS-Konzentrationen zusammen. Im geometrischen Mittel verringert sich die PFOS-Konzentration um 41 % bei den Jungen und 46 % bei den Mädchen. Bei einem Mädchen (2006: 2,9 µg/l, 2012: 5,0 µg/l) sowie bei einem Jungen (2006: 3,4 µg/l, 2012: 3,7 µg/l) stiegen die PFOS-Konzentrationen etwas an.

Tabelle 40: Relative Rückgänge der gemessenen und geschätzten PFOS-Konzentrationen zwischen 2006 und 2012, aufgeteilt nach Jungen und Mädchen.

Relativer Rückgang [%]	Nur gemessene PFOS Konzentrationen		Gemessene und geschätzte PFOS Konzentrationen	
	Jungen	Mädchen	Jungen	Mädchen
Anzahl (N)	21	25	42	47
geom. Mittelwert (GM)	40,8	45,1	41,3	45,5
untere Grenze Konfidenzintervall GM	32,8	38,9	36,2	41,9
obere Grenze Konfidenzintervall GM	50,9	52,3	47,2	49,5

Der relative Rückgang (von 2006 zu 2012) der PFOA-Konzentrationen der 74 Mütter, die 2006 und 2012 untersucht wurden, beträgt im geometrischen Mittel 74 % (Tabelle 41). Die mittlere prozentuale Veränderung der PFOS-Konzentrationen liegt bei 48,5 %. Bei fünf Frauen wurde zwischen 2006 und 2012 ein Anstieg der PFOS-Konzentrationen beobachtet. In einem Fall wurden 2006 5 µg PFOS/l und 2012 17,3 µg PFOS/l beobachtet. Der von der Teilnehmerin berichtete Fischkonsum stellt eine mögliche Erklärung für den Anstieg dar. Die restlichen vier Frauen verzeichneten maximal einen Anstieg von 1,3 µg/l.

Tabelle 41: Relative Rückgänge der gemessenen PFOA- und PFOS-Konzentrationen der Mütter zwischen 2006 und 2012.

Relativer Rückgang [%]	Mütter	
	PFOA	PFOS
Anzahl (N)	76	76

Relativer Rückgang [%]	Mütter	
	PFOA	PFOS
geom. Mittelwert (GM)	74,0	48,5
untere Grenze Konfidenzintervall GM	71,1	44,7
obere Grenze Konfidenzintervall GM	76,9	52,5

Wie im Kollektiv der Kinder nimmt der relative Rückgang vom 1. Quartil der 2006 gemessenen PFOA-Konzentrationen bis zum 4. Quartil zu (von 69 % auf 77 %; Tabelle 42). Der höchste relative Rückgang liegt im 3. Quartil vor (78 %). Der Unterschied zwischen dem 1. und 4. Quartil ist zum Signifikanzniveau von 5 % statistisch signifikant<sup>7</sup>.

Tabelle 42: Mittlerer relativer Rückgang der PFOA-Konzentrationen der Mütter zwischen 2006 und 2012 aufgeteilt nach der gemessenen PFOA-Konzentration 2006 (Quartilsaufteilung).

Mittlere relative Veränderung [%]	PFOA			
	<=18,8 µg PFOA/l 1. Quartil (N=19)	18,8<K<21,8 µg PFOA/l 2. Quartil (N=19)	21,8<K<27,1 µg PFOA/l 3. Quartil (N=19)	>=27,1 µg PFOA/l 4. Quartil (N=19)
	69,26	75,62	78,30	76,85

#### 4.4.8 Abschätzung der Halbwertszeiten

Eine Abschätzung der Halbwertszeit wurde mit der in Kapitel 2.5 (Seite 14) beschriebenen Methodik vorgenommen. Die geometrischen Mittelwerte der aus den vorliegenden Daten berechneten Halbwertszeiten für PFOA liegen bei 2,9 Jahren (Jungen und Mädchen zusammen; Tabelle 43). Es sind weder Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen, noch zwischen mit und ohne Imputation gewonnenen Datensätzen zu erkennen.

Tabelle 43: Halbwertszeiten der PFOA-Konzentrationen aufgeteilt nach Jungen und Mädchen in Jahren.

Halbwertszeit [Jahre]	Nur gemessene PFOA Konzentrationen	Gemessene und geschätzte PFOA Konzentrationen

<sup>7</sup> Getestet mittels t-Test der logarithmierten und unlogarithmierten Daten. Normalverteilungsannahme und Varianzhomogenität wurden überprüft.

	Jungen	Mädchen	Jungen	Mädchen
Anzahl (N)	21	25	42	47
geom. Mittelwert (GM)	3,0	2,9	2,9	2,9
untere Grenze Konfidenzintervall GM	2,7	2,6	2,8	2,7
obere Grenze Konfidenzintervall GM	3,3	3,2	3,1	3,1

Die geometrischen Mittelwerte der Halbwertszeiten der PFOS-Konzentrationen unterscheiden sich zwischen Mädchen (GM: 6,7 Jahre) und Jungen (GM: 7,5 Jahre; Tabelle 44).

Tabelle 44: Halbwertszeiten der PFOS-Konzentrationen aufgeteilt nach Jungen und Mädchen in Jahren.

Halbwertszeit [Jahre]	Nur gemessene PFOS Konzentrationen		Gemessene und geschätzte PFOS Konzentrationen	
	Jungen	Mädchen	Jungen	Mädchen
Anzahl (N)	21	25	42	47
geom. Mittelwert (GM)	7,6	6,7	7,5	6,7
untere Grenze Konfidenzintervall GM	5,8	5,5	6,4	6,0
obere Grenze Konfidenzintervall GM	10,0	8,2	8,9	7,5

Die mittlere Halbwertszeit für PFOA liegt bei den 76 Müttern bei 2,9 Jahren (GM), für PFOS bei 6,1 Jahren (GM; Tabelle 45).

Tabelle 45: Halbwertszeiten der PFOA- und PFOS-Konzentrationen der Mütter in Jahren.

Halbwertszeit [Jahren]	Mütter	
	PFOA	PFOS
Anzahl (N)	76	76
geom. Mittelwert (GM)	2,9	6,1
untere Grenze Konfidenzintervall GM	2,7	5,5
obere Grenze Konfidenzintervall GM	3,2	6,8

#### 4.4.9 Assoziationen der PFAS-Konzentrationen mit den Pubertätsindikatoren

Es sei einleitend darauf hingewiesen, dass 2012 nur 2 Jungen das PDS-Stadium III und 3 Mädchen das PDS-Stadium IV erreicht hatten. Die geringen Gruppengrößen insbesondere in den genannten Stadien sind bei der Interpretation der folgenden Tabellen zu bedenken.

Bei Mädchen sind in den PDS-Stadien I und II höhere mittlere PFOA-Konzentrationen (GM) zu beobachten als in den Stadien III und IV (Tabelle 46).

Tabelle 46: PFAS-Konzentrationen aufgeteilt nach PDS-Stadien 2012 (Mädchen).

GM (UGK – OGK)	PDS-Stadium			
	I N=5	II N=8	III N=26	IV N=3
PFOA [ $\mu\text{g/l}$ ]	6,3 (4,3 - 9,2)	6,6 (5,5 - 7,9)	4,8 (4,0 - 5,8)	4,4 (3,8 - 5,2)
PFOS [ $\mu\text{g/l}$ ]	2,5 (1,9 - 3,2)	3,3 (2,1 - 5,2)	3,0 (2,5 - 3,7)	2,0 (1,1 - 3,5)
PFHxS [ $\mu\text{g/l}$ ]	0,9 (0,4 - 1,7)	0,9 (0,6 - 1,2)	0,8 (0,6 - 1,0)	0,5 (0,1 - 1,8)

GM = Geometrischer Mittelwert – U/OGK= Untere/Obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls

Im Kollektiv der Jungen ist bei fortschreitender Pubertät kein deutlicher Trend der mittleren PFAS-Konzentrationen (GM) festzustellen (Tabelle 47).

Tabelle 47: PFAS-Konzentrationen nach PDS-Stadien 2012 (Jungen).

GM (UGK - OGK)	PDS-Stadium		
	I N=18	II N=13	III N=2
PFOA [ $\mu\text{g/l}$ ]	5,1 (4,3 - 6,1)	4,7 (3,9 - 5,5)	5,3 (0,3 - 82,4)
PFOS [ $\mu\text{g/l}$ ]	2,5 (2,2 - 2,9)	2,8 (2,4 - 3,4)	2,8 (<BG - 538,3)
PFHxS [ $\mu\text{g/l}$ ]	0,7 (0,6 - 0,8)	0,7 (0,5 - 0,8)	0,5 (0,4 - 0,5)

GM = Geometrischer Mittelwert – U/OGK= Untere/Obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls

Bei den Mädchen sind die PFOA-Konzentrationen 2012 negativ mit Testosteron, die PFOS-Konzentrationen 2012 negativ mit 17-OHP assoziiert ( $P < 0,05$ ; Tabelle 48).

Tabelle 48: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der Hormonkonzentrationen und der PFOA- und PFOS-Konzentration von 2012 der Mädchen.

P p-Wert N	PFOA 2006	PFOA 2006 geschätzt	PFOA 2012	PFOS 2006	PFOS 2006 geschätzt	PFOS 2012
Testosteron	0,02 0,93 25	0,01 0,95 43	-0,35 0,02 43	0,05 0,81 25	0,02 0,88 43	-0,01 0,97 43
Estradiol	0,21 0,32 25	0,08 0,63 43	-0,16 0,30 43	0,01 0,97 25	0,05 0,77 43	-0,10 0,54 43
17-OHP	-0,15 0,48 25	-0,12 0,46 43	-0,28 0,07 43	-0,20 0,34 25	-0,24 0,13 43	-0,31 0,04 43
DHEAS	0,31 0,14 25	0,17 0,28 43	-0,09 0,59 43	0,02 0,92 25	0,03 0,86 43	-0,19 0,22 43

Im Kollektiv der Jungen deutet sich eine negative Assoziation zwischen den Estradiol- und den PFOA-Konzentrationen 2012 an (P=0,07; Tabelle 49). Weitere Korrelationen sind nicht erkennbar.

Tabelle 49: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der Hormonkonzentrationen und der PFOA- und PFOS-Konzentration von 2012 der Jungen.

P p-Wert N	PFOA 2006	PFOA 2006 geschätzt	PFOA 2012	PFOS 2006	PFOS 2006 geschätzt	PFOS 2012
Testosteron	-0,25 0,28 21	-0,16 0,39 33	-0,20 0,26 33	-0,06 0,80 21	-0,13 0,46 33	-0,14 0,44 33
Estradiol	-0,18 0,43 21	-0,25 0,16 33	-0,32 0,07 33	-0,15 0,51 21	-0,16 0,37 33	-0,22 0,23 33
17-OHP	-0,02 0,93 21	-0,003 0,99 33	-0,15 0,39 33	0,16 0,49 21	0,06 0,76 33	-0,01 0,98 33
DHEAS	-0,30 0,18 21	-0,15 0,42 33	-0,12 0,50 33	-0,02 0,92 21	0,04 0,84 33	0,04 0,85 33

Bei Betrachtung der mittleren Sexualhormonkonzentrationen (geometrischer Mittelwert) eingeteilt nach den PFOA-Konzentrationen 2006 (Quartile) ist im Kollektiv der Jungen ein Absinken der Testosteronkonzentration mit steigender PFOA-

Konzentration erkennbar (Tabelle 50). Der mittlere Testosterongehalt im 1. Quartil beträgt 26,3 ng/dl, im 4. Quartil 9,2 ng/dl. Im Kollektiv der Mädchen sind, mit Ausnahme der DHEAS-Konzentrationen (steigende Konzentrationen innerhalb der Quartile), keine eindeutigen monotonen Assoziationen auszumachen (Tabelle 51).

Tabelle 50: Geometrische Mittelwerte der Hormonkonzentrationen der 33 Jungen aufgeteilt nach der PFOA-Konzentration 2006 (Quartilsaufteilung).

GM [UGK – OGK]	1. Quartil (N=8)	2. Quartil (N=9)	3. Quartil (N=8)	4. Quartil (N=8)
PFOA [ $\mu\text{g/l}$ ]	$\leq 17,3$	17,3 - < 21,0	21,0 - < 23,9	$\geq 23,9$
Testosteron [ng/dl]	26,3 [5,3 - 131,7]	14,0 [4,4 - 44,5]	12,0 [3,3 - 43,6]	9,2 [2,7 - 31,1]
Estradiol [pg/ml]	4,4 [2,6 - 7,4]	3,4 [2,4 - 4,7]	2,9 [2,1 - 3,9]	3,4 [2,1 - 5,5]
17-Hydroxy-progesteron [ng/dl]	38,1 [26,5 - 54,9]	37,6 [26,6 - 53,1]	37,7 [23,5 - 60,6]	40,2 [26,6 - 60,6]
Dehydroepiandrosteron-Sulfat [ng/ml]	1323,8 [860,4 - 2036,7]	1467,4 [1048,3 - 2054,1]	1463,3 [1031,3 - 2076,3]	1216,6 [817,4 - 1810,8]

Tabelle 51: Geometrische Mittelwerte der Hormonkonzentrationen der 43 Mädchen aufgeteilt nach der PFOA-Konzentration 2006 (Quartilsaufteilung).

GM [UGK – OGK]	1. Quartil (N=10)	2. Quartil (N=11)	3. Quartil (N=11)	4. Quartil (N=11)
PFOA [ $\mu\text{g/l}$ ]	$\leq 19,0$	19,0 - < 23,4	23,4 - < 27,4	$\geq 27,4$
Testosteron [ng/dl]	7,3 [4,0 - 13,4]	4,9 [2,8 - 8,3]	4,7 [2,8 - 7,9]	7,3 [4,3 - 12,5]
Estradiol [pg/ml]	11,7 [4,8 - 28,6]	9,3 [4,7 - 18,5]	9,4 [6,0 - 14,9]	11,2 [5,9 - 21,1]
17-Hydroxy-progesteron [ng/dl]	41,0 [28,9 - 58,2]	39,4 [28,3 - 54,9]	32,6 [22,5 - 47,2]	40,7 [25,8 - 64,4]
Dehydroepiandrosteron-Sulfat [ng/ml]	773,1 [494,7 - 1208,3]	819,9 [632,7 - 1062,4]	897,1 [699,4 - 1150,5]	1036,8 [717,9 - 1497,5]

#### 4.4.10 Hinweise auf familiäre Zusammenhänge der PFAS-Konzentrationen

Hinweise auf familiäre Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen der Mütter und Kinder können bei PFOS sowie PFHxS und PFNA beobachtet werden. Die Korrelationskoeffizienten nach Spearman deuten auf eine positive Assoziation hin und sind zu einem Signifikanzniveau von 5% statistisch signifikant. Zwischen den PFOA-Konzentrationen der Mütter und Kinder ist kein monotoner Zusammenhang zu erkennen. Der größte Korrelationskoeffizient (0,47) ist bei PFOS zu beobachten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 52 und Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 52: Korrelationen nach Spearman zwischen kindlichen und mütterlichen PFAS-Plasmakonzentrationen von 2012 (N=76).

	Korrelationskoeffizient nach Spearman	p-Wert
PFOA [ $\mu\text{g/l}$ ]	-0,00	1,00
PFOS [ $\mu\text{g/l}$ ]	0,47	<0,01
PFHxS [ $\mu\text{g/l}$ ]	0,24	0,03
PFNA [ $\mu\text{g/l}$ ]	0,36	<0,01

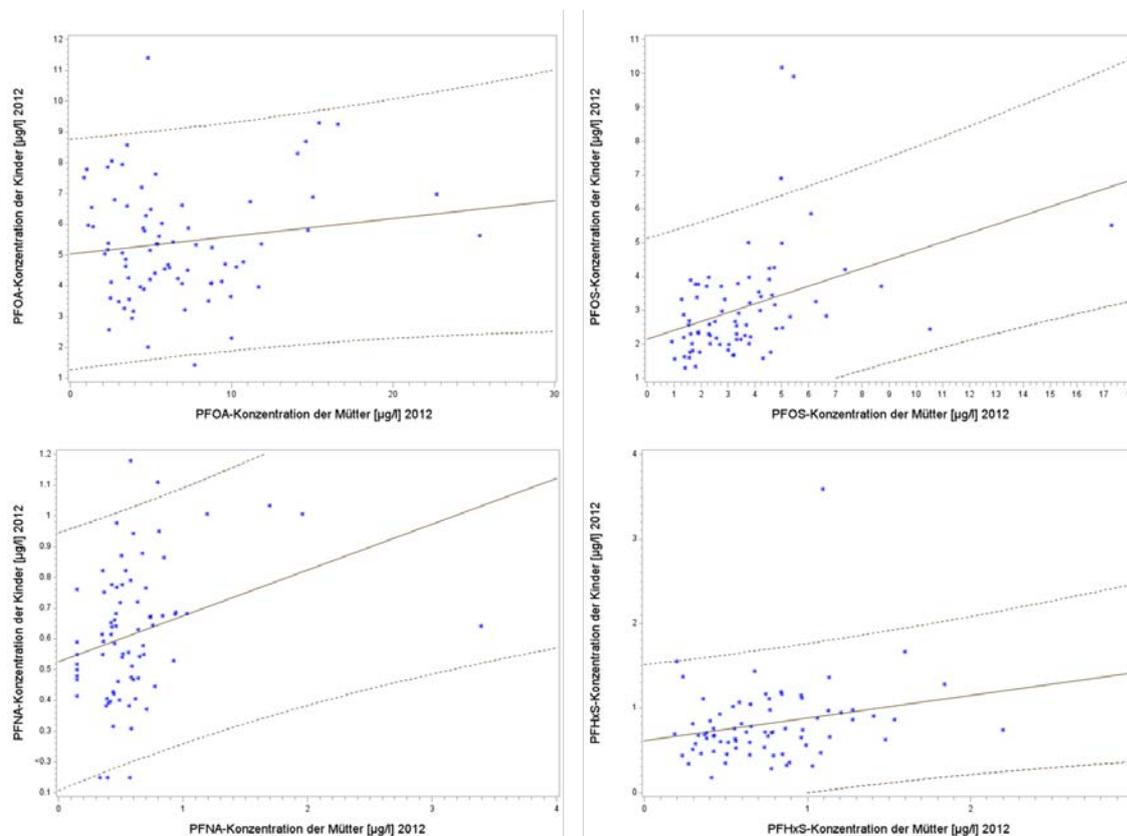


Abbildung 1: Scatterplots der PFOA-, PFOS-, PFNA- und PFHxS-Konzentrationen [ $\mu\text{g/l}$ ] von Müttern und Kindern im Jahr 2012. Die durchgezogene Linie stellt die Regressionsgerade, die gestrichelte Linien das 95%-Konfidenzintervall der individuellen Prognosewerte dar.

#### 4.5 Ergebnisse der klinisch-chemischen Analysen

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der klinisch-chemischen Analysen dargestellt. Dabei werden detailliert die Schilddrüsenhormon- und Cholesterinkonzentrationen der untersuchten Arnsberger Kinder betrachtet.

Die TT3-Konzentrationen der Kinder liegen im Mittel (GM) bei 1,5  $\mu\text{g/l}$  (Tabelle 53). Die altersspezifischen Referenzwerte werden nicht unter- bzw. überschritten.

Tabelle 53: TT3-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder.

T3, gesamt [ $\mu\text{g/l}$ ]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N<UGR (Kinder 12-19 J: 0,8 $\mu\text{g/l}$ , Kinder 7-11 J: 0,9 $\mu\text{g/l}$ )	0	0	0
N>OGR (Kinder 12-19 J: 2,1 $\mu\text{g/l}$ , Kinder 7-11 J: 2,2 $\mu\text{g/l}$ )	0	0	0
arithm. Mittelwert	1,5	1,5	1,5
Standardabweichung	0,2	0,2	0,2
Minimum	1,2	1,1	1,1
10. Perzentil	1,3	1,3	1,3
25. Perzentil	1,4	1,4	1,4
50. Perzentil	1,6	1,5	1,5
75. Perzentil	1,6	1,7	1,7
90. Perzentil	1,7	1,8	1,8
95. Perzentil	1,8	2,0	2,0
Maximum	2,0	2,0	2,0
geom. Mittelwert (GM)	1,5	1,5	1,5
untere Grenze Konfidenzintervall GM	1,5	1,4	1,5
obere Grenze Konfidenzintervall GM	1,6	1,6	1,6

2 Jungen und 7 Mädchen überschreiten den alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwert für FT3 (Tabelle 54). Ein Mädchen liegt unterhalb des Referenzbereichs. Das geometrische Mittel liegt in der Gruppe der Jungen und der Mädchen bei 5,8 pmol/l.

Tabelle 54: FT3-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder.

T3, frei [pmol/l]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N<UGR (Mädchen: 12-18J: 4,0 pmol/l, Mädchen: 9-12J: 4,1 pmol/l, Jungen: 0-15 J: 4,6 pmol/l)	0	1	1
N>OGR (Mädchen: 12-18J: 5,8 pmol/l, Mädchen: 9-12J: 7,2 pmol/l, , Jungen: 0-15 J: 7,1 pmol/l)	2	7	9
arithm. Mittelwert	5,9	5,8	5,9
Standardabweichung	1,2	0,9	1,0
Minimum	4,7	3,9	3,9
10. Perzentil	5,0	4,8	4,9
25. Perzentil	5,2	5,3	5,2

Arnsberg-Kohorte: Pubertätsentwicklung PFAS-exponierter Kinder

T3, frei [pmol/l]	Jungen	Mädchen	Gesamt
50. Perzentil	5,5	5,8	5,7
75. Perzentil	6,3	6,5	6,3
90. Perzentil	6,7	6,9	6,9
95. Perzentil	8,2	7,3	7,3
Maximum	11,1	8,3	11,1
geom. Mittelwert (GM)	5,8	5,8	5,8
untere Grenze Konfidenzintervall GM	5,5	5,5	5,6
obere Grenze Konfidenzintervall GM	6,2	6,1	6,0

Die mittlere TT4-Konzentration der Jungen (GM: 79,7 ng/l) ist etwas höher als die der Mädchen (P = 0,19; GM: 76,7 ng/l; Tabelle 55). Die spezifischen Referenzbereiche werden nicht unter- bzw. überschritten.

Tabelle 55: TT4-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder.

T4, gesamt [µg/l]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N<UGR (Kinder 12-19 J: 49 µg/l, Kinder 7-11 J: 60 µg/l)	0	0	0
N>OGR (Kinder 12-19 J: 107 µg/l, Kinder 7-11 J: 111 µg/l)	0	0	0
arithm. Mittelwert	80,3	77,2	78,6
Standardabweichung	10,6	9,1	9,9
Minimum	62	61	61
10. Perzentil	68	66	67
25. Perzentil	71	70	71
50. Perzentil	80	76	78,5
75. Perzentil	85	84	85
90. Perzentil	92	86	90
95. Perzentil	101	88	98
Maximum	108	104	108
geom. Mittelwert (GM)	79,7	76,7	78,0
untere Grenze Konfidenzintervall GM	76,1	73,9	75,8
obere Grenze Konfidenzintervall GM	83,4	79,6	80,3

Bei 23 % der Kinder (N=17) ist eine FT4-Konzentration unterhalb des Referenzbereiches (7-12 ng/l) zu beobachten (Tabelle 56), das Minimum beträgt 6 ng/l (Jungen) bzw. 5,0 ng/l (Mädchen).

Tabelle 56: FT4-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder.

T4, freies [ng/l]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N<UGR (7 ng/l)	5	12	17
N>OGR (12 ng/l)	0	0	0
arithm. Mittelwert	7,7	7,2	7,4
Standardabweichung	1,1	1,1	1,1
Minimum	6	5	5
10. Perzentil	6	6	6
25. Perzentil	7	6	7
50. Perzentil	8	7	7
75. Perzentil	8	8	8
90. Perzentil	9	8	9
95. Perzentil	9	9	9
Maximum	10	10	10
geom. Mittelwert (GM)	7,6	7,1	7,3
untere Grenze Konfidenzintervall GM	7,2	6,8	7,1
obere Grenze Konfidenzintervall GM	8,0	7,4	7,6

Die altersspezifischen Referenzbereiche für TSH werden von 6 Kindern unter- bzw. von 2 Kindern überschritten (Tabelle 57). Das geometrische Mittel der TSH-Konzentration der Jungen (2,1 mIU/l) liegt leicht über dem der Mädchen (1,8 mIU/l, P = 0,1).

Tabelle 57: TSH-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder.

Thyreoida-stimulierendes-Hormon [mIU/l]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N<UGR (Kinder 12-18 J : 0,58 mIU/l, Kinder 0-12 J: 1,1 mIU/l)	1	5	6
N>OGR (Kinder 12-18 J: 4,2mIU/l, Kinder 0-12 J: 5,3mIU/l)	1	1	2
arithm. Mittelwert	2,3	1,9	2,1
Standardabweichung	1,2	0,9	1,0
Minimum	1,00	0,77	0,77
10. Perzentil	1,3	1,0	1,1
25. Perzentil	1,6	1,5	1,5
50. Perzentil	2,0	1,7	1,9

Thyreoidea-stimulierendes-Hormon [mIU/l]	Jungen	Mädchen	Gesamt
75. Perzentil	2,9	2,4	2,6
90. Perzentil	3,3	3,0	3,2
95. Perzentil	3,5	3,6	3,6
Maximum	7,38	4,68	7,38
geom. Mittelwert (GM)	2,1	1,8	1,9
untere Grenze Konfidenzintervall GM	1,8	1,6	1,7
obere Grenze Konfidenzintervall GM	2,4	2,0	2,1

Es sind keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede zwischen den geometrischen Mittelwerten der Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterinkonzentration zwischen Jungen und Mädchen zu beobachten ( $0,22 < P < 0,96$ ; Tabelle 58 - Tabelle 60). Die Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentrationen von 6 Kindern (3♀, 3♂) überschreiten die obere Grenze der jeweiligen Referenzbereiche. Die HDL-Cholesterinkonzentration eines Jungen unterschreitet die untere Grenze des Referenzbereiches.

Tabelle 58: Gesamtcholesterin-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder.

Cholesterin [mg/dl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N>OGR (220 mg/dl)	3	3	6
arithm. Mittelwert	176,4	177,2	176,8
Standardabweichung	31,5	27,9	29,4
Minimum	96	96	96
10. Perzentil	132	145	144
25. Perzentil	158	160	159
50. Perzentil	178	177	177
75. Perzentil	192	195	195
90. Perzentil	217	208	217
95. Perzentil	232	227	230
Maximum	237	231	237
geom. Mittelwert (GM)	173,5	174,9	174,3
untere Grenze Konfidenzintervall GM	162,2	165,8	167,2
obere Grenze Konfidenzintervall GM	185,6	184,4	181,6

Tabelle 59: HDL-Cholesterin-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder.

High-Density-Lipoprotein-Cholesterin [mg/dl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N<UGR (35 mg/dl)	1	0	1
arithm. Mittelwert	56,7	60,4	58,8
Standardabweichung	17,3	14,3	15,7
Minimum	29	35	29
10. Perzentil	39	42	42
25. Perzentil	46	48	48
50. Perzentil	53	61	56
75. Perzentil	60	70	67
90. Perzentil	86	77	79
95. Perzentil	97	82	92
Maximum	99	97	99
geom. Mittelwert (GM)	54,5	58,7	56,8
untere Grenze Konfidenzintervall GM	49,2	54,5	53,5
obere Grenze Konfidenzintervall GM	60,3	63,4	60,3

Tabelle 60: LDL-Cholesterin-Konzentrationen im Blut der Arnsberger Kinder.

Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin [mg/dl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N>OGR (130 mg/dl)	3	3	6
arithm. Mittelwert	91,5	93,9	92,9
Standardabweichung	24,8	25,0	24,8
Minimum	46	40	40
10. Perzentil	65	61	61
25. Perzentil	72	78	73
50. Perzentil	93	95	94
75. Perzentil	102	109	108
90. Perzentil	129	120	128
95. Perzentil	135	134	135
Maximum	144	158	158
geom. Mittelwert (GM)	88,2	90,5	89,4
untere Grenze Konfidenzintervall GM	79,9	82,6	83,8

Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin [mg/dl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
obere Grenze Konfidenzintervall GM	97,4	99,0	95,5

Eine Übersicht der übrigen Ergebnisse der klinisch-chemischen und hämatologischen Messwerte gibt Tabelle 61. Detaillierte Tabellen sind im Anhang ab S. 158 dargestellt.

Tabelle 61: Ergebnisse der klinisch-chemischen und hämatologischen Analysen für Mädchen und Jungen.

Messgröße	Abk.	N	im Referenzbereich		< Ref.-Ber.		> Ref.-Ber.		Referenzbereich
			N	%	N	%	N	%	
C-reaktives Protein	CRP	74	71	96 %	-	0 %	3	4 %	≤0,5 mg/dl
Glutamat-Oxalacetat-Transferase	GOT	74	45	61 %	29	39 %	0	0 %	19-48 U/l
Glutamat-Pyruvat-Transferase	GPT	74	71	96 %	0	0 %	3	4 %	7-44 U/l
γ-Glutamyl-Transferase	GGT	74	61	82 %	9	12 %	4	5 %	10-39 U/l <sup>1</sup>
Bilirubin	BILI	74	70	95 %	0	0 %	4	5 %	0,2-1,0 mg/dl
Hämoglobin	HB	73	65	89 %	1	1 %	7	10 %	11,8-15,0 g/dl
Hämatokrit	HK	73	72	99 %	0	0 %	1	1 %	34-44 %
Mittl. Volumen der Erythrozyten	MCV	73	60	82 %	1	1 %	12	16 %	77-89 fl
Erythrozyten	ERY	73	68	93 %	2	3 %	3	4 %	4,1-5,2 1/pl
Leukozyten	LEUK	73	72	99 %	1	1 %	0	0 %	4,5-10,5 1/nl <sup>2</sup>
Thrombozyten	THRO	73	72	99 %	0	0 %	1	1 %	150-400 1/nl
Segmentkernige	SEG	73	66	90 %	7	10 %	0	0 %	40-75 %
Eosinophile	EOS	73	55	75 %	0	0 %	18	25 %	0-5 %
Basophile	BAS	73	71	97 %	0	0 %	2	3 %	0-1 %
Lymphozyten	LYMP	73	69	95 %	0	0 %	4	5 %	13-45 % <sup>3</sup>
Monozyten	MONO	73	61	84 %	0	0 %	12	16 %	4-8 % <sup>4</sup>
Gesamtprotein	TP	74	74	100 %	0	0 %	0	0 %	5,7-8,0 g/dl

<sup>1</sup> unter 12 Jahre ♀ 12-23 U/l; > 12 Jahre ♀ 10-20 U/l, unter 12 Jahre ♂ 12-25 U/l, mind. 12 Jahre ♂ 12-39 U/l

<sup>2</sup> unter 12 Jahre 4,5-11,0 1/nl; <sup>3</sup> unter 12 Jahre 13-50 %; <sup>4</sup> unter 12 Jahre 4-10 %; <sup>5</sup> unter 12 Jahre 1,1-5,3 mIU/l; mind. 12 Jahre 1,1-5,3 mIU/l

4.5.1 Assoziationen der klinisch-chemischen Messgrößen mit den Pubertätsindikatoren

Aufgrund der geringen Gruppengrößen der PDS-Stadien III (Jungen) und IV (Mädchen) können diese Gruppen nur eingeschränkt zu Bewertung herangezogen werden. Unterschiede werden im Folgenden dennoch beschrieben.

Die Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterinkonzentrationen der Arnsberger Mädchen sinken mit zunehmendem Pubertätsstadium (Tabelle 62).

Tabelle 62: Cholesterinkonzentrationen nach PDS-Stadien 2012 (Mädchen).

GM (UGK – OGK)	PDS-Stadium			
	I N=4	II N=8	III N=25	IV N=3
Gesamt [mg/dl]	194,6 (162,3 - 233,2)	186,1 (168,2 - 206,0)	174,5 (162,5 - 187,4)	138,9 (121,2 - 159,1)
LDL [mg/dl]	110,1 (99,2 - 122,1)	99,3 (79,3 - 124,5)	90,0 (79,9 - 101,2)	67,4 (45,5 - 99,9)
HDL [mg/dl]	67,7 (47,4 - 96,7)	61,3 (47,9 - 78,5)	58,3 (53,0 - 64,1)	47,0 (42,8 - 51,5)

GM = Geometrischer Mittelwert – U/OGK= Untere/Obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls

Bei den Jungen sind in der Gruppe „beginnende Pubertät“ (Stadium II) ebenfalls geringere mittlere Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentration zu beobachten als in der Gruppe „Vorpubertät“ (Stadium I, Tabelle 63).

Tabelle 63: Cholesterinkonzentrationen nach PDS-Stadien 2012 (Jungen).

GM (UGK – OGK)	PDS-Stadium		
	I N=18	II N=13	III N=2
Gesamt [mg/dl]	181,5 (168,0 - 196,2)	165,9 (144,2 - 190,8)	154,6 (62,7 - 381,5)
LDL [mg/dl]	96,6 (85,7 - 108,8)	80,9 (67,2 - 97,4)	68,4 (35,7 - 131,0)
HDL [mg/dl]	51,9 (45,5 - 59,2)	58,1 (47,7 - 70,9)	55,1 (12,4 - 245,8)

GM = Geometrischer Mittelwert – U/OGK= Untere/Obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls

Bei Betrachtung der mittleren Schilddrüsenhormonkonzentrationen (GM) der Kinder eingeteilt nach dem PDS-Stadium 2012, sind keine eindeutigen monotonen Trends zu beobachten (Tabelle 64 und Tabelle 65).

Tabelle 64: Schilddrüsenhormonkonzentrationen nach PDS-Stadien 2012 (Mädchen).

GM (UGK – OGK)	PDS-Stadium			
	I N=4	II N=8	III N=25	IV N=3
TSH [mIU/l]	1,5 (0,8 - 2,7)	1,7 (1,2 - 2,5)	1,9 (1,5 - 2,2)	1,7 (1,1 - 2,7)
TT3 [µg/l]	1,4 (1,1 - 1,8)	1,4 (1,3 - 1,6)	1,6 (1,5 - 1,7)	1,3 (0,9 - 2,0)
FT3 [µg/l]	5,1 (3,7 - 7,2)	5,5 (5,0 - 6,2)	6,0 (5,7 - 6,4)	5,5 (4,5 - 6,5)
TT4 [ng/l]	75,6 (66,9 - 85,3)	75,9 (69,0 - 83,6)	77,7 (73,7 - 81,9)	76,7 (72,9 - 80,6)
FT4 [ng/l]	7,7 (6,4 - 9,3)	7,9 (6,9 - 9,1)	6,8 (6,4 - 7,2)	7,0 (4,9 - 9,9)

GM = Geometrischer Mittelwert – U/OGK= Untere/Obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 65: Schilddrüsenhormonkonzentrationen nach PDS-Stadien 2012 (Jungen).

GM (UGK – OGK)	PDS-Stadium		
	I N=18	II N=13	III N=2
TSH [mIU/l]	2,2 (1,7 - 2,8)	2,0 (1,6 - 2,4)	2,0 (<BG - 795,1)
TT3 [µg/l]	1,5 (1,4 - 1,6)	1,5 (1,4 - 1,6)	1,8 (<BG - <BG)
FT3 [µg/l]	5,9 (5,3 - 6,5)	5,6 (5,2 - 6,0)	6,6 (3,7 - 11,8)
TT4 [ng/l]	81,9 (76,6 - 87,6)	76,6 (71,3 - 82,4)	79,9 (17,7 - 360,6)
FT4 [ng/l]	8,1 (7,7 - 8,6)	7,0 (6,5 - 7,6)	7,3 (0,6 - 96,6)

GM = Geometrischer Mittelwert – U/OGK= Untere/Obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls

Bei den Mädchen sind die Testosteron- und die Gesamt- und HDL-Cholesterin-Konzentrationen signifikant negativ miteinander assoziiert, ebenso wie 17-OHP mit Gesamt- und LDL-Cholesterin (Tabelle 66).

Tabelle 66: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der Hormonkonzentrationen und klinisch-chemischer Messgrößen bei 41 Mädchen.

$\rho$ p-Wert	TT3	FT3	TT4	FT4	TSH	CHOL	HDL	LDL
Testosteron	0,26 0,10	0,24 0,13	0,19 0,22	-0,14 0,40	0,12 0,44	-0,38 0,01	-0,41 0,01	-0,27 0,09
Estradiol	-0,08 0,62	0,04 0,80	0,10 0,55	-0,19 0,23	-0,20 0,20	-0,20 0,22	-0,26 0,10	-0,10 0,53
17-OHP	0,01 0,97	-0,06 0,73	0,03 0,86	-0,02 0,91	-0,24 0,13	-0,45 <0,01	-0,05 0,75	-0,47 <0,01
DHEAS	0,28 0,08	0,21 0,19	0,02 0,89	-0,07 0,65	-0,01 0,93	-0,14 0,39	0,05 0,76	-0,28 0,08

Innerhalb der Gruppe der Jungen sind signifikant negative Assoziationen zwischen den Konzentrationen des Schilddrüsenhormons FT4 und den Konzentrationen der Sexualhormone Testosteron, 17-OHP und DHEAS erkennbar (Tabelle 67). Ebenfalls sind die TT4- mit den 17-OHP- und mit den DHEAS-Konzentration, sowie die TT3- mit den Estradiolkonzentrationen signifikant negativ assoziiert. Die TT3- und die Testosteronkonzentrationen sind positiv korreliert.

Tabelle 67: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der Hormonkonzentrationen und klinisch-chemischer Messgrößen bei 33 Jungen.

$\rho$ p-Wert	TT3	FT3	TT4	FT4	TSH	CHOL	HDL	LDL
Testosteron	0,37 0,04	0,02 0,91	-0,03 0,87	-0,39 0,02	0,22 0,21	-0,24 0,17	-0,08 0,68	-0,19 0,28
Estradiol	-0,38 0,03	-0,02 0,89	-0,02 0,90	-0,01 0,97	0,18 0,31	0,24 0,17	0,15 0,39	0,14 0,42
17-OHP	0,17 0,34	-0,16 0,39	-0,48 <0,01	-0,49 <0,01	0,28 0,12	-0,11 0,53	0,26 0,15	-0,21 0,24
DHEAS	0,11 0,55	-0,31 0,08	-0,38 0,03	-0,40 0,02	-0,10 0,56	0,15 0,40	0,47 <0,01	0,08 0,67

4.5.2 Assoziation ausgewählter klinisch-chemischer Messgrößen mit PFOA- und PFOS Konzentrationen

Assoziationen zwischen den PFOA- und den Cholesterinkonzentrationen sind nicht zu erkennen. Auch bei Verwendung des Pubertätsstatus<sup>8</sup> können keine Effekte ausgemacht werden (Tabelle 68).

Tabelle 68: Multivariate Betrachtung der Cholesterinkonzentrationen und der PFOA-Konzentrationen. Dargestellt sind lineare Modelle der longitudinal erhobenen Cholesterinkonzentrationen (2007-2012).

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	N	Schätzer	Stand.-fehler	P
Gesamt-Cholesterin 2007 - 2012 [mg/dl]	1671,4 (AIC) <0,0001 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA [µg/l]	180	0,30	0,49	0,54
		Geschlecht [männlich]		0,40	6,11	0,95
		Alter [Jahren]		2,16	1,42	0,14
	1098,1 (AIC) <0,0001 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA [µg/l]	122	0,71	0,46	0,13
		Geschlecht [männlich]		-7,38	6,19	0,24
		Alter [Jahren]		4,45	1,44	<0,01***
		PDS-Skala		-8,11	2,58	<0,01***
	1090,0 (AIC) <0,0001 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA [µg/l]	122	0,73	0,45	0,11
		Geschlecht [männlich]		5,35	9,71	0,58
		Alter [Jahren]		4,78	1,43	<0,01***
		PDS-Skala		1,70	6,33	0,79
		Geschlecht*PDS-Skala		-9,36	5,59	0,10*

<sup>#</sup> F-Test zur Prüfung der Hypothese "kein funktionaler Zusammenhang"; \*\*\* p ≤ 0,01 - \*\* p ≤ 0,05 - \* p ≤ 0,1

Hinweise auf einen möglichen positiven Zusammenhang zwischen den PFOS-Konzentrationen der Kinder und den Cholesterinkonzentrationen geben die Modelle in Tabelle 69.

<sup>8</sup> Für eine longitudinale Betrachtung der klinisch-chemischen Zielgrößen wurde der Pubertätsstatus aller Kinder für das Jahr 2007 als präpubertär eingestuft.

Tabelle 69: Multivariate Betrachtung der Cholesterinkonzentrationen und der PFOS-Konzentrationen. Dargestellt sind lineare Modelle der longitudinal erhobenen Cholesterinkonzentrationen (2007-2012).

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	N	Schätzer	Stand.-fehler	P
Gesamt-Cholesterin 2007 – 2012 [mg/dl]	1665,9 (AIC) <0,0001 (P-Wert#)	PFOS [µg/l]	180	2,01	1,04	0,06*
		Geschlecht [männlich]		1,00	6,04	0,87
		Alter [Jahren]		2,36	0,75	<0,01***
	1094,6 (AIC) <0,0001 (P-Wert#)	PFOS [µg/l]	122	1,98	0,97	0,05**
		Geschlecht [männlich]		-5,97	6,07	0,33
		Alter [Jahren]		3,32	0,84	<0,01***
		PDS-Skala		-7,20	2,64	<0,01***
	1087,0 (AIC) <0,0001 (P-Wert#)	PFOS [µg/l]	122	1,88	0,96	0,05*
		Geschlecht [männlich]		5,35	9,59	0,58
		Alter [Jahren]		3,52	0,85	<0,01***
		PDS-Skala		1,69	6,41	0,79
		Geschlecht*PDS-Skala		-8,50	5,64	0,14

# F-Test zur Prüfung der Hypothese "kein funktionaler Zusammenhang"; \*\*\* p ≤ 0,01 - \*\* p ≤ 0,05 - \* p ≤ 0,1

Zwischen den PFOA- bzw. den PFOS-Konzentrationen und den LDL- und GGT-Konzentrationen der untersuchten Kinder sind keine signifikanten Assoziationen erkennbar (Tabelle 70 - Tabelle 73). Das Alter kann in einigen Modellen als signifikante Einflussvariable identifiziert werden.

Tabelle 70: Multivariate Betrachtung der LDL-Konzentrationen und PFOA-Konzentrationen. Dargestellt sind lineare Modelle der longitudinal erhobenen LDL-Konzentrationen (2007-2012).

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	N	Schätzer	Stand.-fehler	P
LDL-Cholesterin 2007-2012 [mg/dl]	1600,3 (AIC) <0,0001 (P-Wert#)	PFOA [µg/l]	180	-0,33	0,41	0,43
		Geschlecht [männlich]		-0,05	5,57	1,00
		Alter [Jahren]		-1,32	1,20	0,28
	1060,2 (AIC) <0,0001	PFOA [µg/l]	122	-0,05	0,39	0,89
		Geschlecht [männlich]		-8,11	5,46	0,14
		Alter [Jahren]		0,71	1,19	0,55

Arnsberg-Kohorte: Pubertätsentwicklung PFAS-exponierter Kinder

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	N	Schätzer	Stand.-fehler	P
	(P-Wert <sup>#</sup> )	PDS-Skala		-6,71	2,05	<0,01***
	1051,3 (AIC) <0,0001 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA [ $\mu\text{g/l}$ ]	122	-0,03	0,38	0,94
		Geschlecht [männlich]		4,34	8,27	0,60
		Alter [Jahren]		1,02	1,18	0,39
		PDS-Skala		2,61	5,13	0,61
		Geschlecht*PDS-Skala		-8,93	4,55	0,05*

<sup>#</sup> F-Test zur Prüfung der Hypothese "kein funktionaler Zusammenhang"; \*\*\* p <= 0,01 - \*\* p <= 0,05 - \* p <= 0,1

Tabelle 71: Multivariate Betrachtung der LDL-Konzentrationen und PFOS-Konzentrationen. Dargestellt sind lineare Modelle der longitudinal erhobenen LDL-Konzentrationen (2007-2012).

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	N	Schätzer	Stand.-fehler	P
LDL- Cholesterin 2007-2012 [mg/dl]	1598,9 (AIC) <0,0001 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA [ $\mu\text{g/l}$ ]	180	0,58	0,93	0,54
		Geschlecht [männlich]		0,50	5,58	0,93
		Alter [Jahren]		-0,18	0,64	0,78
	1058,3 (AIC) <0,0001 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA [ $\mu\text{g/l}$ ]	122	0,48	0,85	0,57
		Geschlecht [männlich]		-7,72	5,48	0,16
		Alter [Jahren]		1,03	0,68	0,13
		PDS-Skala		-6,58	2,06	<0,01***
	1049,6 (AIC) <0,0001 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA [ $\mu\text{g/l}$ ]	122	0,36	0,83	0,67
		Geschlecht [männlich]		4,44	8,25	0,59
		Alter [Jahren]		1,23	0,67	0,07*
		PDS-Skala		2,58	5,13	0,62
		Geschlecht*PDS-Skala		-8,80	4,56	0,06*

<sup>#</sup> F-Test zur Prüfung der Hypothese "kein funktionaler Zusammenhang"; \*\*\* p <= 0,01 - \*\* p <= 0,05 - \* p <= 0,1

Tabelle 72: Multivariate Betrachtung der GGT-Konzentrationen und PFOA-Konzentrationen. Dargestellt sind lineare Modelle der longitudinal erhobenen GGT-Konzentrationen (2007-2012).

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	N	Schätzer	Stand.-fehler	P
GGT 2007-2012 [U/l]	1034,6 (AIC) <0,0001 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA [ $\mu\text{g/l}$ ]	181	0,03	0,05	0,63
		Geschlecht [männlich]		0,83	0,51	0,11
		Alter [Jahren]		2,10	0,17	<0,01***

Arnsberg-Kohorte: Pubertätsentwicklung PFAS-exponierter Kinder

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	N	Schätzer	Stand.-fehler	P
	672,9 (AIC) 0,0037 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA [ $\mu\text{g/l}$ ]	123	0,04	0,08	0,64
		Geschlecht [männlich]		1,46	0,72	0,05**
		Alter [Jahren]		2,22	2,25	<0,01***
		PDS-Skala		0,47	0,60	0,44
	670,4 (AIC) 0,0047 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA [ $\mu\text{g/l}$ ]	123	0,03	0,08	0,71
		Geschlecht [männlich]		0,18	1,62	0,91
		Alter [Jahren]		2,22	0,26	<0,01***
		PDS-Skala		-6,66	1,38	0,64
		Geschlecht*PDS-Skala		0,90	1,03	0,39

<sup>#</sup> F-Test zur Prüfung der Hypothese "kein funktionaler Zusammenhang"; \*\*\* p <= 0,01 - \*\* p <= 0,05 - \* p <= 0,1

Tabelle 73: Multivariate Betrachtung der GGT-Konzentrationen und PFOA-Konzentrationen. Dargestellt sind lineare Modelle der longitudinal erhobenen GGT-Konzentrationen (2007-2012).

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	N	Schätzer	Stand.-fehler	P
GGT 2007-2012 [U/l]	1598,9 (AIC) <0,0001 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOS [ $\mu\text{g/l}$ ]	181	-0,01	0,11	0,92
		Geschlecht [männlich]		0,81	0,53	0,13
		Alter [Jahren]		2,03	0,13	<0,01***
	671,9 (AIC) 0,0040 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOS [ $\mu\text{g/l}$ ]	123	0,02	0,14	0,91
		Geschlecht [männlich]		1,41	0,73	0,06*
		Alter [Jahren]		2,17	0,20	<0,01***
		PDS-Skala		0,41	0,60	0,50
	669,3 (AIC) 0,0049 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOS [ $\mu\text{g/l}$ ]	123	0,02	0,15	0,91
		Geschlecht [männlich]		0,05	1,63	0,97
		Alter [Jahren]		2,18	0,20	<0,01***
		PDS-Skala		-0,78	1,37	0,57
		Geschlecht*PDS-Skala		0,95	1,02	0,35

<sup>#</sup> F-Test zur Prüfung der Hypothese "kein funktionaler Zusammenhang"; \*\*\* p <= 0,01 - \*\* p <= 0,05 - \* p <= 0,1

#### 4.6 Explorative Auswertung ausgewählter Pubertätsindikatoren

Durch eine multivariate Betrachtung ausgewählter Zielgrößen sollen mögliche Bezüge zueinander und mögliche Assoziationen zu PFOA bzw. PFOS erkannt werden. Dabei wurden neben logistischen, linearen und ordinalen Regressionsmodellen für die Analyse von longitudinal erhobenen Messgrößen GEE-Modelle verwendet.

Im logistischen Modell flossen als unabhängige Variable entweder eine Einteilung der PFOA- bzw. PFOS-Konzentrationen (2006 und 2012) in Quartile, eine Einteilung in Hälften (Mediandichotomisierung) oder die logarithmierten PFOA- bzw. PFOS-Konzentrationen ein. Bei ähnlichen Ergebnissen sind lediglich die resultierenden Schätzer der Quartileinteilung sowie die Ergebnisse der metrischen unabhängigen Variablen dargestellt.

Berechnet wurden Modelle mit den gemessenen Konzentrationen und Modelle, in denen darüber hinaus die geschätzten Konzentrationen verwendet wurden. Führten die Berechnungen nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen, ging die Variable in die Berechnung ein, welche zu einer Vergrößerung des Stichprobenumfangs führte.

Als Confounder im logistischen Modell wurde das Alter bei Blutentnahme, der BMI, die Körpergröße, das Körpergewicht, der Körperfettanteil (jeweils zum Zeitpunkt der Körperfettmessung) und die als dummy-kodierte Schulbildung der Eltern verwendet.

Bei Betrachtung der Menarche als Zielvariable ( $\frac{P(\text{Menarche=Ja})}{P(\text{Menarche=Nein})}$ ) wurde zusätzlich der BMI zum Zeitpunkt der Menarche (sonst BMI 2013), die Estradiolkonzentrationen 2012, der Raucherstatus in der Wohnung (ja/nein) und das Alter zum Zeitpunkt der PDS-Erhebung im Jahr 2013 betrachtet. Die letztendliche Modellwahl und Variablenselektion erfolgte anhand des AICs (siehe Methodik 2.5, S.14).

Im linearen Modell (Zielvariable: Hormonkonzentrationen oberhalb der Bestimmungsgrenze und Alter beim Eintritt der Menarche) wurden die untransformierten PFOA- und PFOS-Konzentrationen aus dem Jahr 2006 und 2012 betrachtet. Der Einfluss der log-transformierten Konzentrationen wurde geprüft. Als Confounder wurden das Alter bei Blutabnahme, der BMI, die Körpergröße, das Körpergewicht, der Körperfettanteil (jeweils zum Zeitpunkt der Körperfettmessung) und der binärkodierte Schulabschluss der Eltern ausgewählt. Wenn die Modellvoraussetzungen auch durch geeignete Transformationen der Zielvariable nicht

erfüllt wurden, werden Modelle nicht dargestellt (Testosteron und Estradiol). Die Modellwahl erfolgte durch das Bestimmtheitsmaß bzw. das adjustierte Bestimmtheitsmaß.

Assoziationen zwischen der Testosteron-Serumkonzentration der Jungen und den getesteten Einflussgrößen können im GEE-Modell beobachtet werden (Tabelle 74). Bei Betrachtung der Testosteron-Konzentration im zeitlichen Verlauf sinkt mit steigender PFOA-Konzentration die Wahrscheinlichkeit, dass der gewählte Testosteron-Cut-Off-Wert (47 ng/dl) überschritten wird (P = 0,09).

Tabelle 74: Multivariate Betrachtung der Zielgröße Testosteron und der PFOA-Konzentrationen der Jungen. Dargestellt sind logistische Modelle (<=47 pg/ml vs. >47 pg/ml) der Testosteronkonzentrationen 2012 und GEE-Modelle (2007-2012).

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	Schätzer		Stand.-fehler	P
			OR	Stand.		
Logistisches Modell (N=33 <sup>1</sup> )						
Testosteron 2012 < 47 ng/dl = 0 (N=23 <sup>1</sup> ) > 47 ng/dl = 1 (N=10)	48,38 (AIC)	PFOA 2006 [µg/l] 4. vs. 1. Quartil	0,12	-	0,16	0,10
		PFOA 2006 [µg/l] 3. vs. 1. Quartil	0,23	-	0,24	0,16
		PFOA 2006 [µg/l] 2. vs. 1. Quartil	0,33	-	0,36	0,31
		Alter [Jahre]	0,55	-	0,86	0,70
	45,43 (AIC)	PFOA 2006 [µg/l] (log)	0,23	-	0,30	0,26
		Alter [Jahre]	0,36	-	0,55	0,50
		Schulabschluss >10 vs. ≤ 10 Jahre	2,03	-	1,73	0,41
	44,34 (AIC)	PFOA 2006 [µg/l] (log)	0,23	-	0,28	0,22
		Alter [Jahre]	0,42	-	0,63	0,56
	45,66 (AIC)	PFOA 2012 [µg/l] (log)	0,27	-	0,34	0,30
		Alter [Jahre]	0,42	-	0,67	0,59
		Schulabschluss >10 vs. ≤ 10 Jahre	1,81	-	1,54	0,48
	44,77 (AIC)	PFOA 2012 [µg/l] (log)	0,25	-	0,32	0,28
		Alter [Jahre]	0,48	-	0,74	0,63
GEE-Modell (N=51)						
Testosteron 2007-2012 < 47 ng/dl = 0 (N=41) > 47 ng/dl = 1 (N=10)	42,71 (QIC)	PFOA 2007-2012 [µg/l]	0,63	-	0,17	0,09*
		Alter 2007-2012 [Jahre]	1,50	-	0,46	0,19
		BMI 2007-2012 [kg/m <sup>2</sup> ]	0,85	-	0,09	0,12

OR = Odds Ratio, <sup>1</sup> bei Hinzunahme des Schulabschlusses N=32 (0=22), \*\*\* p <= 0,01, \*\* p <= 0,05, \* p <= 0,1

Die am höchsten (viertes Quartil) PFOS-belasteten Jungen haben gegenüber den niedrig Belasteten (erstes Quartil) eine etwas (P = 0,09) erhöhte Wahrscheinlichkeit für Testosteron-Konzentrationen unterhalb des gewählten Cut-off-Punktes von 47 ng/dl. Auch die logarithmierten PFOS-Konzentrationen 2006 zeigen eine negative Assoziation zu erhöhten Testosteronkonzentrationen (Tabelle 75). Der Schulabschluss der Eltern führt zu einer Verbesserung der Modelle, die Ergebnisse ändern sich jedoch nur marginal.

Tabelle 75: Multivariate Betrachtung der Zielgröße Testosteron und der PFOS-Konzentrationen der Jungen. Dargestellt sind logistische Modelle (<=47 pg/ml vs. >47 pg/ml) der Testosteronkonzentrationen 2012 und GEE-Modelle (2007-2012).

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	Schätzer		Stand.-fehler	P
			OR	Stand.		
Logistisches Modell (N=33 <sup>1</sup> )						
Testosteron 2012 < 47 ng/dl = 0 (N=23 <sup>1</sup> ) > 47 ng/dl = 1 (N=10)	46,54 (AIC)	PFOS 2006 [µg/l] 4. vs. 1. Quartil	0,10	-	0,13	0,09*
		PFOS 2006 [µg/l] 3. vs. 1. Quartil	0,23	-	0,28	0,22
		PFOS 2006 [µg/l] 2. vs. 1. Quartil	0,58	-	0,67	0,64
		Alter [Jahre]	0,36	-	0,59	0,54
		Schulabschluss >10 vs. ≤ 10 Jahre	2,89	-	2,80	0,27
	41,41 (AIC)	PFOS 2006 [µg/l] (log)	0,02	-	0,03	0,04**
		Alter [Jahre]	0,50	-	0,81	0,67
		Schulabschluss >10 vs. ≤ 10 Jahre	3,30	-	3,16	0,21
	41,44 (AIC)	PFOS 2006 [µg/l] (log)	0,05	-	0,08	0,07*
		Alter [Jahre]	0,52	-	0,82	0,68
	44,87 (AIC)	PFOS 2012 [µg/l] (log)	0,15	-	0,22	0,19
		Alter [Jahre]	0,33	-	0,51	0,47
		Schulabschluss >10 vs. ≤ 10 Jahre	2,07	-	1,79	0,40
	45,14 (AIC)	PFOS 2012 [µg/l] (log)	0,32	-	0,41	0,37
Alter [Jahre]		0,36	-	0,54	0,50	
GEE-Modell (N=51)						
Testosteron 2007-2012 < 47 ng/dl = 0 (N=41) > 47 ng/dl = 1 (N=10)	45,60 QIC	PFOS 2007-2012 [µg/l]	0,61	-	0,31	0,33
		Alter 2007-2012 [Jahre]	2,10	-	0,43	<0,01***
		BMI 2007-2012 [kg/m <sup>2</sup> ]	0,87	-	0,09	0,16

OR = Odds Ratio,<sup>1</sup> bei Hinzunahme des Schulabschlusses N=32 (0=22), \*\*\* p <= 0,01, \*\* p <= 0,05, \* p <= 0,1

Im GEE-Modell ist der mögliche negative Einfluss der PFOS-Konzentrationen nicht mehr zu erkennen, jedoch zeigt das Alter eine signifikant positive Assoziation ( $P < 0,01$ ).

Die Estradiolkonzentrationen der Mädchen sind in den verwendeten Modellen mit dem 2012 gemessenen BMI positiv assoziiert (Tabelle 76). Die PFOA-Konzentration zeigt keinen Einfluss (weder 2006 noch 2012).

Tabelle 76: Multivariate Betrachtung der Zielgröße Estradiol und der PFOA-Konzentrationen der Mädchen. Dargestellt sind logistische Modelle ( $\leq 6$  pg/ml vs.  $> 6$  pg/ml) der Estradiolkonzentrationen 2012 und GEE-Modelle (2007-2012).

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	Schätzer OR	Stand.-fehler	P
Logistisches Modell (N = 43)					
Estradiol 2012 < 6 pg/ml = 0 (N=10) > 6 pg/ml = 1 (N=33)	53,61 (AIC)	PFOA 2006 [ $\mu\text{g/l}$ ] 4. vs. 1. Quartil	1,05	1,18	0,97
		PFOA 2006 [ $\mu\text{g/l}$ ] 3. vs. 1. Quartil	1,21	1,35	0,86
		PFOA 2006 [ $\mu\text{g/l}$ ] 2. vs. 1. Quartil	0,76	0,77	0,79
		Alter [Jahre]	2,03	2,52	0,57
		BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	1,38	0,24	0,07*
	49,79 (AIC)	PFOA 2006 [ $\mu\text{g/l}$ ] (log)	0,86	1,18	0,91
		Alter [Jahre]	2,30	2,82	0,50
		BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	1,38	0,24	0,07*
	48,87 (AIC)	PFOA 2012 [ $\mu\text{g/l}$ ] (log)	0,36	0,40	0,36
		Alter [Jahre]	2,66	3,32	0,43
		BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	1,32	0,23	0,11
	GEE-Modell (N = 67)				
Estradiol 2007-2012 < 6 pg/ml = 0 (N=29) > 6 pg/ml = 1 (N=38)	75,36 (QIC)	PFOA 2007-2012 [ $\mu\text{g/l}$ ]	1,02	0,08	0,79
		Alter 2007-2012 [Jahre]	1,49	0,34	0,08*
		BMI 2007-2012 [ $\text{kg/m}^2$ ]	1,31	0,18	0,04**

OR = Odds Ratio, \*\*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*  $p \leq 0,05$ , \*  $p \leq 0,1$

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die PFOS-Konzentrationen (Tabelle 77). Der BMI ist positiv mit der Estradiolkonzentration assoziiert. Werden alle Mädchen, welche in den Jahren 2007, 2008 oder 2012 an der Blutuntersuchung teilnahmen, in den Modellen betrachtet, ist PFOS-Belastung schwach mit den Estradiolkonzentrationen

assoziiert (OR 0,85, P=0,06). Bei Restriktion des Datensatzes auf die Mädchen, bei denen nur 2007 und 2012 Daten vorliegen (N=38), ist diese Assoziation bei gleichbleibendem Odds-Ratio schwächer ausgeprägt (OR=0,85, P=0,26).

Tabelle 77: Multivariate Betrachtung der Zielgröße Estradiol und der PFOS-Konzentrationen der Mädchen. Dargestellt sind logistische Modelle (<=6 pg/ml vs. >6 pg/ml) der Estradiolkonzentrationen 2012 und GEE-Modelle (2007-2012).

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	Schätzer OR	Stand.-fehler	P
Logistisches Modell (N=43)					
Estradiol 2012 < 6 pg/ml = 0 (N=10) > 6 pg/ml = 1 (N=33)	46,53 (AIC)	PFOS 2012 [µg/l] 4. vs. 1. Quartil	0,26	0,34	0,30
		PFOS 2012 [µg/l] 3. vs. 1. Quartil	0,13	0,18	0,13
		PFOS 2012 [µg/l] 2. vs. 1. Quartil	0,45	0,62	0,56
		Alter [Jahre]	3,97	5,26	0,30
		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	1,32	0,23	0,11
	49,17 (AIC)	PFOS 2006 [µg/l] (log)	0,53	0,42	0,42
		Alter [Jahre]	2,64	3,30	0,44
		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	1,38	0,24	0,07*
	49,02 (AIC)	PFOS 2012 [µg/l] (log)	0,49	0,39	0,38
		Alter [Jahre]	2,91	3,72	0,40
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]		1,36	0,24	0,08*	
GEE-Modell (N=67)					
Estradiol 2007-2012 < 6 pg/ml = 0 (N=29) > 6 pg/ml = 1 (N=38)	73,18 (QIC)	PFOS 2007-2012 [µg/l]	0,85	0,07	0,06*
		Alter 2007-2012 [Jahre]	1,29	0,20	0,09*
		BMI 2007-2012 [kg/m <sup>2</sup> ]	1,32	0,16	0,03**
GEE-Modell (N=38)					
Estradiol 2007-2012 < 6 pg/ml = 0 (N=17) > 6 pg/ml = 1 (N=21)	44,83 (QIC)	PFOS 2007-2012 [µg/l]	0,85	0,12	0,26
		Alter 2007-2012 [Jahre]	1,16	0,23	0,46
		BMI 2007-2012 [kg/m <sup>2</sup> ]	1,38	0,23	0,05**

OR = Odds Ratio; \*\*\* p <= 0,01 - \*\* p <= 0,05 - \* p <= 0,1

Die Estradiolkonzentrationen zeigen eine signifikant positive Assoziation zum Status der Menarche (Tabelle 78). Die PFOA-Konzentration hat beim Vergleich des 2. mit

dem 1. Quartil einen tendenziell signifikanten ( $P = 0,1$ ) negativen Einfluss. Ein höherer BMI ist mit einem frühen Eintreten der Menarche assoziiert ( $P < 0,01$ ).

Tabelle 78: Multivariate Betrachtung der Zielgröße Menarche und der PFOA-Konzentrationen der Mädchen. Dargestellt sind logistische Modelle (Eintritt ja vs. Eintritt nein) und lineare Modelle (Alter der Menarche). Bei den logistischen Modellen wurde der BMI zum Zeitpunkt der Blutentnahme und das Alter der Mädchen im Jahr 2013 als Confounder ausgewählt.

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	Schätzer		Stand.-fehler	P
			OR	Stand.		
Logistisches Modell (N = 43)						
Menarche-Status 2013 nein = 0 (N=22) ja = 1 (N=21)	59,24 (AIC)	PFOA 2006 [ $\mu\text{g/l}$ ] 4. vs. 1. Quartil	0,32	-	0,35	0,29
		PFOA 2006 [ $\mu\text{g/l}$ ] 3. vs. 1. Quartil	0,52	-	0,54	0,53
		PFOA 2006 [ $\mu\text{g/l}$ ] 2. vs. 1. Quartil	0,14	-	0,17	0,10*
		Alter [Jahre]	2,06	-	2,61	0,57
		BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	1,20	-	0,15	0,13
		Estradiol [pg/ml]	1,12	-	0,05	0,02**
	55,88 (AIC)	PFOA 2006 [ $\mu\text{g/l}$ ] (log)	0,13	-	0,18	0,12
		Alter [Jahre]	2,95	-	3,60	0,38
		BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	1,19	-	0,14	0,16
		Estradiol [pg/ml]	1,11	-	0,05	0,03**
	58,09 (AIC)	PFOA 2012 [ $\mu\text{g/l}$ ] (log)	0,92	-	0,76	0,92
		Alter [Jahre]	1,42	-	1,54	0,75
		Estradiol [pg/ml]	1,11	-	0,05	0,02**
	Lineares Modell (N = 20)					
Alter zum Zeitpunkt der Menarche [Jahre]	0,65 ( $R^2$ ); < 0,01 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA 2006 [ $\mu\text{g/l}$ ]	-	-0,08	0,01	0,63
		BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	-	-0,75	0,03	<0,01***
		Rauchstatus der Eltern [ja]	-	0,18	0,32	0,27
		Schulabschluss >10 vs. $\leq$ 10 Jahre	-	-0,18	0,20	0,29
	0,66 ( $R^2$ ); < 0,01 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA 2012 [ $\mu\text{g/l}$ ]	-	0,11	0,04	0,49
		BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	-	-0,79	0,03	<0,01***
		Rauchstatus der Eltern [ja]	-	0,19	0,31	0,26
		Schulabschluss >10 vs. $\leq$ 10 Jahre	-	-0,20	0,20	0,23

OR = Odds Ratio; <sup>#</sup> F-Test zur Prüfung der Hypothese "kein funktionaler Zusammenhang"; \*\*\*  $p \leq 0,01$  - \*\*  $p \leq 0,05$  - \*  $p \leq 0,1$

Zwischen dem Menarchestatus bzw. dem Alter zum Zeitpunkt der Menarche und den PFOS-Konzentrationen sind keine signifikanten Assoziationen zu erkennen (Tabelle 79). Auch hier ist die 2012 gemessene Estradiolkonzentration positiv mit dem Menarchestatus 2013 assoziiert (logistisches Modell).

Tabelle 79: Multivariate Betrachtung der Zielgröße Menarche und der PFOS-Konzentrationen der Mädchen. Dargestellt sind logistische Modelle (Eintritt ja vs. Eintritt nein) und lineare Modelle (Alter der Menarche). Bei den logistischen Modellen wurde der BMI zum Zeitpunkt der Blutentnahme und das Alter der Mädchen im Jahr 2013 als Confounder ausgewählt.

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	Schätzer		Stand.-fehler	P
			OR	Stand.		
Logistisches Modell (N=43)						
Menarche-Status 2013 nein = 0 (N=22) ja = 1 (N=21)	59,83 (AIC)	PFOS 2006 [µg/l] 4. vs. 1. Quartil	0,98	-	1,03	0,99
		PFOS 2006 [µg/l] 3. vs. 1. Quartil	0,19	-	0,23	0,17
		PFOS 2006 [µg/l] 2. vs. 1. Quartil	0,45	-	0,48	0,45
		Alter [Jahre]	4,00	-	5,36	0,30
		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	1,22	-	0,18	0,16
		Estradiol [pg/ml]	1,08	-	0,05	0,08*
	60,29 (AIC)	PFOS 2012 [µg/l] 4. vs. 1. Quartil	2,29	-	2,32	0,42
		PFOS 2012 [µg/l] 3. vs. 1. Quartil	0,52	-	0,57	0,55
		PFOS 2012 [µg/l] 2. vs. 1. Quartil	0,84	-	0,87	0,86
		Alter [Jahre]	2,30	-	2,87	0,50
		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	1,18	-	0,14	0,18
		Estradiol [pg/ml]	1,10	-	0,05	0,04**
	58,55 (AIC)	PFOS 2006 [µg/l] (log)	1,04	-	0,78	0,96
		Alter [Jahre]	1,73	-	1,93	0,63
		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	1,15	-	0,13	0,24
		Estradiol [pg/ml]	1,10	-	0,05	0,03**
	57,56 (AIC)	PFOS 2012 [µg/l] (log)	2,18	-	1,74	0,33
		Alter [Jahre]	1,62	-	1,83	0,67
		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	1,16	-	0,13	0,21
		Estradiol [pg/ml]	1,10	-	0,05	0,03**
Lineares Modell (N=20)						
Alter zum	0,66	PFOS 2006 [µg/l]	-	0,12	0,02	0,43

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	Schätzer		Stand.-fehler	P
			OR	Stand.		
Zeitpunkt der Menarche [Jahre]	(R <sup>2</sup> ); < 0,01 (P-Wert#)	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-	-0,79	0,03	<0,01***
		Rauchstatus der Eltern [ja]	-	0,19	0,31	0,23
		Schulabschluss >10 vs. ≤ 10 Jahre	-	-0,21	0,20	0,21
	0,65 (R <sup>2</sup> ); < 0,01 (P-Wert#)	PFOS 2012 [µg/l]	-	0,07	0,05	0,68
		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-	-0,76	0,03	<0,01***
		Rauchstatus der Eltern [ja]	-	0,20	0,32	0,24
		Schulabschluss >10 vs. ≤ 10 Jahre	-	-0,20	0,20	0,23

OR = Odds Ratio; # F-Test zur Prüfung der Hypothese "kein funktionaler Zusammenhang"; \*\*\* p ≤ 0,01 - \*\* p ≤ 0,05 - \* p ≤ 0,1

Im linearen Modell sind signifikant negative Assoziationen zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Menarche und dem BMI erkennbar (frühere Menarche bei höherem BMI; P < 0,01).

Signifikante Assoziationen zwischen der PFOA- bzw. zwischen der PFOS- und DHEAS-Konzentration sind im Kollektiv der Jungen nicht zu erkennen (Tabelle 80 und Tabelle 81). Das Alter ist signifikant positiv mit der DHEAS-Konzentration assoziiert (P = 0,02).

Tabelle 80: Multivariate Betrachtung der Zielgröße DHEAS und der PFOA-Konzentrationen im Kollektiv der Jungen. Dargestellt sind logistische Modelle (≤ 1450 ng/ml vs. > 1450 ng/ml) der DHEAS-Konzentrationen 2012 und lineare Modelle (log-transformiert).

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	Schätzer		Stand.-fehler	P
			OR	Stand.		
Logistisches Modell (N = 33)						
DHEAS 2012 < 1450 ng/ml = 0 (N=16) > 1450 ng/ml = 1 (N=17)	49,53 (AIC)	PFOA 2006 [µg/l] 4. vs. 1. Quartil	0,85	-	0,89	0,88
		PFOA 2006 [µg/l] 3. vs. 1. Quartil	2,38	-	2,49	0,40
		PFOA 2006 [µg/l] 2. vs. 1. Quartil	4,90	-	5,64	0,17
		Alter [Jahre]	15,28	-	24,44	0,09*
	50,98 (AIC)	PFOA 2012 [µg/l] 4. vs. 1. Quartil	0,42	-	0,45	0,42
		PFOA 2012 [µg/l] 3. vs. 1. Quartil	0,76	-	0,79	0,79
		PFOA 2012 [µg/l] 2. vs. 1. Quartil	1,72	-	1,85	0,61
		Alter [Jahre]	18,05	-	29,42	0,08*

Arnsberg-Kohorte: Pubertätsentwicklung PFAS-exponierter Kinder

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	Schätzer		Stand.-fehler	P
			OR	Stand.		
	46,95 (AIC)	PFOA 2006 [µg/l] (log)	0,24	-	0,27	0,21
		Alter [Jahre]	16,22	-	25,64	0,08*
	48,27 (AIC)	PFOA 2012 [µg/l] (log)	0,44	-	0,53	0,49
		Alter [Jahre]	15,94	-	25,74	0,09*
Lineares Modell (N = 33)						
DHEAS 2012 [ng/ml] logarithmiert	0,19 (R <sup>2</sup> );	PFOA 2006 [µg/l]	-	-0,23	0,01	0,18
	0,04 (P-Wert <sup>#</sup> )	Alter [Jahre]	-	0,40	0,28	0,02**

OR = Odds Ratio; <sup>#</sup> F-Test zur Prüfung der Hypothese "kein funktionaler Zusammenhang"; \*\*\* p <= 0,01 - \*\* p <= 0,05 - \* p <= 0,1

Tabelle 81: Multivariate Betrachtung der Zielgröße DHEAS und der PFOS-Konzentrationen im Kollektiv der Jungen. Dargestellt sind logistische Modelle (<=1450 ng/ml vs. >1450 ng/ml) der DHEAS-Konzentrationen 2012.

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	Schätzer		Stand.-fehler	P
			OR	Stand.		
Logistisches Modell (N = 32 <sup>1</sup> )						
DHEAS 2012 < 1450 ng/ml = 0 (N=161) > 1450 ng/ml = 1 (N=16)	51,53 (AIC)	PFOS 2006 [µg/l] 4. vs. 1. Quartil	0,40	-	0,46	0,43
		PFOS 2006 [µg/l] 3. vs. 1. Quartil	1,18	-	1,28	0,88
		PFOS 2006 [µg/l] 2. vs. 1. Quartil	0,45	-	0,51	0,48
		Alter [Jahre]	10,71	-	17,11	0,14
		Schulabschluss >10 vs. ≤ 10 Jahre	1,91	-	1,63	0,45
	52,33 (AIC)	PFOS 2012 [µg/l] 4. vs. 1. Quartil	1,26	-	1,27	0,82
		PFOS 2012 [µg/l] 3. vs. 1. Quartil	0,64	-	0,70	0,68
		PFOS 2012 [µg/l] 2. vs. 1. Quartil	0,91	-	0,93	0,93
		Alter [Jahre]	12,92	-	20,07	0,10*
	48,70 (AIC)	PFOS 2006 [µg/l] (log)	0,55	-	0,60	0,58
		Alter [Jahre]	13,76	-	21,89	0,10*
		Schulabschluss >10 vs. ≤ 10 Jahre	1,71	-	1,39	0,51
	48,72 (AIC)	PFOS 2012 [µg/l] (log)	1,17	-	1,35	0,89
		Alter [Jahre]	11,80	-	17,92	0,10*

OR = Odds Ratio; <sup>1</sup> ohne Hinzunahme des Schulabschlusses N = 33 (0 = 17), \*\*\* p <= 0,01, \*\* p <= 0,05, \* p <= 0,1

Im Kollektiv der Mädchen zeigen sich Assoziationen zwischen dem vierten und ersten Quartil bei Betrachtung der PFOA-Konzentrationen aus dem Jahr 2012 (P = 0,09, Tabelle 82) sowie eine negative Assoziation der PFOS-Konzentration im linearen Modell (P = 0,10, Tabelle 83). Im Unterschied zum männlichen Kollektiv kann beim BMI in den linearen Modellen ein positiver Effekt erkannt werden (P <=0,05). Das Alter zeigt vor allem in den linearen Modellen eine signifikant positive Assoziation.

Tabelle 82: Multivariate Betrachtung der Zielgröße DHEAS und der PFOA-Konzentrationen im Kollektiv der Mädchen. Dargestellt sind logistische Modelle (953<=ng/ml vs. >953 ng /ml) der DHEAS-Konzentrationen 2012 und lineare Modelle (log-transformiert).

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	Schätzer		Stand.-fehler	P
			OR	Stand.		
Logistisches Modell (N = 43)						
DHEAS 2012 953< ng/ml = 0 (N=22) >953 ng/ml = 1 (N=21)	67,05 (AIC)	PFOA 2006 [µg/l] 4. vs. 1. Quartil	0,79	-	0,75	0,80
		PFOA 2006 [µg/l] 3. vs. 1. Quartil	1,19	-	1,06	0,84
		PFOA 2006 [µg/l] 2. vs. 1. Quartil	0,95	-	0,84	0,96
		Alter [Jahre]	4,97	-	5,43	0,14
	63,07 (AIC)	PFOA 2006 [µg/l] (log)	0,61	-	0,69	0,66
		Alter [Jahre]	5,25	-	5,68	0,12
	61,43 (AIC)	PFOA 2012 [µg/l] 4. vs. 1. Quartil	0,18	-	0,18	0,09*
		PFOA 2012 [µg/l] 3. vs. 1. Quartil	1,21	-	1,21	0,85
		PFOA 2012 [µg/l] 2. vs. 1. Quartil	0,33	-	0,31	0,24
		Alter [Jahre]	5,42	-	6,36	0,15
	61,35 (AIC)	PFOA 2012 [µg/l] (log)	0,03	-	0,28	0,19
		Alter [Jahre]	6,31	-	6,94	0,09*
Lineares Modell (N=43)						
DHEAS 2012 [ng/ml] logarithmiert	0,22 (R <sup>2</sup> ); 0,05 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA 2006 [µg/l]	-	0,01	0,01	0,95
		Alter [Jahre]	-	0,33	0,24	0,04**
		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-	0,37	0,02	0,02**
		Schulabschluss >10 vs. ≤ 10 Jahre	-	0,15	0,14	0,32
	0,21 (R <sup>2</sup> ); 0,02 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOA 2012 [µg/l]	-	-0,12	0,03	0,43
		Alter [Jahre]	-	0,35	0,22	0,02**
		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-	0,31	0,02	0,04**

OR = Odds Ratio; # F-Test zur Prüfung der Hypothese "kein funktionaler Zusammenhang"; \*\*\* p <= 0,01 - \*\* p <= 0,05 - \* p <= 0,1

Tabelle 83: Multivariate Betrachtung der Zielgröße DHEAS und der PFOS-Konzentrationen im Kollektiv der Mädchen. Dargestellt sind logistische Modelle (953<=ng/ml vs. >953 ng/ml) der DHEAS-Konzentrationen 2012 und lineare Modelle (log-transformiert).

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	Schätzer		Stand.-fehler	P
			OR	Stand.		
Logistisches Modell (N=43)						
DHEAS 2012 953< ng/ml = 0 (N=22) >953 ng/ml = 1 (N=21)	66,84 (AIC)	PFOS 2006 [µg/l] 4. vs. 1. Quartil	1,10	-	1,04	0,92
		PFOS 2006 [µg/l] 3. vs. 1. Quartil	0,75	-	0,72	0,76
		PFOS 2006 [µg/l] 2. vs. 1. Quartil	1,30	-	1,17	0,77
		Alter [Jahre]	5,12	-	5,48	0,13
	62,70 (AIC)	PFOS 2006 [µg/l] (log)	0,61	-	0,41	0,46
		Alter [Jahre]	5,09	-	5,30	0,12
	65,65 (AIC)	PFOS 2012 [µg/l] 4. vs. 1. Quartil	0,33	-	0,31	0,23
		PFOS 2012 [µg/l] 3. vs. 1. Quartil	0,55	-	0,52	0,53
		PFOS 2012 [µg/l] 2. vs. 1. Quartil	0,72	-	0,66	0,72
		Alter [Jahre]	6,14	-	6,76	0,10*
	61,83 (AIC)	PFOS 2012 [µg/l] (log)	0,44	-	0,31	0,25
		Alter [Jahre]	6,01	-	6,43	0,09*
Lineares Modell (N=43)						
DHEAS 2012 [ng/ml] logarithmiert	0,24 (R <sup>2</sup> ); 0,03 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOS 2006 [µg/l]	-	-0,15	0,02	0,29
		Alter [Jahre]	-	0,35	0,22	0,02**
		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-	0,38	0,02	0,01**
		Schulabschluss >10 vs. ≤ 10 Jahre	-	0,14	0,14	0,34
	0,28 (R <sup>2</sup> ); 0,01 (P-Wert <sup>#</sup> )	PFOS 2012 [µg/l]	-	-0,24	0,04	0,10*
		Alter [Jahre]	-	0,37	0,21	0,01**
		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-	0,35	0,02	0,02**
		Schulabschluss >10 vs. ≤ 10 Jahre	-	0,14	0,14	0,32

OR = Odds Ratio; # F-Test zur Prüfung der Hypothese "kein funktionaler Zusammenhang"; \*\*\* p <= 0,01 - \*\* p <= 0,05 - \* p <= 0,1

Um das PDS-Stadium der Kinder im Jahr 2012 als Zielgröße zu betrachten, wurde ein ordinales Regressionsmodell verwendet. Mögliche Kovariablen wurden mit dem Alter zum Zeitpunkt der PDS-Erhebung 2012, dem Geschlecht, dem BMI im Jahr 2012, dem Körperfettanteil im Jahr 2012, der Estradiolkonzentration, der Testosteronkonzentration, der DHEAS-Konzentration und dem jeweils höheren Schulabschluss der Eltern (<= 10. Klasse vs. >10. Klasse) verwendet (Tabelle 84). Die

Variablenselektion erfolgte durch den AIC. Zusätzlich flossen die PFOA-, sowie die PFOS-Konzentrationen der Kinder im Jahr 2006 und 2012 als unabhängige Variablen mit ein (Tabelle 85 und Tabelle 86). Sowohl die Körperfettanteile als auch die DHEAS-Konzentrationen führten in allen Modellen zu einer Verschlechterung (geringerer AIC).

In allen drei Modellvarianten ist eine positive Assoziation des Alters, des BMI und der Estradiolkonzentration zu erkennen. Das männliche Geschlecht ist immer signifikant mit einem geringeren Pubertätsstadium assoziiert.

Tabelle 84: Multivariate Betrachtung der Zielgröße PDS-Stadium 2012.

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	OR	Stand.-fehler	P
Ordinales Modell (N=75 <sup>1</sup> )					
Pubertätsstadium 2012	151,31 (AIC)	Alter [Jahre]	4,54	3,95	0,08*
		Geschlecht [männlich]	0,02	0,02	<0,01***
		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	1,22	0,10	0,01**
		Estradiol [pg/ml]	1,02	0,01	0,07*
		Testosteron [ng/dl]	1,01	0,01	0,06*
	150,16 (AIC)	Alter [Jahre]	4,49	3,93	0,09*
		Geschlecht [männlich]	0,02	0,01	<0,01***
		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	1,24	0,10	0,01***
		Estradiol [pg/ml]	1,02	0,01	0,05**
		Testosteron [ng/dl]	1,01	0,01	0,12
		Schulabschluss >10 vs. ≤ 10 Jahre	2,06	1,05	0,16

OR = Odds Ratio; <sup>1</sup> bei Hinzunahme des Schulabschlusses N=74, \*\*\* p <= 0,01, \*\* p <= 0,05, \* p <= 0,1

Sowohl die PFOA-Konzentrationen 2006 (P = 0,05) als auch die PFOA-Konzentrationen 2012 (P = 0,07) zeigen einen negativen Einfluss auf das Pubertätsstadium (Tabelle 85).

Tabelle 85: Multivariate Betrachtung der Zielgröße PDS-Stadium 2012 und der PFOA-Konzentrationen.

Zielvariable	Modell-güte	Unabhängige Variable	OR	Stand.-fehler	P
Ordinales Modell (N=74)					
Pubertätsstadium 2012	148,31 (AIC)	PFOA 2006 [ $\mu\text{g/l}$ ]	0,92	0,04	0,05*
		Alter [Jahre]	8,83	8,54	0,02**
		Geschlecht [männlich]	0,01	0,01	<0,01***
		BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	1,31	0,12	<0,01***
		Estradiol [pg/ml]	1,02	0,01	0,05*
		Testosteron [ng/dl]	1,01	0,01	0,28
		Schulabschluss >10 vs. $\leq$ 10 Jahre	2,43	1,28	0,09*
	148, 86 (AIC)	PFOA 2012 [ $\mu\text{g/l}$ ]	0,77	0,11	0,07*
		Alter [Jahre]	6,06	5,53	0,05**
		Geschlecht [männlich]	0,02	0,01	<0,01***
		BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	1,23	0,10	0,01**
		Estradiol [pg/ml]	1,02	0,01	0,09*
		Testosteron [ng/dl]	1,01	0,01	0,27
		Schulabschluss >10 vs. $\leq$ 10 Jahre	1,95	1,00	0,20

OR = Odds Ratio; \*\*\*  $p \leq 0,01$  - \*\*  $p \leq 0,05$  - \*  $p \leq 0,1$

Keine signifikanten Assoziationen können zwischen den PDS-Stadien im Jahr 2012 und den PFOS-Konzentrationen (2006 und 2012) ausgemacht werden (Tabelle 86). Weiterhin gehen das Geschlecht, der BMI und die Estradiolkonzentration signifikant in das Modell ein.

Tabelle 86: Multivariate Betrachtung der Zielgröße PDS-Stadium 2012 und der PFOS-Konzentrationen.

Zielvariable	Modell-güte	Unabhängige Variable	OR	Stand.-fehler	P
Ordinales Modell (N = 74)					
Pubertätsstadium 2012	152,13 (AIC)	PFOS 2006 [ $\mu\text{g/l}$ ]	0,99	0,07	0,85
		Alter [Jahre]	4,64	4,16	0,09*
		Geschlecht [männlich]	0,02	0,01	<0,01**
		BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	1,25	0,11	0,01***
		Estradiol [pg/ml]	1,02	0,01	0,05*
		Testosteron [ng/dl]	1,01	0,01	0,13
		Schulabschluss >10 vs. $\leq$ 10 Jahre	2,08	1,07	0,15

Arnsberg-Kohorte: Pubertätsentwicklung PFAS-exponierter Kinder

Zielvariable	Modellgüte	Unabhängige Variable	OR	Stand.-fehler	P
	152, 11 (AIC)	PFOS 2012 [ $\mu\text{g/l}$ ]	1,04	0,16	0,82
		Alter [Jahre]	4,35	3,85	0,10*
		Geschlecht [männlich]	0,02	0,02	<0,01***
		BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	1,24	0,10	0,01***
		Estradiol [ $\text{pg/ml}$ ]	1,02	0,01	0,05*
		Testosteron [ $\text{ng/dl}$ ]	1,01	0,01	0,12
		Schulabschluss >10 vs. $\leq$ 10 Jahre	2,06	1,06	0,16

OR = Odds Ratio; \*\*\*  $p \leq 0,01$  - \*\*  $p \leq 0,05$  - \*  $p \leq 0,1$

Für das Alter zeigt sich die Tendenz ( $P \leq 0,1$ ) eines positiven Einflusses.

## 5 Diskussion

### 5.1 Stand der sexuellen Entwicklung

Es ist bekannt, dass die Pubertätsentwicklung starken interindividuellen Schwankungen unterworfen ist. Nach Greil und Kahl [2005] variierte bei ihren Untersuchungen von mehr als 17 Tausend Jugendlichen in Deutschland in den späten 1980er Jahren das Menarchealter bei Mädchen zwischen 10,7 (3. Perzentil) und 14,7 Jahren (97. Perzentil), der Median lag bei 12,7 Jahren. Bei Jungen wird als Beispiel das Erreichen des Tannerstadiums 2 der Schambehaarung herangezogen, welches im Alter von 8,6 (3. Perzentil) bis 14,4 Jahren (97. Perzentil) erreicht wurde, der Median lag hier bei 11,8 Jahren.

Zusätzlich wurde in den letzten 100 Jahren eine Verringerung des mittleren Menarchealters um ca. 2 Jahre beobachtet; seit den 70er und 80er Jahren des 20. Jahrhunderts wird die erste Regelblutung bei Mädchen im Alter von etwa 12,5 - 13 Jahren berichtet [Kahl et al. 2007]. Lehmann und Mitarbeiter stellen Studien zur Entwicklung in unterschiedlichen Ländern zusammen [Lehmann et al. 2010]. Für diesen säkularen Trend werden häufig Veränderung bei der Ernährung und der gesundheitlichen Versorgung verantwortlich gemacht.

Zum Erhebungszeitpunkt 2011 zeigten 77 % der Jungen der vorliegenden Untersuchung noch keine Anzeichen der Veränderung des Bartwuchses, der Stimme, und der Achsel- und Schambehaarung. Diese Jungen waren demnach im Stadium I der Pubertätsentwicklung (Vorpubertät, Kriterien des PDS-Scores nach Watzlawik [2009]). 23 % der Jungen hatten wenigstens das Pubertätsstadium II (beginnende Pubertät) erreicht. Die Jungen waren zwischen 10,4 und 11,9 Jahre alt (Median: 11,1 Jahre).

2012 war noch ca. die Hälfte aller Jungen im Pubertätsstadium I. Im Jahr 2013 hat sich das Verhältnis zu 2011 umgekehrt: Nur noch 23 % der Jungen waren im Pubertätsstadium I, 28 % waren in Stadium II, 40 % in Stadium III (mitten in der Pubertät) und 9 % in Stadium IV (fortgeschrittene Pubertät). Keiner hatte zu diesem Zeitpunkt Stadium V (Postpubertät) erreicht. Das Alter lag zu diesem Zeitpunkt zwischen 12,3 und 13,8 Jahren (Median 13,0 Jahre).

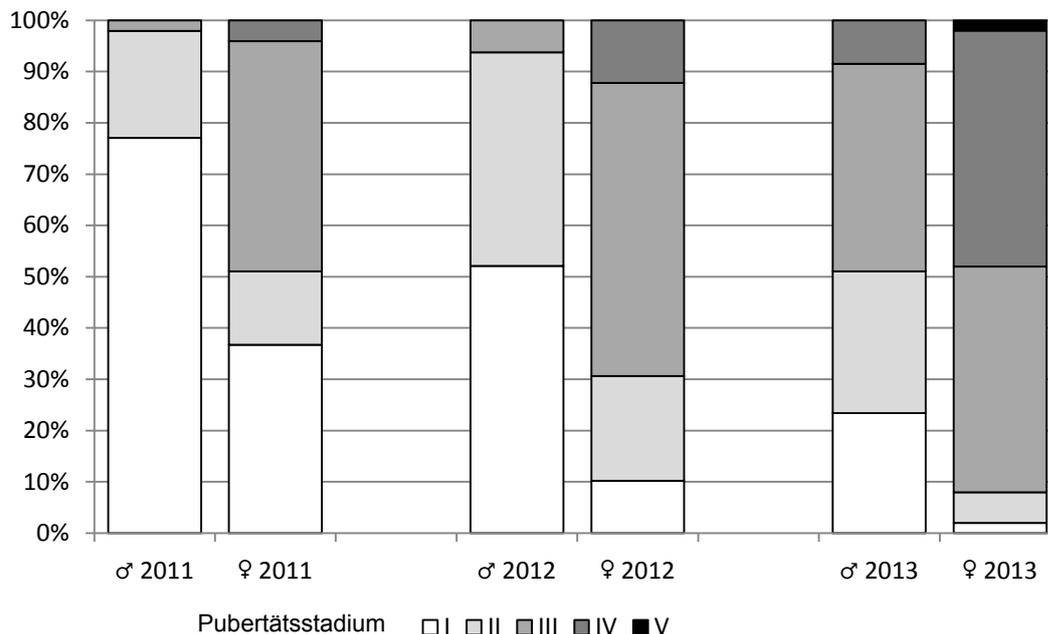


Abbildung 2: Pubertätsstadien 2011-2013 nach PDS-Fragebogen bei 48 Jungen und 50 Mädchen.

2011 wurden bei 37 % der Mädchen von den Müttern noch kein beginnendes Wachstum der Brust und der Achsel- und Schambehaarung beobachtet, auch die Menarche war noch nicht eingetreten (Stadium I). 14 % hatten Stadium II, 45 % Stadium III erreicht. Bei 4 % der Mädchen war 2011 die Menarche berichtet worden (Stadium IV, siehe Tabelle 19, S. 37). Die Mädchen waren zwischen 10,4 und 11,9 Jahren alt (Median 11,1 Jahre).

2012 waren 10 % der Mädchen im Pubertätsstadium I, 2013 nur noch eines (2 %). Im Jahr 2013 hatten 46 % der Mädchen Pubertätsstadium IV, und 44 % Stadium III erreicht. Die Mädchen waren zu diesem Zeitpunkt zwischen 12,4 und 13,5 Jahren alt (Median 12,9 Jahre).

Der PDS-Fragebogen wird detailliert in Kapitel 2.1.1, Seite 6, beschrieben; die detaillierte Stadieneinteilung des Kollektivs findet sich in Tabelle 19, Seite 37. Abbildung 2 gibt eine Übersicht über die Anteile der Jungen und Mädchen in den Pubertätsstadien zwischen 2011 und 2013.

Die Blutentnahme fand wie geplant ein Jahr vor der letzten PDS-Erhebung statt, so dass die Analyse der Hormonkonzentrationen bei 52 % der Jungen und 10 % der Mädchen in der Vorpubertät (gemäß PDS-Fragebogen) erfolgte. Die vorliegende

Auswertung stützt sich damit auf einen hinsichtlich der Entwicklung des Pubertätsstatus unvollständigen Datensatz. Es wäre wünschenswert, wenn die Erfassung so lange fortgeführt würde, bis die Mehrheit wenigstens das Stadium der fortgeschrittenen Pubertät erreicht hat. Es erscheint wahrscheinlich, dass dieses Ziel mit zwei weiteren jährlichen Untersuchungen jeweils im Herbst 2014 und 2015 erreicht werden könnte.

## 5.2 Konzentrationen der klinisch-chemischen Messgrößen sowie Schilddrüsen- und Sexualhormone

Tabelle 87 gibt einen Überblick über die Konzentrationen der Sexualhormone und der Hormonvorstufen, der Schilddrüsenhormone und des Cholesterins.

Tabelle 87: Schilddrüsen- und Sexualhormone, Cholesterin-Konzentrationen der Kinder im Vergleich zu Referenzbereichen.

		N	MWgeom	Min	Max	Referenzbereich	N>Ref	N<Ref	Lit.
Gesamt-Cholesterin [mg/dl]	♂	33	173,5	96	237	<220	3		[Thomas 2005]
	♀	41	174,9	96	231	<220	3		
LDL-Cholesterin [mg/dl]	♂	33	88,2	46	144	<130	3		
	♀	41	90,5	40	158	<130	3		
HDL-Cholesterin [mg/dl]	♂	33	54,5	29	99	>35		1	
	♀	41	58,7	35	97	>35			
TT3 [µg/l]	♂	33	1,5	1,2	2	0,8-2,1			
	♀	41	1,5	1,1	2	0,8-2,1			
TT4 [µg/l]	♂	33	79,7	62	108	49-107			
	♀	41	76,7	61	104	49-107			
FT3 [pmol/l]	♂	33	5,8	4,7	11,1	4,6-7,1	2		[van Helden et al. 2011]
	♀	41	5,8	3,9	8,3	4,1-7,2	7	1	
FT4 [ng/l]	♂	33	7,6	6	10	7-12		5	
	♀	41	7,1	5	10	7-12		12	
TSH [mIU/l]	♂	33	2,1	1	7,4	1,1-5,3	1	1	
	♀	41	1,8	0,77	4,7	1,1-5,3	1	5	
DHEAS [ng/ml]	♂	33	1367	454	2822	118-3732			[Elmlinger et al. 2005]
♀	43	879	264	2108	247-2255				
Estradiol [pg/ml]	♂	33	<BG	<BG	9,7	7,1-481		27	[Kulle et al. 2010]
	♀	43	10,3	<BG	240	<BG-60,2	1	7	
Testosteron [ng/dl]	♂	33	14,2	<BG	247	3-161	1	9	[Binder*]
	♀	43	5,9	<BG	27	3-43		12	
17-OHP	♂	33	38,4	15	92	<160			[Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen 2014]
	♀	43	38,2	8,2	113	<160			

\*[Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen 2014]

Die Konzentrationen der Sexualhormone sind ausführlich in Abschnitt 4.3.2, ab Seite 39, die Schilddrüsenhormone und Cholesterinkonzentrationen in Kapitel 4.5, ab Seite 58, dargestellt.

Die biochemischen Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland [Thierfelder et al. 2007] erlauben Vergleiche mit den in dieser Studie ermittelten Daten zu TSH- und Cholesterinkonzentrationen. Dabei wurden die Daten 12-jähriger Kinder mit denen aus dem Jahr 2012 dieser Studie verglichen (Alter der Kinder 2012: 11,8 Jahre [arithmetischer Mittelwert]). Im Folgenden werden die Mediane, sowie die 10. und 90. Perzentile der genannten Messgrößen getrennt nach Geschlecht dargestellt (Abbildung 3 und Abbildung 4).

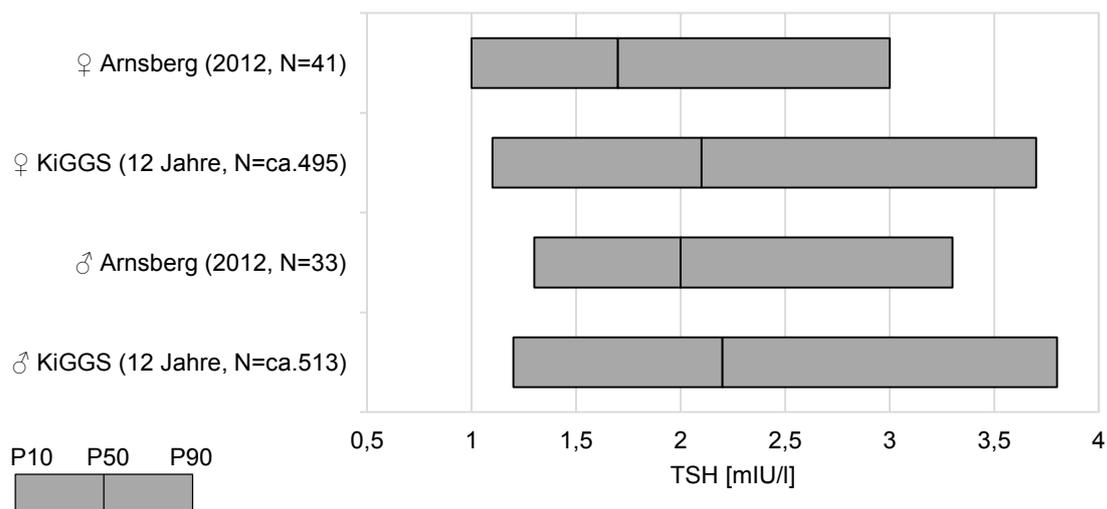


Abbildung 3: Vergleich der TSH-Konzentrationen der Arnsberger Kinder mit Werten aus der KiGGS (getrennt nach Geschlecht). Angegeben ist je das 10., 50. und 90. Perzentil.

Arnsberg-Kohorte: Pubertätsentwicklung PFAS-exponierter Kinder

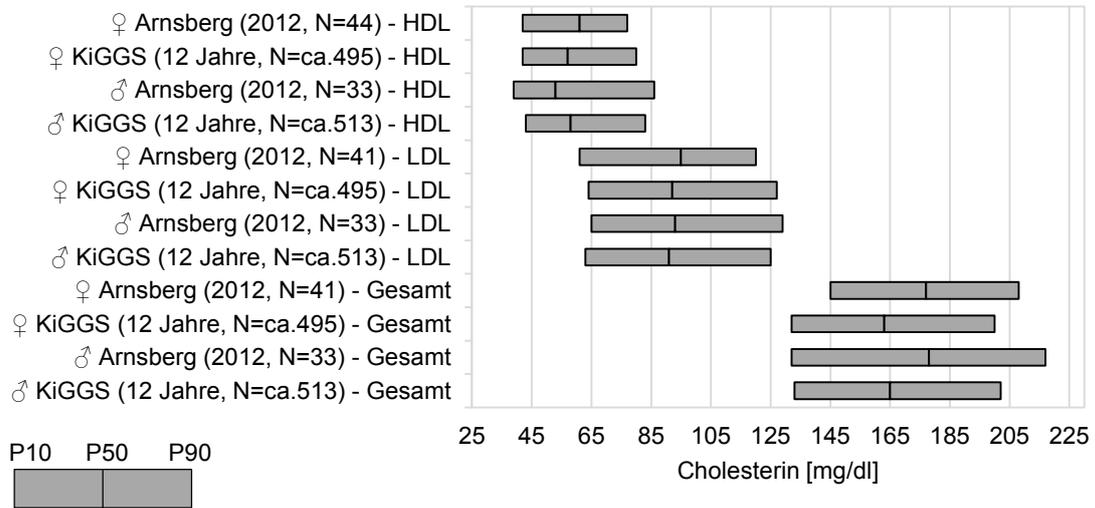


Abbildung 4: Vergleich der Gesamt, LDL- und HDL-Cholesterin-Konzentrationen der Arnsberger Kinder mit Werten aus der KiGGS (getrennt nach Geschlecht). Angegeben ist je das 10., 50. und 90. Perzentil.

In Bezug auf die TSH- und Cholesterinkonzentrationen zeigen sich Übereinstimmungen mit der KiGGS-Studie. Die jeweiligen Mediane und Konfidenzintervalle unterscheiden sich gering.

### 5.3 Belastung der untersuchten Mütter und Kinder mit perfluorierten Verbindungen

Die PFOA-Konzentrationen der Kinder lagen 2012 im geometrischen Mittel bei 5,1 µg/l, die der Mütter bei 5,2 µg/l. Der Referenzwert der HBM-Kommission für PFOA wird in 10 % aller Blutplasmaprobe überschritten (14 Mütter, 1 Kind). Im Vergleich zu den Kindern wurden im Kollektiv der Mütter höhere maximale PFOA-Konzentrationen im Blutplasma bestimmt (Abbildung 5).

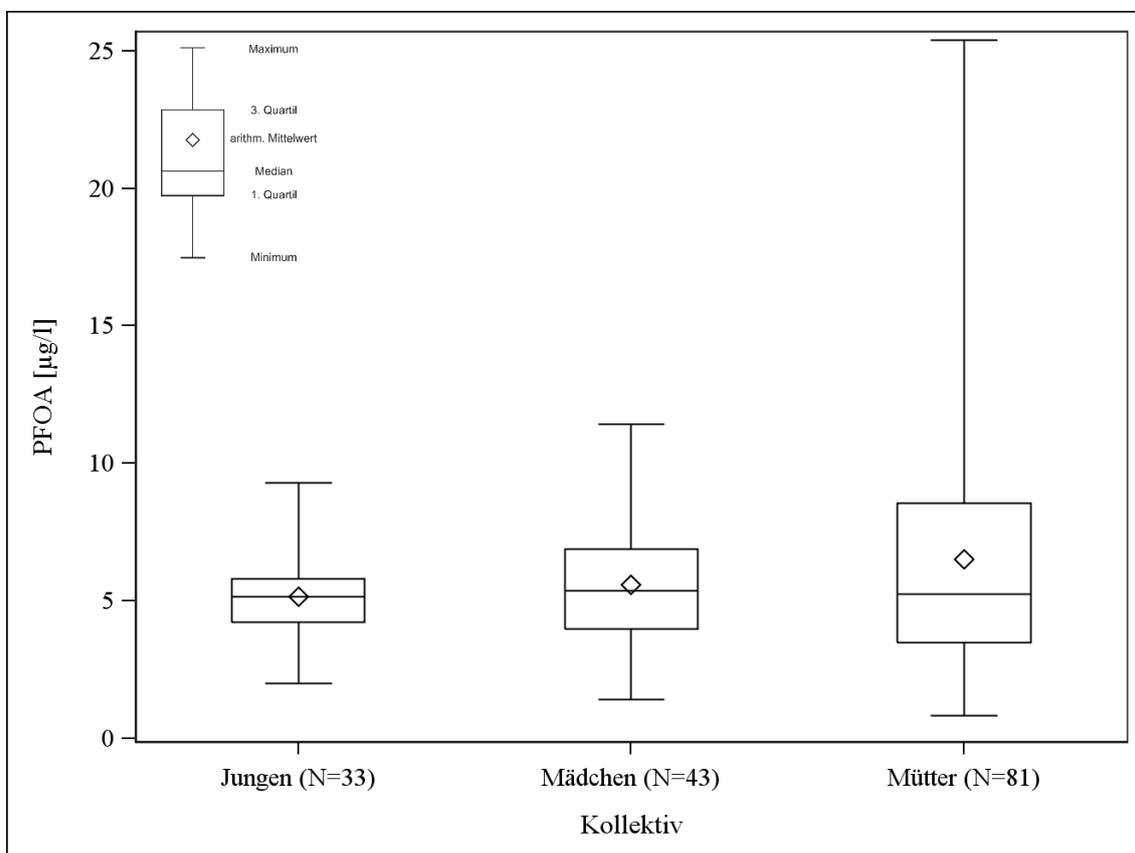


Abbildung 5: PFOA-Konzentrationen der Jungen, Mädchen und Mütter im Jahr 2012.

Im geometrischen Mittel liegen die PFOS-Plasmakonzentrationen bei 3,0 µg/l (Mütter) und 2,8 µg/l (Kinder, Tabelle 34). Die höchste Konzentration bei Kindern beträgt 10,2 µg/l. Die PFOA- und PFOS-Konzentrationen unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Jungen und Mädchen.

Im Gesamtkollektiv wurden PFHxS-Konzentrationen von 0,2 µg/l bis 3,6 µg/l bestimmt. Das geometrische Mittel lag dabei bei den Kindern bei 0,7 µg/l und bei den Müttern bei 0,6 µg/l. Mädchen weisen etwas höhere Konzentration als Jungen auf, der Unterschied ist jedoch nur schwach signifikant (P=0,08).

PFBS war in 10 % aller untersuchten Serumproben nachweisbar. Die höchste bestimmte Konzentration im Gesamtkollektiv lag bei 0,2 µg/l.

In 93 % der Proben lag die PFNA-Konzentration oberhalb der Bestimmungsgrenze (0,3 µg/l). Die höchste Konzentration wurde bei einer Mutter gemessen (3,4 µg/l), zwischen Jungen und Mädchen wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

Die perfluorierten Verbindungen PFPA und PFHxA wurden in keiner der untersuchten Blutproben nachgewiesen.

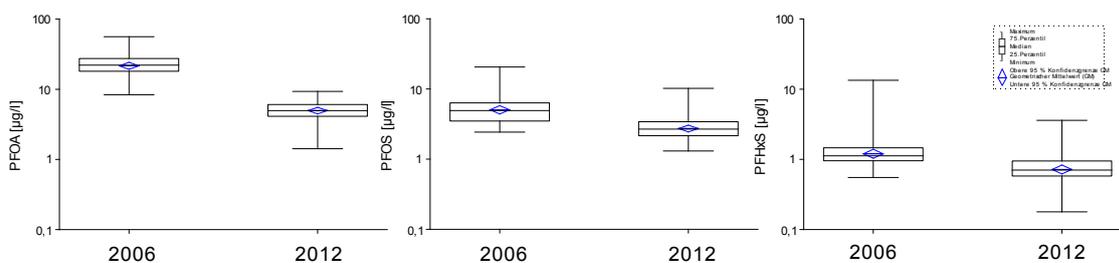


Abbildung 6: PFOA-, PFOS- und PFHxS-Konzentrationen bei Kindern. Vergleich zwischen 2006 und 2012. Logarithmische Skalierung.

Im geometrischen Mittel liegt der relative Rückgang der PFOA-Belastung der Kinder zwischen 2006 und 2012 bei 75% (Jungen und Mädchen), die untersuchten Mütter wiesen Rückgänge von 74% auf. Im Vergleich zu den Vorjahren konnten innerhalb der Jahre 2006 und 2007 (Abstand zwischen Untersuchungstagen: 335 bis 386 Tage, Median: 359 Tage), bei Kindern ein 20 prozentiger, bei Frauen ein 17 prozentiger Rückgang der PFOA-Konzentrationen beobachtet werden [Hölzer et al. 2009]. Beim Vergleich der gemessenen PFOA-Konzentrationen in den Jahren 2006 und 2008 in Arnsberg, konnten Rückgänge von 39% bei Frauen und Kindern und 26% bei Männern nachgewiesen werden [Brede et al. 2010]. Weiterhin zeigten die absoluten Rückgänge deutliche Assoziationen zu den gemessenen PFOA-Konzentrationen im Jahr 2006.

Eine erste Abschätzung zur Halbwertszeit (2012) für PFOA mit dem Ein-Kompartiment-Modells und einer Ausscheidungskinetik erster Ordnung ergab für

Kinder und Mütter eine Halbwertszeit von 2,9 Jahren. Für die Jahre 2006 bis 2008 ergab sich eine Halbwertszeit bei PFOA von 3,26 Jahren [Brede et al. 2010].

Auch bei den PFOS-Konzentrationen sind deutliche Veränderungen zu erkennen. Im geometrischen Mittel nahmen zwischen 2006 und 2012 die PFOS-Konzentrationen sowohl im Kollektiv der Mütter (49%) als auch bei den untersuchten Jungen (41%) und Mädchen (45%) ab. Die mittleren PFOS-Plasmakonzentrationen waren niedriger, sie betrugen 3 µg/l (Mütter) bzw. 2,8 µg/l (Kinder). In den Jahren 2006 bis 2007 lagen die individuellen Rückgänge der PFOS-Konzentrationen bei 9 % (Kindern) bzw. 10 % (Frauen) [Hölzer et al. 2009]. Die PFOS-Rückgänge zwischen 2006 und 2008 betrugen 20 % (Kinder) und 22 % (Mütter) [Brede et al. 2010].

Zusammen mit dem prozentualen Rückgang der inneren Belastung mit perfluorierten Verbindungen in den Referenzregionen, konnte auf einen allgemeinen Rückgang der menschlichen Expositionen mit perfluorierten Verbindungen in den letzten Jahren geschlossen werden. Calafat et al. [2007] belegen diese Rückgänge. Vergleichbare prozentuale Veränderungen (PFOS: 32%, PFOA: 25%) für die innere Belastung mit perfluorierten Verbindungen in den Jahren 1999/2000 und 2003/2004 konnten auch in den USA beobachtet werden.

### 5.4 Assoziationen der Hormonbestimmung, BMI und PDS-Fragebogen - Rückschlüsse auf die Pubertätsentwicklung

Bei den Mädchen werden statistisch signifikante Korrelationen zwischen den Estradiol- und den 17-OHP- und den Testosteron-Konzentrationen, sowie zwischen Testosteron und DHEAS beobachtet. Bei den Jungen sind die 17-OHP- und die DHEAS-Konzentrationen miteinander assoziiert.

Bei Mädchen sind höhere Estradiol-Konzentrationen in den fortgeschrittenen Pubertätsstadien zu beobachten. Die Testosteron-Konzentrationen der Jungen (Median 15, Maximum 247 ng/dl) und der Mädchen (Median 6,9, Maximum 27 ng/dl) nehmen mit dem Fortschritt der Pubertät zu (Abbildung 7).

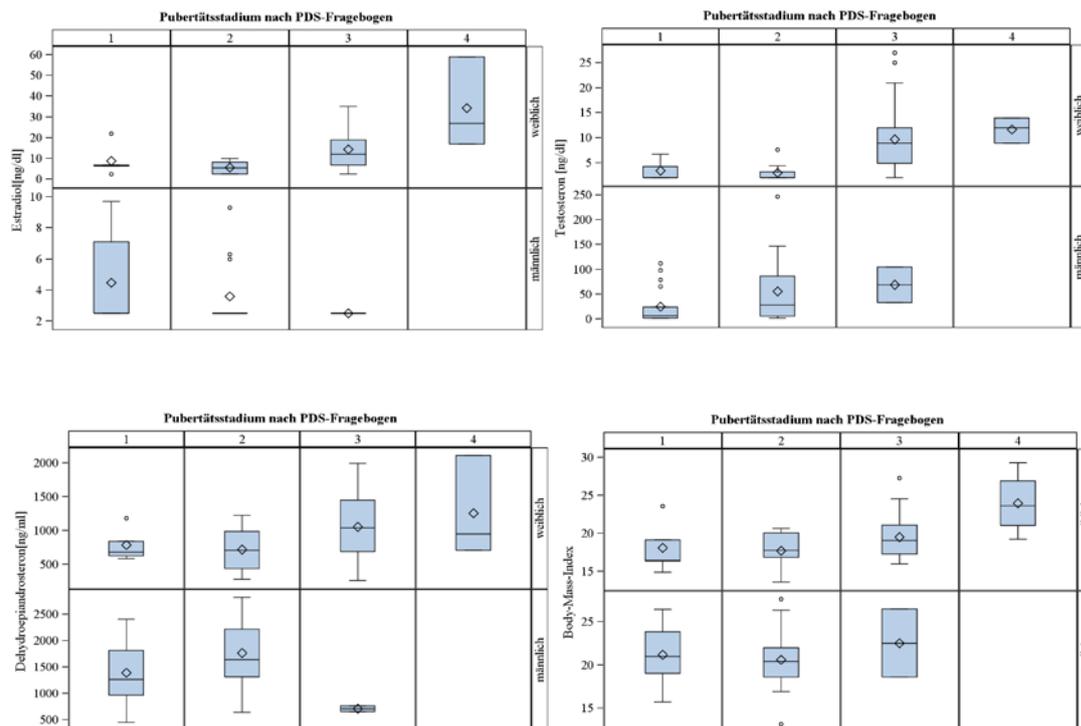


Abbildung 7: Estradiol-, Testosteron-, DHEAS-Konzentrationen und BMI nach PDS-Stadien bei Jungen und Mädchen 2012.

In den fortgeschrittenen PDS-Stadien werden höhere DHEAS-Konzentrationen gemessen, die Streuung dieser Messwerte ist höher als bei Estradiol und Testosteron. Der Body-Mass-Index steigt vor allem in den höheren PDS-Stadien an.

In der explorativen Auswertung ergeben die multivariaten logistischen, ordinalen und linearen Modelle bzw. die GEE-Modellierungen plausible Assoziationen, vor allem zum Lebensalter, BMI und zum mittels PDS-Fragebogen erfassten Pubertätsstadium. Die Daten zum Lebensalter am Tag der Blutentnahme sind positiv mit den Estradiol-Konzentrationen der Mädchen, den Testosteron-Konzentrationen der Jungen und den DHEAS-Konzentrationen sowohl der Jungen als auch der Mädchen assoziiert. Ein höherer Body-Mass-Index geht in den Modellen mit höheren DHEAS- und Estradiol-Konzentrationen und einem früheren Zeitpunkt der Menarche einher. Mädchen, die bei der Blutuntersuchung 2012 höhere Estradiolkonzentrationen aufwiesen, haben mit höherer Wahrscheinlichkeit ihre erste Regelblutung erlebt ( $P < 0,05$ , s. Kapitel 4.6, ab Seite 72). Bei einer Modellierung des Pubertätsstadiums durch die erhobenen Pubertätsmarker stellen sich Alter ( $P < 0,09$ ), Geschlecht ( $P < 0,01$ ), BMI ( $P = 0,01$ ) und Estradiol ( $P = 0,05$ ) als Einflussfaktoren auf das mittels PDS-Fragebogen erfasste Pubertätsstadium heraus (adjustiert für Schulbildung als Marker des Sozialstatus und Testosteron Tabelle 84, Seite 83).

## 5.5 Assoziationen zwischen der Pubertätsentwicklung und den PFAS-Konzentrationen

Bei den relativ am höchsten PFOA-belasteten Jungen (Messung 2006, oberstes Quartil) werden die niedrigsten mittleren Testosteron-Konzentrationen beobachtet (Tabelle 50, Seite 56). Auch die Estradiol-Konzentrationen der Mädchen liegen in der höchstbelasteten Gruppe unterhalb derer mit der niedrigsten PFOA-Konzentration (unteres Quartil), allerdings fallen die mittleren Estradiol-Konzentrationen nicht monoton über die Quartile ab (Tabelle 51, Seite 56).

Bei den Mädchen sind außerdem die PFOA-Konzentrationen 2012 negativ mit Testosteron, die PFOS-Konzentrationen 2012 negativ mit 17-OHP korreliert (Korrelation nach Spearman,  $P < 0,05$ ; Tabelle 48). Im Kollektiv der Jungen deutet sich eine negative Assoziation zwischen den Estradiol- und den PFOA-Konzentrationen 2012 an (Korrelation nach Spearman,  $P = 0,07$ ; Tabelle 49).

Die in Kapitel 4.6 beschriebenen multiplen Regressionsmodelle sind für die explorative Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen PFAS-Belastung und Pubertätsindikatoren von besonderer Bedeutung.

Tabelle 88 und Tabelle 89 geben eine Kurzzusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Betrachtung ausgewählter Pubertätsindikatoren. Eine detaillierte Darstellung aller Modelle ist in den jeweiligen Unterkapiteln des Kapitels 4, ab Seite 28 zu finden.

Tabelle 88: Kurzzusammenfassung der multivariaten Betrachtung ausgewählter Pubertätsindikatoren und der PFOA-Konzentrationen.

		Alter	BMI	♂ Geschlecht	Sozialstatus	Estradiol	Testosteron	PFOA
Estradiol Mädchen	Bivariat		O				+***	O
	Logistische Reg.	O	+*					O
	GEE-Modell	+*	+**					O
Testosteron Jungen	Bivariat		O			O		O
	Logistische Reg.	O			O			O
	GEE-Modell	O	O					-*
DHEAS Jungen	Bivariat		O			O	O	O
	Logistische Reg.	+*						O
	Lineare Reg.	+**						O

		Alter	BMI	♂ Geschlecht	Sozialstatus	Estradiol	Testosteron	PFOA
DHEAS Mädchen	Bivariat		O			O	+++	O
	Logistische Reg.	+*						-*
	Lineare Reg.	+++	+++		O			O
Menarche	Logistische Reg.	O	O			+++		-*
	Lineare Reg.		***		O			O
PDS-Score	Ordinale reg.	+++	+++	***	+	+	O	-*

+ positive Assoziation; - negative Assoziation; \*\*\* p <= 0,01 ; \*\* 0,01 < p <= 0,05 ; \* 0,05 < p <= 0,10 ; O p > 0,10

Tabelle 89: Kurzzusammenfassung der multivariaten Betrachtung ausgewählter Pubertätsindikatoren und der PFOS-Konzentrationen.

		Alter	BMI	♂ Geschlecht	Sozialstatus	Estradiol	Testosteron	PFOS
Estradiol Mädchen	Bivariat		O				++++	O
	Logistische Reg.	O	+					O
	GEE-Modell	+	+++					-*
Testosteron Jungen	Bivariat		O			O		O
	Logistische Reg.	O			O			-**
	GEE-Modell	+++	O					O
DHEAS Jungen	Bivariat		O			O	O	O
	Logistische Reg.	+			O			O
DHEAS Mädchen	Bivariat		O			O	+++	O
	Logistische Reg.	+						O
	Lineare Reg.	+++	+++		O			-*
Menarche	Logistische Reg.	O	O			+++		O
	Lineare Reg.		***		O			O
PDS-Score	Ordinale Reg.	+	+++	***	O	+	O	O

+ positive Assoziation; - negative Assoziation; \*\*\* p <= 0,01 ; \*\* 0,01 < p <= 0,05 ; \* 0,05 < p <= 0,10 ; O p > 0,10

Die PFOA-Konzentrationen sind im ordinalen Regressionsmodell (Zielvariable: PDS-Stadien) mit niedrigeren Pubertätsstadien assoziiert (P = 0,05 bei den 2006, P = 0,07 bei den 2012 gemessenen Konzentrationen). Außerdem wurden im GEE-Modell negative Assoziationen zwischen den PFOA und den Testosteron-Konzentrationen (P = 0,09), im logistischen Modell negative Assoziationen zwischen den PFOS (Analyse 2006)- und den Testosteron-Konzentrationen bei Jungen beobachtet (P < 0,05). Ein negativer Zusammenhang zwischen den PFOS- und den Estradiol-Konzentrationen deutet sich im GEE-Modell an (P = 0,06). Weiterhin kann ein schwacher negativer Zusammenhang zwischen den DHEAS- und den PFOA-Konzentrationen beim Vergleich von hoch- mit niedrigbelasteten Mädchen (logistisches Modell; P = 0,09) sowie ein

linearer Zusammengang zwischen DHEAS- und PFOS-Konzentrationen der Mädchen ( $P = 0,10$ ) beobachtet werden.

Die Daten müssen vor dem Hintergrund der bekannten interindividuellen Variabilität der Pubertätsentwicklung und des begrenzten Anteils von Probanden in den fortgeschrittenen Pubertätsstadien diskutiert und dementsprechend mit Vorsicht interpretiert werden.

Die beschriebenen Assoziationen sind mit der Hypothese einer Verzögerung der Pubertätsentwicklung durch PFOA bzw. PFOS vereinbar, wie sie von Lopez-Espinosa et al. [2011] aus der Untersuchung bei 6007 PFOA-exponierten Kindern der C8-Studie berichtet wurde.

Eine Studie von Kristensen et al. [2013] untersuchte die Assoziation zwischen PFOA/PFOS und dem Zeitpunkt der Menarche, sowie zwischen PFOA/PFOS und (u.a.) den Konzentrationen der Hormone Testosteron, Estradiol und DHEAS. Grundlage war eine dänische Schwangerschaftskohortenstudie aus dem Jahr 1988/1989 [Olsen et al. 1995a; Olsen et al. 1995b]. Als Surrogatmarker für die pränatale PFAS-Exposition wurde die PFAS-Blutserumkonzentration der Mütter in der 30. Schwangerschaftswoche herangezogen. Die Töchter wurden im Jahr 2008 retrospektiv im Alter von 19,6 Jahren (AM;  $\pm 0,4$  Jahre) nach dem Monat und dem Jahr der Menarche gefragt. Insgesamt wurde der Zeitpunkt der Menarche bei 337 Töchtern nacherhoben, wobei die Monatsangaben bei 162 Probandinnen imputiert wurden. Zusätzlich wurde in diesem Jahr der Hormonstatus der Töchter bestimmt. Die mittlere PFOA-Blutserumkonzentration der Mütter der dänischen Schwangerschaftskohorte lag mit  $3,6 \mu\text{g/l}$  (Median), unter der in dieser Studie ermittelten mittleren Konzentration der Mütter bzw. Kinder im Jahr 2012 (Median je  $5,2 \mu\text{g/l}$ ). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Menarche lag bei 13,2 Jahren ( $\pm 1,3$  Jahre). In dieser Studie bei 12,2 Jahren ( $\pm 0,7$  Jahre). Es wurde festgestellt, dass höher PFOA-belastete Töchter ( $14,4 - 19,8 \mu\text{g/l}$ ) etwa 5,3 Monate später die Menarche hatten als niedriger Belastete ( $0,1 - 3,0 \mu\text{g/l}$ ). Es wurden keine Assoziationen zwischen den PFOA-/PFOS- und den Testosteron-, Estradiol- und DHEAS-Konzentrationen erkannt.

Christensen et al. [2011] untersuchten in einer Fall-Kontrollstudie den Einfluss der pränatalen PFAS-Exposition auf das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Menarche. Die

Teilnehmerinnen wurden aus der ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and children, U.K.) ausgewählt. Mütter von Kindern, bei denen die Menarche vor 11,5 Jahren einsetzte, wurden in die Fallgruppe eingeteilt (N= 218), jene, deren Kinder die erste Menstruation im Alter von 11,5 Jahren oder später eintrat, gehörten zur Kontroll-Gruppe (N= 230). Acht verschiedene Vertreter perfluorierter Verbindungen wurden im Serum der Schwangeren untersucht. Die PFOA-Konzentrationen lagen im Median bei 3,7 µg/l (PFOS 19,8 µg/l). Die Auswertungen mittels logistischer Modelle ergaben keine Hinweise auf signifikante Assoziation zwischen einem frühen Eintritt der Menarche (<11,5 Jahre) der Töchter und der PFAS-Konzentrationen der Mütter während der Schwangerschaft. Höhere mütterliche PFOA-Serumkonzentration zeigen dabei lediglich nicht signifikante Tendenzen mit einem früheren Eintritt der Menarche der Töchter.

Lopez-Espinosa et al. [2011] untersuchten in einer Querschnittsstudie eine mögliche Assoziation zwischen PFOA- und PFOS-Konzentrationen und Indikatoren der sexuellen Entwicklung. Die Datenerhebung an insgesamt 6007 Teilnehmern (3076 Jungen und 2931 Mädchen) der C8 Health Study zwischen 8 und 18 Jahren fand zwischen 2005 und 2006 statt.

Basierend auf Hormonkonzentrationen wurde bei den untersuchten Jungen Cut-Off-Konzentrationen von 50 ng/dl totalem Testosteron bzw. von 5 pg/ml freiem Testosteron gewählt, welche als Anzeichen der Geschlechtsreife dienen sollten. Im Kollektiv der Mädchen galt die Cut-Off-Konzentration von 20 pg/ml Estradiol oder das erste Auftreten der Regelblutung als Hinweis für die beginnende Pubertät. Nachweisgrenzen waren 7 pg/ml für Estradiol und 10 ng/dl für totales Testosteron. Das Alter der Menarche wurde mit den Klassen <10 Jahre, 10-12 Jahre, 13-15 Jahre und ≥16 Jahre erhoben. Mit den Hormon-Cut-Off-Konzentrationen und dem erhobenen Menarchestatus (ja vs. nein) als Zielvariablen wurden logistische Regressionsmodelle berechnet, wobei das Alter als Kovariable einfluss. Die PFAS-Konzentrationen gingen als kategoriale Variable (Einteilung in Quartile) und als log-transformierte stetige Variable ein. Die Veränderung des Alters (Median) wurde als Surrogat für die Verzögerung der Pubertät genutzt. In einer Sensitivitätsanalyse wurden einige Confounder (BMI, Größe, jährliches Haushaltseinkommen, Ethnie, Rauchstatus und Zeit der Blutuntersuchung) verwendet, um die Auswirkungen auf die

Odds Ratios zu überprüfen. Mit der klassierten Variable zum Alter der Menarche wurde darüber hinaus eine ordinale Regression durchgeführt.

Sowohl PFOA- als auch PFOS-Konzentrationen waren mit einer späteren Geschlechtsreife assoziiert. Bei Jungen wurde eine Verzögerung des Pubertätseintritts von 190 Tagen bei höheren PFOS-Konzentrationen beobachtet. Mädchen zeigten sowohl für erhöhte PFOA- als auch für erhöhte PFOS-Konzentrationen eine Pubertätsverzögerung (PFOA: 130 Tage; PFOS: 138 Tage). Das ordinale Modell zum Alter der Menarche zeigte hierzu konsistente Ergebnisse.

In der vorliegenden Studie wurden ebenfalls multiple logistische Regressionsmodelle basierend auf den Hormonkonzentrationen verwendet, um Aussagen über einen Einfluss auf die Pubertät zu tätigen. Die Bestimmungsgrenzen lagen bei 5 pg/ml (Estradiol) bzw. 4 ng/dl (Testosteron). Als Cut-Off-Konzentrationen wurden Pubertätsstadien-bezogene Referenzbereiche verwendet [Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen 2014]. So wurde für Testosteron die mittlere Konzentration (Median) im Genitalstadium G2 nach Tanner genutzt (47 ng/dl), für Estradiol die mittlere Konzentration (Median) im Bruststadium B2 nach Tanner (6 pg/ml).

Im Kollektiv der 33 untersuchten Jungen weisen 23 Jungen eine Konzentration unterhalb von 47 ng Testosteron/dl auf, 10 Jungen überschreiten diese Konzentration. Diese Klassierung ist vergleichbar zum gewählten Cut-Off-Wert von Lopez-Espinosa et al. [2011] (50 ng/dl) und zur PDS-Klassifizierung in dieser Studie. Mehr als 50% der Jungen befinden sich 2012 im Pubertätsstadium I, mehr als 90% in den Stadien I oder II.

Bezogen auf den Estradiol-Cut-Off weisen 10 Mädchen eine Konzentration unterhalb von 6 pg/ml, 33 Mädchen höhere Konzentrationen auf. Auch diese Einteilung ist mit dem prozentualen Verhältnis der Pubertätsstadien 2012 im Kollektiv der Mädchen vergleichbar (ca. 30% der Mädchen in Stadium I oder II). Bei Betrachtung der Estradiolkonzentrationen in den Jahren 2007, 2008 und 2012 (GEE-Modelle) liegen 29 Mädchen unterhalb des genutzten Cut-Off-Wertes, 38 oberhalb.

Eine Veränderung des mittleren Alters bezogen auf die PFAS-Quartile bzw. PFAS-Hälften kann im Gegensatz zur Studie von Lopez-Espinosa et al. [2011] mit den vorliegenden Daten nicht als Surrogat für eine Pubertätsverzögerung abgeleitet

werden. Grund hierfür ist die geringe Altersspannweite der untersuchten Kinder (ca. 1 Jahr) im Vergleich zu den Kindern der C8-Studie (10 Jahre).

Mit  $N = 33$  (Jungen) bzw.  $N = 43$  (Mädchen) wird die Stichprobengröße der Studie von Lopez-Espinosa et al. [2011] nicht annähernd erreicht.

Im Gegensatz zu Lopez-Espinosa et al. [2011] ging in der vorliegenden Analyse das Alter der Menarche als stetige Zielgröße in einem linearen Modell ein.

Als zusätzliche Zielvariablen konnten in dieser Studie die DHEAS-Konzentrationen sowie die PDS-Stadien von 99 Kindern dienen, welche in Lopez-Espinosa et al. [2011] nicht betrachtet wurden. Auch konnte dort aufgrund des Querschnittscharakters keine longitudinale Betrachtung erfolgen (GEE-Modelle).

## 6 Zusammenfassende Bewertung

Zur Studie wurden sämtliche Mutter-Kind-Paare der Geburtsjahrgänge 2000 und 2001 eingeladen, die im Herbst 2006 in einem der Arnsberger Stadtteile Holzen, Bruchhausen, Neheim, Hüsten oder Herdringen lebten und an der Einschulungsuntersuchung teilgenommen hatten (N=348). Es sollten je 50 Blutproben von Kindern und Müttern analysiert werden. Mit 98 PDS-Fragebögen pro Jahr und insgesamt 157 Blutproben (76 von Kindern und 81 von Müttern) wurden die angestrebten Teilnehmerzahlen deutlich überschritten.

Zum Zeitpunkt der letzten PDS-Erhebung im Herbst 2013 waren die Kinder im Mittel 12,9 Jahre alt (Minimum: 12,3 Jahre; Maximum 13,8 Jahre). 46 % der Mädchen und 9 % der Jungen hatten bei dieser letzten Erhebung das Pubertätsstadium IV (fortgeschrittene Pubertät) erreicht, bei 24 der 50 Mädchen hatte die Menarche stattgefunden. Das jüngste Alter zum Zeitpunkt der Menarche in dem Teilkollektiv der Mädchen, bei denen die Menarche berichtet worden war, lag bei 10,8 Jahren, das höchste bei 13,3 Jahren. Der geometrische Mittelwert betrug 12,2 Jahre. Nach Greil und Kahl [2005] variierte bei ihren Untersuchungen von mehr als 17 Tausend Jugendlichen in Deutschland in den späten 1980er Jahren das Menarchealter bei Mädchen zwischen 10,7 (3. Perzentil) und 14,7 Jahren (97. Perzentil), der Median lag bei 12,7 Jahren.

Die Blutentnahme fand, wie geplant ein Jahr vor der letzten PDS-Erhebung statt, so dass die Analyse der Hormonkonzentrationen bei 52 % der Jungen (10 % der Mädchen) in der Vorpubertät (gemäß PDS-Fragebogen) erfolgte. Die vorliegende Auswertung stützt sich damit auf einen hinsichtlich der Entwicklung des Pubertätsstatus unvollständigen Datensatz. Mit zwei weiteren jährlichen Untersuchungen jeweils im Herbst 2014 und 2015 erscheint die Erfassung der Mehrzahl der Jugendlichen in einem Stadium der fortgeschrittenen Pubertät wahrscheinlich.

Die PFOA-Plasmakonzentrationen der Kinder lagen 2012 im geometrischen Mittel bei 5,1 µg/l, die der Mütter bei 5,2 µg/l. Der Referenzwert der HBM-Kommission für PFOA wird in 10 % aller Blutplasmaproben überschritten (14 Mütter, 1 Kind). Die PFOA-Belastung ist seit der ersten Human-Biomonitoring-Studie 2006 deutlich, im geometrischen Mittel um ca. 75 % bei Kindern und Müttern, gesunken. Die mittleren PFOS-Plasmakonzentrationen waren niedriger, sie betrug 3 µg/l (Mütter) bzw. 2,8

µg/l (Kinder). Auch bei PFOS wurden 2012 um 41 % (Jungen) bzw. 45 % (Mädchen) sowie 49 % (Mütter) niedrigere Konzentrationen beobachtet als 2006.

Die Erfassung des Pubertätsstatus mittels PDS-Fragebogen wurde zur Stadieneinteilung der Pubertät genutzt. Bei Mädchen sind höhere Estradiol-Konzentrationen in den fortgeschrittenen Pubertätsstadien zu beobachten. Die Testosteron-Konzentrationen der Jungen (Median 15; Maximum 247 ng/dl) und der Mädchen (Median 6,9; Maximum 27 ng/dl) nehmen mit dem Fortschritt der Pubertät zu. In den fortgeschrittenen PDS-Stadien werden höhere DHEAS-Konzentrationen gemessen, die Streuung dieser Messwerte ist höher als bei Estradiol und Testosteron. Der Body-Mass-Index steigt vor allem in den höheren PDS-Stadien an.

In der explorativen Auswertung ergeben die multivariaten logistischen, ordinalen und linearen Modelle bzw. die GEE-Modellierungen plausible Assoziationen zwischen den verschiedenen erhobenen Markern der Pubertätsentwicklung. Die Daten zum Lebensalter am Tag der Blutentnahme sind positiv mit den Estradiol-Konzentrationen der Mädchen, den Testosteron-Konzentrationen der Jungen und den DHEAS-Konzentrationen sowohl der Jungen als auch der Mädchen assoziiert. Im Kollektiv der Mädchen geht ein höherer Body-Mass-Index mit höheren DHEAS- und Estradiol-Konzentrationen und einem früheren Zeitpunkt der Menarche einher. Bei Jungen sind BMI und Testosteron-Konzentrationen negativ assoziiert. Bei einer Modellierung des Pubertätsstadiums durch die erhobenen Pubertätsmarker stellen sich Alter, Geschlecht, BMI und Estradiol als Einflussfaktoren auf das mittels PDS-Fragebogen erfasste Pubertätsstadium heraus (adjustiert für Schulbildung als Marker des Sozialstatus, Testosteron).

Werden in dem zuletzt beschriebenen Modell zusätzlich die PFOA-Konzentrationen berücksichtigt, so sind diese mit niedrigeren Pubertätsstadien assoziiert. In den GEE-Modellen gehen zunehmende PFOA-Gehalte mit niedrigeren Testosteronkonzentrationen bei Jungen und zunehmende PFOS-Gehalte mit niedrigeren Estradiol-Konzentrationen bei Mädchen einher. In den logistischen Analysen werden außerdem negative Assoziationen zwischen den PFOS- (Analyse 2006) und den Testosteron-Konzentrationen bei Jungen beobachtet. DHEAS ist bei den Mädchen schwach negativ mit PFOS assoziiert (lineares Modell). Alle vorgenannten Assoziationen sind überwiegend schwach signifikant ( $0,05 \leq P < 0,1$ ).

Die hier beschriebenen Assoziationen sind prinzipiell mit der Hypothese einer Verzögerung der Pubertätsentwicklung durch PFOA bzw. PFOS vereinbar, wie sie derzeit wissenschaftlich diskutiert wird.

Die übrigen multivariaten Analysen ergeben keine eindeutigen, signifikanten Assoziationen der analysierten Pubertätsmarker mit PFOA oder PFOS.

Die Daten müssen vor dem Hintergrund der relativ geringen Stichprobengröße, der bekannten hohen interindividuellen Variabilität der Pubertätsentwicklung und des begrenzten Anteils von Probanden in den fortgeschrittenen Pubertätsstadien diskutiert und dementsprechend mit Vorsicht interpretiert werden. Es ist derzeit kein (patho-) physiologisches Modell bekannt, welches die biologischen und biochemischen Mechanismen, die einer Assoziation der Pubertätsentwicklung mit der PFAS-Belastung beim Menschen zugrunde liegen könnten, hinreichend schlüssig belegt.

Es wird empfohlen, das Kollektiv zunächst zur Beobachtung des Pubertätsfortschritts weiter mit dem Instrumentarium der vorliegenden Studie zu untersuchen (bis 2015).

## 7 Quellenverzeichnis

- Apelberg, B. J., Goldman, L. R., Calafat, A. M., Herbstman, J. B., Kuklennyik, Z., Heidler, J., Needham, L. L., Halden, R. U., Witter, F. R. (2007a). Determinants of fetal exposure to polyfluoroalkyl compounds in Baltimore, Maryland. *Environ Sci Technol* 41(11): 3891-7.
- Apelberg, B. J., Witter, F. R., Herbstman, J. B., Calafat, A. M., Halden, R. U., Needham, L. L., Goldman, L. R. (2007b). Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect* 115(11): 1670-6.
- Brede, E., Wilhelm, M., Goen, T., Muller, J., Rauchfuss, K., Kraft, M., Holzer, J. (2010). Two-year follow-up biomonitoring pilot study of residents' and controls' PFC plasma levels after PFOA reduction in public water system in Arnsberg, Germany. *International journal of hygiene and environmental health* 213(3): 217-23.
- Brook, C. G. (1971). Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child* 46(246): 182-4.
- Calafat, A. M., Wong, L. Y., Kuklennyik, Z., Reidy, J. A., Needham, L. L. (2007). Polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004 and comparisons with NHANES 1999-2000. *Environ Health Perspect* 115(11): 1596-602.
- Carskadon, M. A., Acebo, C. (1993). A Self-Administered Rating-Scale for Pubertal Development. *Journal of Adolescent Health* 14(3): 190-195.
- Chan, N. P., Sung, R. Y., Nelson, E. A., So, H. K., Tse, Y. K., Kong, A. P. (2010). Measurement of pubertal status with a Chinese self-report Pubertal Development Scale. *Matern Child Health J* 14(3): 466-73.
- Christensen, K. Y., Maisonet, M., Rubin, C., Holmes, A., Calafat, A. M., Kato, K., Flanders, W. D., Heron, J., McGeehin, M. A., Marcus, M. (2011). Exposure to polyfluoroalkyl chemicals during pregnancy is not associated with offspring age at menarche in a contemporary British cohort. *Environ Int* 37(1): 129-35.
- Deurenberg, P., Pieters, J. J., Hautvast, J. G. (1990). The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. *Br J Nutr* 63(2): 293-303.
- Durnin, J. V., Rahaman, M. M. (1967). The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. *The British journal of nutrition* 21(3): 681-9.
- EFSA (2014). European Food Safety Authority. Extensive literature search and provision of summaries of studies related to the oral toxicity of perfluoroalkylated substances (PFASs), their precursors and potential replacements in experimental animals and humans. EN-572. [www.efsa.europa.eu/publications](http://www.efsa.europa.eu/publications). Zuletzt abgerufen am: 15. Mai 2014.
- Elmlinger, M. W., Kuhnel, W., Wormstall, H., Doller, P. C. (2005). Reference intervals for testosterone, androstenedione and SHBG levels in healthy females and males from birth until old age. *Clin Lab* 51(11-12): 625-32.
- Fahrmeir, L., Künstler, R., Pigeot, I., Tutz, G. (2011). *Statistik: Der Weg zur Datenanalyse*, Springer.

- Fei, C., McLaughlin, J. K., Tarone, R. E., Olsen, J. (2007). Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 115(11): 1677-82.
- Fei, C., McLaughlin, J. K., Tarone, R. E., Olsen, J. (2008). Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals: a study in the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 168(1): 66-72.
- Geschäftsstelle QS NRW (2013). Jahresauswertung 2012, Geschäftsstelle Qualitätsicherung NRW, bei der Ärztekammer Westfalen-Lippe.
- Greil, H., Kahl, H. (2005). Assessment of developmental age: cross-sectional analysis of secondary sexual characteristics. *Anthropol Anz* 63(1): 63-75.
- Hölzer, J., Göen, T., Rauchfuss, K., Kraft, M., Angerer, J., Kleeschulte, P., Wilhelm, M. (2009). One-year follow-up of perfluorinated compounds in plasma of German residents from Arnsberg formerly exposed to PFOA-contaminated drinking water. *Int J Hyg Environ Health* 212(5): 499-504.
- Hölzer, J., Midasch, O., Rauchfuss, K., Kraft, M., Reupert, R., Angerer, J., Kleeschulte, P., Marschall, N., Wilhelm, M. (2008). Biomonitoring of perfluorinated compounds in children and adults exposed to perfluorooctanoate-contaminated drinking water. *Environ Health Perspect* 116(5): 651-7.
- Jensen, A. A., Leffers, H. (2008). Emerging endocrine disrupters: perfluoroalkylated substances. *Int J Androl* 31(2): 161-9.
- Johansson, N., Fredriksson, A., Eriksson, P. (2008). Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. *Neurotoxicology* 29(1): 160-9.
- Kahl, H., Schaffrath Rosario, A., Schlaud, M. (2007). [Sexual maturation of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50(5-6): 677-85.
- Kristensen, S. L., Ramlau-Hansen, C. H., Ernst, E., Olsen, S. F., Bonde, J. P., Vested, A., Halldorsson, T. I., Becher, G., Haug, L. S., Toft, G. (2013). Long-term effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances on female reproduction. *Hum Reprod* 28(12): 3337-48.
- Kulle, A. E., Riepe, F. G., Melchior, D., Hiort, O., Holterhus, P. M. (2010). A novel ultrahigh pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone in pediatric blood samples: age- and sex-specific reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 95(5): 2399-409.
- LANUV (2011). LANUV-Fachbericht 34. Verbreitung von PFT in der Umwelt. Ursachen - Untersuchungsstrategie - Ergebnisse - Maßnahmen. [http://www.lanuv.nrw.de/veroeffentlichungen/fachberichte/fabe34/fabe34s\\_tart.htm](http://www.lanuv.nrw.de/veroeffentlichungen/fachberichte/fabe34/fabe34s_tart.htm). Zuletzt abgerufen am:
- Lau, C., Anitole, K., Hodes, C., Lai, D., Pfahles-Hutchens, A., Seed, J. (2007). Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol Sci* 99(2): 366-94.
- Lau, C., Butenhoff, J. L., Rogers, J. M. (2004). The developmental toxicity of perfluoroalkyl acids and their derivatives. *Toxicol Appl Pharmacol* 198(2): 231-41.

- Lehmann, A., Scheffler, C., Hermanussen, M. (2010). The variation in age at menarche: an indicator of historic developmental tempo. *Anthropol Anz* 68(1): 85-99.
- Liang, K. Y., Zeger, S. L. (1986). Longitudinal Data-Analysis Using Generalized Linear-Models. *Biometrika* 73(1): 13-22.
- Lopez-Espinosa, M. J., Fletcher, T., Armstrong, B., Genser, B., Dhataria, K., Mondal, D., Ducatman, A., Leonardi, G. (2011). Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. *Environ Sci Technol* 45(19): 8160-6.
- Nolan, L. A., Nolan, J. M., Shofer, F. S., Rodway, N. V., Emmett, E. A. (2009). The relationship between birth weight, gestational age and perfluorooctanoic acid (PFOA)-contaminated public drinking water. *Reprod Toxicol* 27(3-4): 231-8.
- Olsen, G. W., Gilliland, F. D., Burlew, M. M., Burris, J. M., Mandel, J. S., Mandel, J. H. (1998). An epidemiologic investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluorooctanoic acid. *J Occup Environ Med* 40(7): 614-22.
- Olsen, G. W., Logan, P. W., Hansen, K. J., Simpson, C. A., Burris, J. M., Burlew, M. M., Vorarath, P. P., Venkateswarlu, P., Schumpert, J. C., Mandel, J. H. (2003). An occupational exposure assessment of a perfluorooctanesulfonyl fluoride production site: biomonitoring. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J. (Fairfax, Va)* 64(5): 651-9.
- Olsen, S. F., Hansen, H. S., Sandstrom, B., Jensen, B. (1995a). Erythrocyte levels compared with reported dietary intake of marine n-3 fatty acids in pregnant women. *Br J Nutr* 73(3): 387-95.
- Olsen, S. F., Hansen, H. S., Secher, N. J., Jensen, B., Sandstrom, B. (1995b). Gestation length and birth weight in relation to intake of marine n-3 fatty acids. *Br J Nutr* 73(3): 397-404.
- Pan, W. (2001). Akaike's Information Criterion in Generalized Estimating Equations. *Biometrics* 57(1): 120-125.
- Petermann, F., Petermann, U. (2008). Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV (HAWIK-IV) - Übersetzung und Adaption der WISC-IV® von David Wechsler. . Bern, Huber.
- Petersen, A. W., Crockett, L., Richards, M., Boxer, A. (1988). A Self-Report Measure of Pubertal Status: Reliability, Validity, and Initial Norms. *Journal of Youth and Adolescence* 17(No. 2): 117-133.
- Psytest (2009). Kinderversion zur Aufmerksamkeitsprüfung (KITAP), Psytest.
- Siri, W. E. (1956). The gross composition of the body. *Advances in biological and medical physics* 4: 239-80.
- Skutlarek, D., Exner, M., Farber, H. (2006). Perfluorinated surfactants in surface and drinking waters. *Environ Sci Pollut Res Int* 13(5): 299-307.
- Slaughter, M. H., Lohman, T. G., Boileau, R. A., Horswill, C. A., Stillman, R. J., Van Loan, M. D., Bembien, D. A. (1988). Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 60(5): 709-23.
- Thierfelder, W., Dortschy, R., Hintzpeter, B., Kahl, H., Scheidt-Nave, C. (2007). Biochemische Messparameter im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*(50): 757-770.
- Thomas, L. (2005). Labor und Diagnose. Frankfurt/ Main, TH-Books Verlagsgesellschaft.

- Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen (2014).  
Leistungsverzeichnis des Hormonlabors der Klinik für Kinder- und  
Jugendmedizin Tübingen. Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Tübingen, Pädiatrische Endokrinologie. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kinderklinik/de/laborleistungen/hormonlabor/leistungsverzeichnis-hormonlabor-2014.pdf>. Zuletzt abgerufen am: 16.05.2014.
- van Helden, J., Roelofs, S., Darte, C., Artus, A. (2011). Pediatric thyroid reference intervals tanner stage- or age-stratified on a German population. CLINICAL BIOCHEMISTRY 44(7): 522.
- Watzlawik, M. (2009). Die Erfassung des Pubertätsstatus anhand der Pubertal Development Scale. Diagnostica 55(1): 55-65.
- Wolf, C., Best, H. (2010). Handbuch Der Sozialwissenschaftlichen Datenanalyse, VS Verlag für Sozialwissenschaften GmbH.

## 8 Anhang

### 8.1 Anschreiben



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM | 44780 Bochum | Germany  
Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin



**MEDIZINISCHE FAKULTÄT**

**PROF. DR. MED. MICHAEL WILHELM**  
Abteilung für Hygiene, Sozial- und  
Umweltmedizin

Universitätsstraße 150, 44801 Bochum

**DR. MED. JÜRGEN HÖLZER**  
Fon +49 (0)234 32-29464  
Fax +49 (0)234 32-14199  
pft@hygiene.rub.de  
www.hygiene.rub.de

**27.10.2011**

#### **Einladung zu Untersuchungen zur kindlichen Entwicklung bei Arnsberger Kindern 2011 - 2013**

Liebe Mütter, liebe Kinder,

wir möchten Sie und Ihr Kind einladen, an einer weiteren Untersuchung zur Belastung mit perfluorierten Verbindungen teilzunehmen. Ziel der im Auftrag des Umweltbundesamtes laufenden Studie ist es festzustellen, ob es Zusammenhänge zwischen der kindlichen Entwicklung und der Blutkonzentration von perfluorierten Verbindungen gibt. Detaillierte Informationen zur Studie können Sie und Ihr Kind dem beigefügten Begleitmaterial entnehmen.

Die Untersuchungen bestehen zum einen aus Fragebögen zur Entwicklung Ihres Kindes, die Ihnen jeweils im letzten Quartal 2011, 2012 und 2013 zugesendet werden. Zusätzlich kann Ihr Kind in diesem Jahr oder Anfang 2012 an psychologischen Leistungstests teilnehmen und im Herbst 2012 können Sie und Ihr Kind die Blutkonzentrationen von perfluorierten Verbindungen überprüfen lassen. Die Termine werden in Absprache mit Ihnen vereinbart. Eine Aufwandsentschädigung wird gezahlt.

Wenn Sie an der Untersuchung teilnehmen möchten, bitten wir Sie um eine Rückmeldung unter folgender Telefonnummer:

**02 34 / 32 29 464** (oder per E-Mail an **pft@hygiene.rub.de**)

Der Telefonanschluss ist montags bis freitags mindestens von 8-16 Uhr besetzt; außerhalb dieser Zeiten besteht die Möglichkeit, auf dem Anrufbeantworter Ihre Telefonnummer zu hinterlassen – wir rufen Sie dann zurück.

Wenn Sie generell nicht an dieser oder weiteren Folgestudien teilnehmen möchten, so bitten wir Sie ebenfalls um eine Mitteilung. Selbstverständlich entstehen Ihnen keine Nachteile, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten. Bei der Terminvergabe behalten wir uns eine Begrenzung der Teilnehmerzahl vor.

Wir würden uns freuen, wenn wir Sie für die Teilnahme an dieser Folgestudie gewinnen könnten und stehen für Rückfragen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. M. Wilhelm

Anhang:

## 8.2 Informationsblatt für Eltern



### Information über die Untersuchungen zur kindlichen Entwicklung



#### bei Arnsberger Kindern 2011-2014

Sehr geehrte Eltern, liebe Mütter!

Wir laden Sie ein, gemeinsam mit Ihrem Kind an den Untersuchungen zur kindlichen Entwicklung bei Arnsberger Kindern 2011-2014 teilzunehmen.

**Die Teilnahme ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile entstehen.**

Die Untersuchungen werden durchgeführt, um neue medizinische Erkenntnisse zur Wirkung perfluorierter Verbindungen zu gewinnen. Die Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum hat die Studie geprüft. Bitte lesen Sie den folgenden Text sorgfältig durch und zögern Sie nicht, Fragen zu stellen.

#### **1. Was ist der Zweck der Untersuchungen?**

Nach den bisher vorliegenden internationalen Daten zur Belastung von Menschen mit perfluorierten Verbindungen gibt es keine klaren Hinweise darauf, dass die Konzentrationen perfluorierter Verbindungen, die im Blut von Anwohnern im Raum Arnsberg gemessen wurden, gesundheitlich bedenklich sind. Diese Einschätzung wurde bereits nach Vorliegen der ersten Befunde im Jahre 2006 geäußert und gilt weiterhin.

In den letzten Jahren wurden weltweit eine Vielzahl von Untersuchungen zu dem Zusammenhang zwischen Belastungen mit perfluorierten Verbindungen und möglichen gesundheitlichen Auswirkungen veröffentlicht. Das Augenmerk der Untersuchungen richtet sich unter anderem auf die Frage, ob Belastungen durch perfluorierte Verbindungen die Entwicklung von Kindern beeinflussen können. Die bisherigen Ergebnisse dazu ergeben kein einheitliches Bild und sind widersprüchlich. In den USA wurde vor wenigen Monaten eine Studie über Kinder veröffentlicht, die wesentlich stärker mit perfluorierten Verbindungen belastet sind als die Kinder aus Arnsberg. Dabei ergaben sich Hinweise darauf, dass Kinder mit hoher Belastung später in die Pubertät (= die Entwicklung des

Kindes zum Erwachsenen) kamen, als Kinder mit niedriger Belastung. Ob es sich hierbei tatsächlich um die Wirkung perfluorierter Verbindungen handelt, ist unklar.

Wir möchten dieser Frage nachgehen und bitten um Teilnahme an den Untersuchungen, die vom Umweltbundesamt finanziert werden.

Der Zweck dieser Untersuchungen ist, folgende Fragen zu klären:

- Wie hoch sind die Konzentrationen perfluorierter Verbindungen im Blut bei der Untersuchung im Jahr 2012?
- Gibt es Zusammenhänge zwischen der kindlichen Entwicklung (speziell: Pubertätsentwicklung und neuro-psychologische Entwicklung) und der Konzentration perfluorierter Verbindungen im Blut?

## **2. Was sind perfluorierte Verbindungen?**

Perfluorierte Verbindungen sind künstlich hergestellte Chemikalien, die in der Natur nicht vorkommen. Im Mai 2006 wurde eine hohe Belastung durch vor allem eine Verbindung aus dieser Gruppe in NRW bekannt. Dabei handelte es sich um PFOA (Perfluorooktansäure), die vor allem Oberflächengewässer (Ruhr, Möhne) und Trinkwasser verunreinigt hat. Durch Aufbereitung des Trinkwassers mit Hilfe von Aktivkohle z.B. auch im Wasserwerk Möhnebogen wurde die Belastung des Trinkwassers in Arnsberg seit Mitte 2006 deutlich gesenkt. Die Messwerte für PFOA im Trinkwasser dort liegen seit Jahren unterhalb des Zielwertes von 100 ng/l und meist auch unterhalb der Nachweisgrenze von 10 ng/l. Die Verunreinigung des Trinkwassers 2006 und wahrscheinlich auch 2-3 Jahre davor hat bei der Bevölkerung in Arnsberg zu einer erhöhten Konzentration von PFOA im Blut geführt. Sie kann noch heute nachgewiesen werden und nimmt nur sehr langsam ab, weil der Körper perfluorierte Verbindungen nur sehr langsam wieder loswerden kann.

Sämtliche Berichte zu den Humanbiomonitoringuntersuchungen in Arnsberg seit 2006 sind auf den Seiten des Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (LANUV) veröffentlicht (<http://www.lanuv.nrw.de/gesundheit/epi-studien/pft.htm>). Wenn Sie sich für weitere Informationen zu perfluorierten Verbindungen interessieren, sprechen Sie uns bitte an. Wir helfen gerne weiter.

## **3. Welche Untersuchungen sind vorgesehen?**

Alle Kinder aus Arnsberg, die 2006 in die Schule gekommen sind und damals von erhöhten Belastungen des Trinkwassers mit PFOA betroffen waren, erhalten zusammen mit ihren Eltern diese Einladung. Von den interessierten Mutter-Kind-Paaren werden 50 für die Untersuchungen ausgewählt. Die Teilnahme daran umfasst:

- Die Beantwortung eines kurzen Fragebogens zur Pubertätsentwicklung des Kindes. Ein solcher Fragebogen wird jeweils im Herbst der Jahre 2011, 2012 und 2013 an Ihre

Adresse versendet und soll durch die Mutter des Kindes ausgefüllt werden. Der geschätzte Zeitaufwand für die Bearbeitung liegt bei ca. 10 Minuten. Die Rücksendung an die Studienzentrale erfolgt per Post, das Porto trägt die Studienzentrale.

- 2 psychologische Testungen der Kinder im Herbst 2011 (siehe Punkt 4) im Gesundheitsamt, Eichholzstrasse 9, Arnsberg sowie
- eine Blutabnahme bei Müttern und Kindern im Herbst 2012, die Messung des Körperfettgehaltes durch Hautfaltendickemessung beim Kind sowie die Beantwortung eines Interview-Fragebogens (ca. 30 Minuten) im Gesundheitsamt Arnsberg anlässlich der Blutentnahme.

Die Auswertung und Berichterstellung ist für Ende März 2014 vorgesehen. Die individuellen Ergebnisse der psychologischen Tests und der Blutuntersuchungen werden Ihnen jeweils schriftlich mitgeteilt.

#### **4. Was wird mit den psychologischen Tests gemessen?**

Der KiTAP ist ein Aufmerksamkeitstest von ca. 30 Minuten Dauer. Die Abkürzung steht für "Kinderversion der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung". Getestet werden: Ablenkbarkeit, Flexibilität, geteilte Aufmerksamkeit u.a.. Es handelt sich um einen Standardtest, der üblicherweise zur Prüfung der Aufmerksamkeit eingesetzt wird.

Der HAWIK-IV ist ein Intelligenztest von 1 ½ - 2 Stunden Dauer. Die Abkürzung steht für die 4. Version des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder. Er enthält Aufgaben mit Zahlen, Sprache und Symbolen und macht den Kindern meistens viel Spaß. Getestet werden Sprachverständnis, Arbeitsgedächtnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Es handelt sich um einen allgemein verwendeten Intelligenztest.

Beide Tests finden an verschiedenen Tagen statt, um das Kind nicht zu ermüden. Es ist wichtig für beide Untersuchungen, dass das Kind gut ausgeschlafen zum Test kommt.

#### **5. Was wird mit den Bluttests gemessen?**

In einer Blutprobe aus der Armvene des Kindes werden der Gehalt an perfluorierten Verbindungen und der Status der Schilddrüsen- und Sexualhormone bestimmt. Zusätzlich bieten wir Ihnen eine Laboruntersuchung des kindlichen Blutes an, die folgende Messungen beinhaltet: Blutfettwerte (Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin). In einer Blutprobe aus der Armvene der Mutter wird der Gehalt an perfluorierten Verbindungen bestimmt.

#### **6. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an den Untersuchungen?**

Mit Ihrer Teilnahme unterstützen Sie die Gewinnung neuer medizinischer Erkenntnisse zur Wirkung perfluorierter Verbindungen. Darüber hinaus erhalten Sie schriftlich detaillierte

Informationen zu den Ergebnissen der bei Ihnen bzw. Ihrem Kind durchgeführten Blutanalysen. Die bei Ihrem Kind durchgeführten umfangreichen psychologischen Untersuchungen werden schriftlich beurteilt und bei Auffälligkeiten durch ein individuelles ärztliches Gespräch ergänzt.

Außerdem ist ein mittelbarer Nutzen zu erwarten, indem die wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Zusammenhang von Umwelt und Gesundheit letztlich in politische Entscheidungen zu vorsorglichen Minderungsmaßnahmen führen.

#### **7. Gibt es Risiken, die mit der Untersuchung verbunden sind?**

Mögliche gesundheitliche Beeinträchtigungen gehen nur von der Blutentnahme aus. Dabei kann es unter Umständen zu einem Bluterguss an der Einstichstelle kommen. Sehr unwahrscheinlich sind Infektionen oder Verletzungen von Nerven oder anderen Strukturen nahe der Einstichstelle.

#### **8. Gibt es eine Versicherung?**

Für die direkten Wege zur Untersuchungsstelle und zurück wird eine Wegeunfallversicherung über die Unfallkasse NRW abgeschlossen. Bitte setzen Sie sich im Falle eines Wegeunfalles direkt mit der Versicherung in Verbindung (Unfallkasse NRW, Sankt-Franziskus-Straße 146, 40470 Düsseldorf, Tel.: 0211 9024-0, E-Mail: [info@unfallkasse-nrw.de](mailto:info@unfallkasse-nrw.de)).

#### **9. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser umweltmedizinischen Untersuchungen gesammelten Daten verwendet?**

Im Rahmen dieser Untersuchungen haben nur die an der Durchführung unmittelbar beteiligten Mitarbeiter sowie das Gesundheitsamt Arnsberg Zugang zu den persönlichen Daten (Name, Adresse). Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht. Namen und Anschrift der Teilnehmer/Teilnehmerinnen werden durch einen Datentreuhänder verwaltet, die Probandendaten (Fragebogen, Biomonitoring) werden im auswertenden Institut unter Bezug auf eine Studiennummer gespeichert (Pseudonymisierung). Die Funktion des Datentreuhänders übernehmen Mitarbeiter des Gesundheitsamtes des Hochsauerlandkreises. Diese verwalten die Verknüpfung zwischen Namen und Adresse der Teilnehmer und Studiennummer zum Zwecke einer späteren Befundmitteilung oder Benachrichtigung und für den Fall eines nachträglichen Widerrufs der Einwilligung

#### **10. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?**

Die Untersuchungen sind für Sie kostenlos. Zur Entschädigung Ihres Zeit- und Fahrtaufwandes erhalten Sie für die Teilnahme an der gesamten Untersuchung insgesamt 70 € als Aufwandsentschädigung. Diese Entschädigung ist wie folgt aufgeteilt:

- Für die Teilnahme an den beiden psychologischen Testungen beim Kind 2011 je 10 €

- Für das Ausfüllen der Fragebögen 2011, 2012 und 2013 je 10 €
- Für die Blutentnahme bei Mutter und Kind 2012 je 10 €

### **11. Gibt es die Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen?**

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Teilnehmer betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Ruhr-Universität Bochum  
Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin  
Telefon: 0234 - 32 - 29464  
Fax: 0234 - 32 - 14199  
E-Mail: [pft@hygiene.rub.de](mailto:pft@hygiene.rub.de)

Prof. Dr. med. Michael Wilhelm  
Dr. med. Jürgen Hölzer

### 8.3 Informationsblatt für Kinder



## Information für Kinder über die Untersuchungen zur kindlichen Entwicklung in Arnsberg



### Liebe Kinder!

Wir laden Euch ein, gemeinsam mit Euren Müttern an den Untersuchungen zur Entwicklung von Kindern aus Arnsberg teilzunehmen.

Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig.

Lest Euch bitte den folgenden Text sorgfältig durch und fragt nach, wenn etwas unklar ist.

### Wie laufen die Untersuchungen ab?

Es werden alle Kinder aus Arnsberg eingeladen, die 2006 in die Schule gekommen sind. Aus Bochum und Duisburg haben schon über 200 Kinder Eures Alters an den gleichen Untersuchungen teilgenommen.

Alle Arnsberger Kinder, die mitmachen wollen, werden in den nächsten Wochen zu 2 Terminen in das Arnsberger Gesundheitsamt eingeladen. An jedem dieser Tage nehmt Ihr an einem Test für Kinder teil.

Der erste Test beschäftigt sich mit der Aufmerksamkeit. Er dauert etwa 40 Minuten. Dabei sollt Ihr am Computer zum Beispiel Aufgaben mit kleinen Geistern in einer Burg bearbeiten.

Der zweite Test enthält Aufgaben mit Zahlen, Sprache und Symbolen und macht den meisten Kindern viel Spaß. Er dauert etwa 1,5 bis 2 Stunden.

Wichtig für beide Tests ist, dass Ihr fit zum Termin kommt und nicht müde seid.

Im Herbst nächsten Jahres (2012) erfolgt eine Blutabnahme bei Euch und Euren Müttern, wieder im Gesundheitsamt von Arnsberg. Zudem wird bei diesem Termin an einer Hautfalte der Körperfettgehalt gemessen (das tut nicht weh!).

Damit ist für Euch die Teilnahme an der Untersuchung abgeschlossen. Eure Mütter sollten zusätzlich in jedem der drei Jahre einen kurzen Fragebogen zu Eurer Entwicklung beantworten und werden im Herbst 2012 bei der Blutabnahme außerdem noch befragt.

### Warum werden die Untersuchungen durchgeführt?

Im Trinkwasser einzelner Arnsberger Stadtteile wurden im Jahr 2006 so genannte perfluorierte Verbindungen („PFT“) gefunden. Das sind Substanzen, die inzwischen überall auf der Welt gefunden werden, im Trinkwasser aber höchstens in ganz geringen Mengen vorkommen sollen. PFT stammen aus der Herstellung von Kleidung oder wurden bei technischen Produkten (zum Beispiel in bestimmten Feuerlöschschäumen, bei der Herstellung von Pfannen oder besonderen Papiersorten) in die Umwelt freigesetzt.

Bei einer ersten Untersuchung im Jahre 2006, an der schon viele von Euch teilgenommen haben, stellte sich heraus, dass bei allen untersuchten Personen

diese Substanzen im Blut nachweisbar waren. Menschen, die in Arnsberg lebten und dort Trinkwasser tranken, hatten höhere Konzentrationen im Blut als andere.

Es soll nun untersucht werden, ob Kinder mit bestimmten Konzentrationen dieser Verbindungen sich bei den Untersuchungen von Kindern mit anderen Konzentrationen unterscheiden.

Alle Kinder erhalten - wie auch in den vergangenen Jahren – jeweils ein kleines Geschenk für die Teilnahme an den Untersuchungen.

**Das Einladungsschreiben zur Blutentnahme im Jahr 2012 enthält zusätzlich den folgenden Abschnitt:**

**Was ist mit den Bluttests?**

Eine Blutentnahme haben die meisten von Euch im Rahmen der ersten 3 Studien schon einmal mitgemacht oder kennen es vom Kinderarzt.

Wenn Du einverstanden bist, nimmt eine Ärztin oder ein Arzt Dir im Herbst des nächsten Jahres (2012) Blut ab. Dazu wirst Du mit einer dünnen Nadel einmal kurz gepiekt. Wenn Du möchtest, kannst Du ein Pflaster bekommen, wartest 1 Stunde, und dann spürst Du fast nichts von dem Pieks. Ganz selten mal kannst Du einen kleinen blauen Fleck an der Stelle bekommen, wo der Doktor das Blut abgenommen hat. Es wird nur so viel Blut abgenommen, wie es für die Untersuchungen notwendig ist. Die Abnahme dieser Menge ist ungefährlich für Dich.

## 8.4 Einverständniserklärung-neuropsychologische Tests



### Einverständniserklärung



zur Teilnahme an der Untersuchungen zur kindlichen Entwicklung bei Arnsberger Kindern 2011 - 2014

Name, Vorname des Kindes: \_\_\_\_\_

Name, Vorname der Mutter: \_\_\_\_\_

Straße, Hausnummer: \_\_\_\_\_

Postleitzahl: \_\_\_\_\_ Wohnort: \_\_\_\_\_

Email-Adresse: \_\_\_\_\_ Studiennummer Mutter/Kind: 12321

Ich habe die *Studieninformation* gelesen. Ich bin über die geplanten Untersuchungen informiert worden und hatte Gelegenheit, Rückfragen zu besprechen. Ich hatte ausreichend Zeit, die Entscheidung über die Teilnahme zu überdenken.

Die Untersuchung ist freiwillig. Ich behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung oder die meines Kindes jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir oder meinem Kind daraus Nachteile entstehen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet. Ich nehme an der Arnsberger Studie zur Wirkung perfluorierter Verbindungen teil und bin mit der anonymen Auswertung der Ergebnisse einverstanden.

Ich bin einverstanden, dass eine Blutprobe meines Kindes auf Blutfette, Schilddrüsenwerte und Geschlechtshormone bzw. deren Vorstufen untersucht wird.  ja  nein

Ich bin einverstanden, dass die gesammelte Blutprobe für 10 Jahre aufbewahrt und für weitere wissenschaftliche Untersuchungen vollständig anonymisiert verwendet werden kann.  ja  nein

Ich bin mit der Durchführung der psychologischen Tests (KiTAP und HAWIK-IV) einverstanden.  ja  nein

Ich bin mit der Datenerhebung zur Pubertätsentwicklung einverstanden.  ja  nein

Ich bin mit der Datenerhebung zum Aufmerksamkeitsverhalten einverstanden.  ja  nein

Ich möchte über die Analysenergebnisse informiert werden.  ja  nein

Eine Kopie dieser Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt bei dem Datentreuhänder (Gesundheitsamt des Hochsauerlandkreises, Kreishaus Meschede, Steinstraße 27, 59872 Meschede, Tel.: 0291 / 94-0).

.....  
Datum, Unterschrift der Mutter / der Erziehungsberechtigten des Kindes

.....  
Datum, Unterschrift des Vaters / des Erziehungsberechtigten des Kindes

.....  
Datum, Unterschrift des Kindes

## 8.5 Einverständniserklärung-nur PDS-Befragung



### Einverständniserklärung

zur Teilnahme an der Untersuchungen zur kindlichen Entwicklung bei Arnsberger Kindern 2011 - 2014

Name, Vorname des Kindes: \_\_\_\_\_

Name, Vorname der Mutter: \_\_\_\_\_

Straße, Hausnummer: \_\_\_\_\_

Postleitzahl: \_\_\_\_\_ Wohnort: \_\_\_\_\_

Email-Adresse: \_\_\_\_\_ Studiennummer Mutter/Kind:  
«FrgbgID»

Ich habe die *Studieninformation* gelesen. Ich bin über die geplanten Untersuchungen informiert worden und hatte Gelegenheit, Rückfragen zu besprechen. Ich hatte ausreichend Zeit, die Entscheidung über die Teilnahme zu überdenken.

Die Untersuchung ist freiwillig. Ich behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung oder die meines Kindes jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir oder meinem Kind daraus Nachteile entstehen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet. Ich nehme an der Arnsberger Studie zur Wirkung perfluorierter Verbindungen teil und bin mit der anonymen Auswertung der Ergebnisse einverstanden.

Ich bin mit der Datenerhebung zur Pubertätsentwicklung einverstanden.  ja  nein

Ich möchte über die Ergebnisse informiert werden.  ja  nein

Eine Kopie dieser Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt bei dem Datentreuhänder (Gesundheitsamt des Hochsauerlandkreises, Kreishaus Meschede, Steinstraße 27, 59872 Meschede, Tel.: 0291 / 94-0).

.....  
Datum, Unterschrift der Mutter / der Erziehungsberechtigten des Kindes

.....  
Datum, Unterschrift des Vaters / des Erziehungsberechtigten des Kindes

.....  
Datum, Unterschrift des Kindes

## 8.6 PDS-Fragebogen für Jungen

Bitte diesen Bogen von der Mutter ausfüllen!!

Studiennummer: \_\_\_\_\_

Ausgefüllt am: \_\_\_\_\_

1. Ist Ihr Sohn größer geworden? (Hat das beschleunigte Körperwachstum begonnen?)
  - Hat noch nicht begonnen.
  - Fängt langsam an.
  - Hat auf jeden Fall schon angefangen.
  - Das Körperwachstum ist abgeschlossen.
  - Ich weiß es nicht.
  
2. Haben **Sie** bei **Ihrem Sohn** Veränderungen an der Haut, insbesondere Pickel, festgestellt?
  - Hat noch nicht begonnen.
  - Fängt langsam an.
  - Hat auf jeden Fall schon angefangen.
  - Die Hautveränderungen sind abgeschlossen.
  - Ich weiß es nicht.
  
3. In der Pubertät bekommt man Haare unter den Achseln und im Schambereich. Hat bei **Ihrem Sohn** das Wachsen der Haare an den genannten Stellen schon begonnen?
  - Hat noch nicht begonnen.
  - Fängt langsam an.
  - Hat auf jeden Fall schon angefangen.
  - Die Körperbehaarung meines Sohnes entspricht schon der eines erwachsenen Mannes.
  - Ich weiß es nicht.
  
4. Hat bei **Ihrem Sohn** das Wachstum der Barthaare bereits begonnen?
  - Hat noch nicht begonnen.
  - Ja, ein paar Barthaare wachsen an vereinzelt Stellen.
  - Ja, viele Barthaare wachsen an mehreren Stellen.
  - Meinem Sohn wächst ein richtiger Bart wie bei einem erwachsenen Mann.
  - Ich weiß es nicht.
  
5. In der Pubertät kommen Jungen in den Stimmbruch. Ihre Stimme wird langsam tiefer. In der Übergangsphase ändert sich dabei die Stimmlage manchmal ganz unerwartet. Hat sich die Stimme **Ihres Sohnes** schon verändert?
  - Die Stimme hat sich noch nicht verändert.
  - Die Stimme hat sich etwas verändert.
  - Die Stimme hat sich deutlich verändert.
  - Mein Sohn hat den Stimmbruch schon hinter sich. Seine Stimme entspricht der eines erwachsenen Mannes.
  - Ich weiß es nicht.

6. Wie schätzen Sie die körperliche Entwicklung **Ihres Sohnes** im Vergleich mit Gleichaltrigen (z. B.: Kindern in der Schulklasse) ein?

- Langsamere körperliche Entwicklung
- Gleiche körperliche Entwicklung
- Weitere körperliche Entwicklung
- Ich weiß es nicht.

7. Wie schätzen Sie die emotionale Entwicklung **Ihres Sohnes** im Vergleich mit Gleichaltrigen (z. B.: Kindern in der Schulklasse) ein?

- Langsamere emotionale Entwicklung
- Gleiche emotionale Entwicklung
- Weitere emotionale Entwicklung
- Ich weiß es nicht.

8. Wie oft pro Woche unternimmt **Ihr Sohn** etwas mit seinen Freunden/innen außerhalb der Schulstunden?

\_\_\_\_ Mal pro Woche.

9. Hat **Ihr Sohn** mehr Jungen oder mehr Mädchen in ihrem Freundeskreis?

- mehr Jungen
- mehr Mädchen
- gleich viele Jungen und Mädchen

10. Mit wie viel Jahren wurde **Ihr Sohn** eingeschult?

Mit \_\_\_\_ Jahren.

11. Wurde bei **Ihrem Sohn** jemals eine psychische Störung diagnostiziert (z. B. Aufmerksamkeitsstörung, Lese-Rechtschreib-Störung, Dyskalkulie, Entwicklungsstörung, Depressionen, etc.)?

- Ja
- Nein
- Ich weiß es nicht.

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

## 8.7 PDS-Fragebogen für Mädchen



### Fragebogen zur Einschätzung des Pubertätsstatus bei Mädchen

RUHR  
UNIVERSITÄT  
BOCHUM

RUB

Seite 1 / 2

Bitte diesen Bogen von der Mutter ausfüllen!!

Studiennummer:

Ausgefüllt am: \_\_\_\_\_

1. Ist Ihre Tochter größer geworden? (Hat das beschleunigte Körperwachstum begonnen?)
  - Hat noch nicht begonnen.
  - Fängt langsam an.
  - Hat auf jeden Fall schon angefangen.
  - Das Körperwachstum ist abgeschlossen.
  - Ich weiß es nicht.
  
2. Haben Sie bei **Ihrer Tochter** Veränderungen an der Haut, insbesondere Pickel, festgestellt?
  - Hat noch nicht begonnen.
  - Fängt langsam an.
  - Hat auf jeden Fall schon angefangen.
  - Die Hautveränderungen sind abgeschlossen.
  - Ich weiß es nicht.
  
3. In der Pubertät bekommt man Haare unter den Achseln und im Schambereich. Hat bei **Ihrer Tochter** das Wachsen der Haare an den genannten Stellen schon begonnen?
  - Hat noch nicht begonnen.
  - Fängt langsam an.
  - Hat auf jeden Fall schon angefangen.
  - Die Körperbehaarung meiner Tochter entspricht schon der einer erwachsenen Frau.
  - Ich weiß es nicht.
  
4. In der Pubertät bekommen Frauen langsam einen Busen. Hat bei **Ihrer Tochter** das Wachstum der Brüste schon begonnen?
  - Hat noch nicht begonnen.
  - Fängt langsam an.
  - Hat auf jeden Fall schon angefangen.
  - Die Brüste meiner Tochter sehen schon so aus wie bei einer erwachsenen Frau.
  - Ich weiß es nicht.
  
5. Hat **Ihre Tochter** schon Ihre 'Tage' (Monatsblutung) bekommen?
  - Ja, die erste Monatsblutung meiner Tochter war am \_\_\_\_\_ (Monat/Jahr)
  - Nein

6. Wie schätzen Sie die körperliche Entwicklung **Ihrer Tochter** im Vergleich mit Gleichaltrigen (z. B.: Kindern in der Schulklasse) ein?

- Langsamere körperliche Entwicklung
- Gleiche körperliche Entwicklung
- Weitere körperliche Entwicklung
- Ich weiß es nicht.

7. Wie schätzen Sie die emotionale Entwicklung **Ihrer Tochter** im Vergleich mit Gleichaltrigen (z. B.: Kindern in der Schulklasse) ein?

- Langsamere emotionale Entwicklung
- Gleiche emotionale Entwicklung
- Weitere emotionale Entwicklung
- Ich weiß es nicht.

8. Wie oft pro Woche unternimmt **Ihre Tochter** etwas mit ihren Freunden/innen außerhalb der Schulstunden?

\_\_\_\_ Mal pro Woche.

9. Hat **Ihre Tochter** mehr Jungen oder mehr Mädchen in ihrem Freundeskreis?

- mehr Jungen
- mehr Mädchen
- gleich viele Jungen und Mädchen

10. Mit wie viel Jahren wurde **Ihre Tochter** eingeschult?

Mit \_\_\_\_ Jahren.

11. Wurde bei **Ihrer Tochter** jemals eine psychische Störung diagnostiziert (z. B. Aufmerksamkeitsstörung, Lese-Rechtschreib-Störung, Dyskalkulie, Entwicklungsstörung, Depressionen, etc.)?

- Ja
- Nein
- Ich weiß es nicht.

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

## 8.8 Anschreiben zur Einladung zur zweiten Studienphase



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM | 44780 Bochum | Germany

RUHR  
UNIVERSITÄT  
BOCHUM

RUB

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT**  
**PROF. DR. MED. MICHAEL WILHELM**  
**DR. MED. JÜRGEN HÖLZER**  
**Abteilung für Hygiene, Sozial- und**  
**Umweltmedizin**  
Gebäude MA, Raum 1/32  
Universitätsstraße 150, 44801 Bochum  
Fon 0234 32-27365  
Fax 0234 32-06994

27. August 2012

### 2. Teil der Untersuchungen zur kindlichen Entwicklung bei Arnsberger Kindern 2011 - 2014

Sehr geehrte Eltern, liebe Mütter,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie zusammen mit Ihrem Kind zum zweiten Teil der Untersuchungen zur kindlichen Entwicklung bei Arnsberger Kindern einladen. Vielen Dank dafür, dass Sie im vergangenen Jahr den ersten Teil unterstützt haben, indem Sie einen Fragebogen ausfüllten und Ihr Kind psychologische Leistungstests absolvierte. Wenn Sie Fragen zur Untersuchung haben oder Sie ein weiteres Exemplar der ausführlichen schriftlichen Studieninformationen erhalten möchten, die wir Ihnen im vergangenen Jahr sendeten, so stehen wir Ihnen gerne unter der unten genannten Telefonnummer (oder E-Mail-Adresse) zur Verfügung.

Ziel der Untersuchung, die von 2011 bis 2014 durchgeführt wird, ist es festzustellen, ob es Zusammenhänge zwischen der kindlichen Entwicklung und der Belastung durch perfluorierte Verbindungen gibt. Die Untersuchung umfasst jährliche Fragebögen zur Pubertätsentwicklung (jeweils im Herbst 2011, 2012 und 2013), psychologische Untersuchungen zur Aufmerksamkeitsleistung (KiTAP), Sprach-, und Gedächtnisleistung, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Intelligenz (HAWIK-IV) des Kindes (im Herbst 2011), **eine Blutentnahme und die Messung des Körperfettgehaltes durch Hautfaltendickemessung beim Kind (Herbst 2012) mit einem kurzen Interview im Gesundheitsamt**. Es werden alle Arnsberger Kinder eingeladen, die 2006 in die Schule gekommen sind und damals von erhöhten Belastungen des Trinkwassers mit PFOA betroffen waren.

Der diesjährige Teil der Untersuchungen soll im Oktober 2012 stattfinden. Bitte rufen Sie zur Terminvereinbarung die folgende Telefon-Nummer an:

**0234/ 32 29333** (oder über E-Mail an **pft@hygiene.rub.de**)

Diese Telefonnummer ist montags bis donnerstags mindestens von 8-16 Uhr und freitags von 8-15 Uhr besetzt; außerhalb dieser Zeiten besteht die Möglichkeit, auf dem Anrufbeantworter Ihre Telefonnummer zu hinterlassen – wir rufen Sie dann zurück.

Für die direkten Wege zur Untersuchungsstelle im Gesundheitsamt und zurück sind Sie über die Unfallkasse NRW versichert. Sie erhalten bei Teilnahme an allen genannten Untersuchungen eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 30 €.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. M. Wilhelm

**Untersuchungen zur kindlichen Entwicklung  
bei Arnsberger Kindern  
2011-2014**

**Informationen zur Probennahme**

**Trinkwasser:** Mit dieser Post erhalten Sie ein Röhrchen mit **blauem** Deckel für eine Trinkwasserprobe. Füllen Sie das Röhrchen bitte am Morgen des Termins mit Trinkwasser aus Ihrem Küchenwasserhahn und verschließen Sie es mit dem **blauen** Schraubdeckel. Notieren Sie sich Datum und Uhrzeit der Entnahme entweder direkt auf dem Gefäß oder auf diesem Infoblatt. Bitte bringen Sie das gefüllte Gefäß und gegebenenfalls das ausgefüllte Infoblatt mit in das Gesundheitsamt. Die Trinkwasserprobe sollte gekühlt (im Kühlschrank) gelagert werden; ein Berühren der Gefäß- oder Deckelinnenseite ist zu vermeiden.



**Urin:** Gleichzeitig haben wir Ihnen für die Urinprobe zwei weitere Gefäße beigelegt. Das Probengefäß für Sie und Ihr Kind hat einen **grünen** Deckel (die Unterscheidung ist auf dem Etikett zu erkennen). Bitte füllen Sie das Röhrchen am Tag der Untersuchung mit Morgenurin, d. h. mit dem ersten Urin, den Sie (und Ihr Kind) morgens nach dem Aufstehen abgeben, und verschließen es mit dem entsprechenden Deckel.



Notieren Sie Datum und Uhrzeit der Urinprobe(n) und bringen Sie sie mit zum Termin im Gesundheitsamt. Vermeiden Sie die Berührung der Gefäß- und Deckelinnenseite. Es ist wichtig, dass Sie die Deckel der Gefäße nicht vertauschen.

Für Rückfragen sind wir unter 02 34 / 32 29 33 3 oder, am Tag der Untersuchung, unter 01 76 / 99 04 47 38 zu erreichen.

**Probandennummer:** \_\_\_\_\_

**Trinkwasserprobe:** Genommen am \_\_\_\_\_ um \_\_\_\_\_ Uhr

**Urinprobe Erwachsener:** Genommen am \_\_\_\_\_ um \_\_\_\_\_ Uhr

**Urinprobe Kind:** Genommen am \_\_\_\_\_ um \_\_\_\_\_ Uhr

8.10 Einverständniserklärung –Untersuchungstag

**Einverständniserklärung zur Teilnahme  
an der Arnsberger Studie zur Wirkung perfluorierter Verbindungen  
(Herbst 2012)**

**Name, Vorname des Kindes** \_\_\_\_\_

**Name, Vorname der Mutter** \_\_\_\_\_

**Straße, Hausnummer:** \_\_\_\_\_

**Postleitzahl:** \_\_\_\_\_ **Wohnort:** \_\_\_\_\_

Ich bin über die geplanten Untersuchungen informiert worden und hatte Gelegenheit, Rückfragen zu besprechen. Ich hatte ausreichend Zeit, die Entscheidung über die Teilnahme zu überdenken. Die Untersuchung ist freiwillig. Ich behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung oder die meines Kindes jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir oder meinem Kind daraus Nachteile entstehen.

Ich stimme der Teilnahme meines Kindes an der Untersuchung (Fragebögen, Blutentnahme, Urinprobe, Messung von Körpergröße, -gewicht und Körper-faltendicke) zu und möchte über die Analyseergebnisse informiert werden  ja  nein

Ich bin damit einverstanden, dass eine Blutprobe meines Kindes auf die Konzentrationen perfluorierter Verbindungen (PFT) und der Geschlechtshormone untersucht wird  ja  nein

Ich bin damit einverstanden, dass eine Blutprobe meines Kindes auf Blutfette und Schilddrüsenwerte untersucht wird  ja  nein

Ich stimme der Blutentnahme und der Bestimmung der PFT-Konzentrationen bei mir zu.  ja  nein

Ich stimme der Untersuchung der Trinkwasserprobe zu.  ja  nein

Ich bin damit einverstanden, dass die gesammelten biologischen Proben (Blut, Urin) für 10 Jahre aufbewahrt und für weitere wissenschaftliche Untersuchungen vollständig anonymisiert verwendet werden können.  ja  nein

Das Original verbleibt bei dem Datentreuhänder (Gesundheitsamt des Hochsauerlandkreises(Kreishaus Meschede, Steinstraße 27, 59872 Meschede, Tel.: 0291 / 94-0).

..... Datum  
Unterschrift der Mutter / der Erziehungsberechtigten des Kindes

..... Datum  
Unterschrift des Vaters / des Erziehungsberechtigten des Kindes

..... Datum  
Unterschrift des Kindes

## 8.11 Fragebogen zum Ausfüllen zu Hause 2012

Fragen zur medizinischen Behandlung und Umgebung Ihres Kindes.

Von der Mutter auszufüllen.

Vielen Dank, dass Sie auch dieses Jahr wieder an der Untersuchung zu den Auswirkungen der PFT-Belastung teilnehmen.

Bitte füllen Sie diesen Fragebogen aus und bringen ihn zur Untersuchung in das Gesundheitsamt mit. Versuchen Sie die Fragen so genau wie möglich zu beantworten und entscheiden Sie sich für ein Ankreuzkästchen. k.A. bedeutet keine Angabe.

- 1.1 Wie groß ist Ihr Kind? \_\_\_\_\_ cm  
1.2 Wie schwer ist Ihr Kind? \_\_\_\_\_ Kg

- 2.1 Sind bei Ihrem Kind **Erkrankungen** bekannt, die eine regelmäßige Beobachtung oder Medikamenteneinnahme notwendig machen?

Ja       Nein       k. A.

Wenn ja,

- 2.2 Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems  
z. B. erhöhte Blutfettwerte)      Ja       Nein       k. A.

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt:    Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament:          Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

- 2.3 Magen-Darm-Trakt      Ja       Nein       k. A.

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt:    Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament:          Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

- 2.4 Lebererkrankungen      Ja       Nein       k. A.

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt:    Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament:          Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

- 2.5 Schilddrüse      Ja       Nein       k. A.

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt:    Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament:          Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

- 2.6 Haut      Ja       Nein       k. A.

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt:    Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament:          Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

- 2.7 Nervensystem      Ja       Nein       k. A.

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt:    Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament:          Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

2.8 Allergien Ja  Nein  k. A.

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt: Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament: Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

2.9 Andere Ja  Nein  k. A.

3.1 Wurde Ihr Kind seit Herbst 2011 geröntgt oder wurde ein CT durchgeführt?

Ja  Nein  k. A.

<i>CT</i>	<i>Röntgen</i>	<i>Monat</i>	<i>Jahr</i>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

4.1 Hat Ihr Kind seine Ernährungsgewohnheiten seit der letzten PFT-Studie, an der es teilgenommen hat, umgestellt?

Ja  Nein  k. A.

Wenn ja, inwiefern? \_\_\_\_\_

4.2 Hat Ihr Kind seit der letzten PFT-Studie, an der es teilgenommen hat, Nahrungsergänzungsmittel eingenommen (Vitamine, Antioxidantien, etc.)?

Ja  Nein  k. A.

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

4.3 Hat Ihr Kind seit der letzten PFT-Studie, an der es teilgenommen hat, eine Gewichtsveränderung erfahren?

Ja

Nein

k. A.

Gewichtsreduktion	Gewichtszunahme
Um _____ Kg	Um _____ kg

5.1 Hat Ihr Kind seit der letzten PFT-Studie an der es teilgenommen hat, besondere Behandlungsmethoden in Anspruch genommen? (Homöopathie, Akupunktur, Ausleitungen, etc.)?

Ja  Nein  k. A.

Wenn ja, was? \_\_\_\_\_ und wann? \_\_\_\_\_ Monat/Jahr

was? \_\_\_\_\_ und wann? \_\_\_\_\_ Monat/Jahr

6.1 Wo ist lebt Ihr Kind zur Zeit?

\_\_\_\_\_  
(Wohnort)

\_\_\_\_\_  
(Stadtteil)

6.2 Seit wann wohnt Ihr Kind dort?

\_\_\_\_\_  
(Monat oder Jahreszeit)

\_\_\_\_\_  
(Jahr)

6.3 Wo lebte Ihr Kind vorher?

\_\_\_\_\_  
(Wohnort)

\_\_\_\_\_  
(Stadtteil)

7.1 Wird in der Wohnung in der Ihr Kind lebt geraucht?

Ja  Nein  k. A.

Wenn ja, seit: \_\_\_\_\_ Jahr(en)

Wenn ja, wie viel im Durchschnitt pro Tag?

Zigaretten	Zigarre	vollständig gestopfte Pfeife
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

8.1 Wie stark ist Ihre Besorgnis um die Gesundheit Ihres Kindes aufgrund des Nachweises von PFT im Trinkwasser?

Überhaupt nicht  etwas  mittelmäßig  stark  äußerst stark

**Vielen herzlichen Dank!**

## 8.12 Interview-Fragebogen

### 1. Fragen bezüglich des aktuellen Gesundheitszustandes des Kindes

1.1 Hat Ihr Kind heute (am Tag der Blutentnahme) gesundheitliche Beschwerden?

Erkältung / Schnupfen? Ja  Nein  k. A.

Sonstiges? \_\_\_\_\_

Hatte Ihr Kind in den letzten 8 Tagen:

1.2 Eine Erkältung? Ja  Nein  k. A.

1.3 Fieber (über 38,5 °C)? Ja  Nein  k. A.

1.4 Einen Blasen- / Harnwegsinfekt? Ja  Nein  k. A.

1.5 Sonstige Erkrankungen? Ja  Nein  k. A.

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Hat Ihr Kind in den letzten 8 Tagen folgende Medikamente eingenommen:

1.6 Vitaminpräparate? Ja  Nein  k. A.

1.7 Hormonpräparate? Ja  Nein  k. A.

1.8 Kopfschmerzmedikamente? Ja  Nein  k. A.

1.9 Sonstige Medikamente? Ja  Nein  k. A.

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1.10 Hat Ihr Kind sich in den letzten 8 Tagen stärksten körperlichen Belastungen ausgesetzt (deutlich über das übliche Maß hinaus, z. B. ein Wettkampf oder ein besonders langer Dauerlauf)?

Ja  Nein  k. A.

Wenn ja, wann? Vor \_\_\_\_\_ Tagen.

1.11 Hat Ihr Kind in den letzten 8 Tagen ein Schwimmbad besucht?

Ja  Nein  k. A.

Wenn ja, wann? Vor \_\_\_\_\_ Tagen.

## 2. Fragen zur Trinkwassernutzung und Ernährung

2.1 Liegt die Schule/der Hort in einem anderen Stadtteil oder Ort als der Wohnort des Kindes?

nein

Ja, in: \_\_\_\_\_ (Ort) \_\_\_\_\_ (Stadtteil)

k.A.

2.2 Welche Mengen an Leitungswasser nimmt Ihr Kind im Durchschnitt an einem Tag in den folgenden Formen zu sich?

Bitte geben Sie die Anzahl der Tassen mit ca. 150 ml (0,15 l) und der Gläser mit ca. 200 ml (0,2 l) an.

	Zu Hause	Schule /Hort
Anzahl <b>Tassen</b> Früchte-, Kräutertee, schwarzer Tee	____/____ O weiß nicht	____/____ O weiß nicht
Anzahl <b>Gläser</b> Leitungswasser „pur“	____/____ O weiß nicht	____/____ O weiß nicht
Anzahl <b>Gläser</b> Saft aus Konzentrat oder ähnliche Zubereitungen	____/____ O weiß nicht	____/____ O weiß nicht

k.A.

2.3 Wie viele Teller Suppe nimmt Ihr Kind im Durchschnitt in einer Woche zu sich?

Bitte geben Sie die Anzahl der Teller/Tassen mit ca. 150 ml an.

	Zu Hause	Schule / Hort
Anzahl <b>Tassen</b> oder Teller Suppe	____/____ O weiß nicht	____/____ O weiß nicht

k.A.

Ergänzungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

2.4 Wie häufig hat Ihr Kind im Durchschnitt innerhalb der letzten 12 Monate folgende Lebensmittel verzehrt und woher stammten diese (Angabe in Prozent)?

	Pro Monat			Pro Woche		Tag
	Nie	max. 1x	2-3 x	1-3 x	4-6 x	min. 1x
<b>Obst</b> , davon:	<input type="checkbox"/>					
aus eigenem Garten		_____ %				
vom Bauern/Markt		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				
<b>Wurst</b> , davon:	<input type="checkbox"/>					
aus eigener Schlachtung		_____ %				
vom hiesigen Metzger		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				
<b>Fleisch</b> , davon:	<input type="checkbox"/>					
aus eigener Schlachtung		_____ %				
vom hiesigen Metzger		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				
<b>Fisch</b> , davon:	<input type="checkbox"/>					
aus Gewässern der Umgebung		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				
<b>Krabben, Meeresfrüchte, Algen</b>	<input type="checkbox"/>					
<b>Milch/Käse/Milchprodukte</b>	<input type="checkbox"/>					
von eigenen Kühen		_____ %				
vom hiesigen Bauern		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				
<b>Eier</b> , davon	<input type="checkbox"/>					
von eigenen Hühnern		_____ %				
vom hiesigen Bauern		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				
<b>Gemüse</b> , davon	<input type="checkbox"/>					
aus eigenem Garten		_____ %				
vom Bauern/Markt		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				

Nur bei Verzehr von Gemüse aus eigenem Garten:

**Welche Menge** verzehren Sie selbst **pro Jahr** von folgenden Gemüsesorten:

Kopfsalat, Pflücksalat, Feldsalat, Eisblattsalat, Lollo rosso (u. ähnliche Arten), Endivie, Spinat, Mangold, Stielmus, Grünkohl, Markstammkohl?

\_\_\_\_\_ Eimer/Jahr

Softdrinks in Gaststätten

Hat ihr Kind jemals Wildschweinleber gegessen?  Ja  Nein  k.A.

Ergänzungen: \_\_\_\_\_

### 3. Fragen bezüglich des aktuellen Gesundheitszustandes der Mutter

3.1 Haben Sie heute (am Tag der Blutentnahme) gesundheitliche Beschwerden?

Erkältung / Schnupfen? Ja  Nein  k. A.

Sonstiges? \_\_\_\_\_

Hatten Sie in den letzten 8 Tagen:

3.2 Eine Erkältung? Ja  Nein  k. A.

3.3 Fieber (über 38,5 °C)? Ja  Nein  k. A.

3.4 Einen Blasen- / Harnwegsinfekt? Ja  Nein  k. A.

3.5 Sonstige Erkrankungen? Ja  Nein  k. A.

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Haben Sie in den letzten 8 Tagen folgende Medikamente eingenommen:

3.6 Vitaminpräparate? Ja  Nein  k. A.

3.7 Hormonpräparate? Ja  Nein  k. A.

3.8 Kopfschmerzmedikamente? Ja  Nein  k. A.

3.9 Sonstige Medikamente? Ja  Nein  k. A.

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3.10 Haben Sie sich in den letzten 8 Tagen stärksten körperlichen Belastungen ausgesetzt (deutlich über das übliche Maß hinaus, z. B. ein Wettkampf oder ein besonders langer Dauerlauf)?

Ja  Nein  k. A.

Wenn ja, wann? Vor \_\_\_\_\_ Tagen.

3.11 Haben Sie in den letzten 8 Tagen ein Schwimmbad besucht?

Ja  Nein  k. A.

Wenn ja, wann? Vor \_\_\_\_\_ Tagen.

#### 4. Fragen zur Trinkwassernutzung und Ernährung

4.1 Liegt Ihre Arbeit in einem anderen Stadtteil oder Ort als Ihr Wohnort ?

nein

Ja, in: \_\_\_\_\_ (Ort) \_\_\_\_\_ (Stadtteil)

k.A.

4.2 Welche Mengen an Leitungswasser nehmen Sie im Durchschnitt an einem Tag in den folgenden Formen zu sich?

Bitte geben Sie die Anzahl der Tassen mit ca. 150 ml (0,15 l) und der Gläser mit ca. 200 ml (0,2 l) an.

	Zu Hause	Schule /Hort
Anzahl <b>Tassen</b> Früchte-, Kräutertee, schwarzer Tee, Kaffee	_____/_____ O weiß nicht	_____/_____ O weiß nicht
Anzahl <b>Gläser</b> Leitungswasser „pur“	_____/_____ O weiß nicht	_____/_____ O weiß nicht
Anzahl <b>Gläser</b> Saft aus Konzentrat oder ähnliche Zubereitungen	_____/_____ O weiß nicht	_____/_____ O weiß nicht

k.A.

4.3 Wie viele Teller Suppe nehmen Sie im Durchschnitt in einer Woche zu sich?

Bitte geben Sie die Anzahl der Teller/Tassen mit ca. 150 ml an.

	Zu Hause	Schule / Hort
Anzahl <b>Tassen</b> oder Teller Suppe	_____/_____ O weiß nicht	_____/_____ O weiß nicht

k.A.

Ergänzungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

4.4 Wie häufig haben Sie im Durchschnitt innerhalb der letzten 12 Monate folgende Lebensmittel verzehrt und woher stammten diese (Angabe in Prozent)?

	Pro Monat			Pro Woche		Tag
	Nie	max. 1x	2-3 x	1-3 x	4-6 x	min. 1x
<b>Obst, davon:</b>	<input type="checkbox"/>					
aus eigenem Garten		_____ %				
vom Bauern/Markt		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				
<b>Wurst, davon:</b>	<input type="checkbox"/>					
aus eigener Schlachtung		_____ %				
vom hiesigen Metzger		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				
<b>Fleisch, davon:</b>	<input type="checkbox"/>					
aus eigener Schlachtung		_____ %				
vom hiesigen Metzger		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				
<b>Fisch, davon:</b>	<input type="checkbox"/>					
aus Gewässern der Umgebung		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				
<b>Krabben, Meeresfrüchte, Algen</b>	<input type="checkbox"/>					
<b>Milch/Käse/Milchprodukte</b>	<input type="checkbox"/>					
von eigenen Kühen		_____ %				
vom hiesigen Bauern		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				
<b>Eier, davon</b>	<input type="checkbox"/>					
von eigenen Hühnern		_____ %				
vom hiesigen Bauern		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				
<b>Gemüse, davon</b>	<input type="checkbox"/>					
aus eigenem Garten		_____ %				
vom Bauern/Markt		_____ %				
aus dem Supermarkt		_____ %				

Nur bei Verzehr von Gemüse aus eigenem Garten:

**Welche Menge** verzehren Sie selbst **pro Jahr** von folgenden Gemüsesorten:

Kopfsalat, Pflücksalat, Feldsalat, Eisblattsalat, Lollo rosso (u. ähnliche Arten), Endivie, Spinat, Mangold, Stielmus, Grünkohl, Markstammkohl?

\_\_\_\_\_ Eimer/Jahr

Softdrinks in Gaststätten

Haben Sie jemals Wildscheinleber gegessen?  Ja  Nein  k.A.

Ergänzungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

---

**Gern würden wir Ihnen zwei Fragen zu weiteren Schwangerschaften stellen.**

**5. Fragen zu Schwangerschaften und Geburten nach 2002**

5.1 Haben Sie nach 2002 weitere Kinder geboren?

nein

Wenn ja, dann geben Sie bitte Folgendes an

1. Kind:  weiblich  männlich Gewicht: \_\_\_\_\_ g Größe: \_\_\_\_\_ cm SSW \_\_+\_\_

2. Kind:  weiblich  männlich Gewicht: \_\_\_\_\_ g Größe: \_\_\_\_\_ cm SSW \_\_+\_\_

3. Kind:  weiblich  männlich Gewicht: \_\_\_\_\_ g Größe: \_\_\_\_\_ cm SSW \_\_+\_\_

k.A.

5.2 Gab es in den Schwangerschaften nach 2002 Komplikationen?

nein

Wenn ja, welche der folgenden Komplikationen traten auf?

Fehlgeburt ; Jahr \_\_\_\_\_ SSW \_\_\_\_\_+\_\_

eine weitere Fehlgeburt; Jahr \_\_\_\_\_ SSW \_\_\_\_\_+\_\_

Bluthochdruck

Schwangerschaftsdiabetes

Eklampsie oder Präeklampsie(Krämpfe)

Fieber im Wochenbett

weiteres: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

k.A.

**6. Fragen zu Ihrer Gesundheit**

Da wir die PFT-Konzentrationen in Ihrem Blut wieder erheben wollen, ist es notwendig einige Ihrer gesundheitliche Daten zu kennen. Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

6.1 Wie groß sind Sie? \_\_\_\_\_cm

k.A.

6.2 Welches Gewicht haben Sie? \_\_\_\_\_Kg

k.A.

6.3 Sind bei Ihnen seit der letzten Studie Erkrankungen diagnostiziert worden?

nein

ja und zwar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

k.A.

## 7. Fragen zum Sozialstatus

Im Folgenden möchten wir Ihnen ein paar Fragen stellen, die den sozialen und beruflichen Bereich betreffen. Diese Fragen sind für die wissenschaftliche Auswertung der psychologischen Tests und der Hormonvorstufen empfohlen. Eventuelle Zusammenhänge können so erkannt werden. Auch hier gilt die Freiwilligkeit der Angaben.

7.1 Wie viele Kinder leben in Ihrem Haushalt?

\_\_\_\_\_  k.A.

7.2 Welchen Familienstand haben Sie? Was trifft auf Sie zu? (mehrere Antworten möglich)

Ich bin verheiratet und lebe mit meinem (r) Ehepartner(in) zusammen.

Ich bin verheiratet und lebe mit meinem (r) Ehepartner(in) getrennt.

Ich bin ledig

Ich bin geschieden

Ich bin verwitwet

Ich lebe mit einem Partner(in) zusammen

k.A.

7.3 Wie viele Menschen leben in Ihrem Haushalt?

\_\_\_\_\_  k.A.

7.4 Frage zur beruflichen Stellung.

In welcher beruflichen Stellung sind Sie derzeit hauptsächlich beschäftigt? Wenn Sie nicht mehr berufstätig sind, nennen Sie bitte die berufliche Stellung, die Sie zuletzt innehatten.

Bitte denken Sie daran, dass mit der Rubrik „Mutter“ oder „Vater“ auch diejenige Person gemeint ist, die für Ihr Kind diese Funktion übernimmt. Bitte nennen Sie den Buchstaben und die Ziffer.

### A) ARBEITER

	Mutter	Vater
A1) Ungelernter Arbeiter.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A2) Angelernter Arbeiter (Teilqualifizierung).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A3) Gelernter Arbeiter und Facharbeiter.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A4) Vorarbeiter, Kolonnenführer, Meister, Polier, Brigadier.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### B) SELBSTSTÄNDIGER (einschließlich mithelfende Familienangehörige)

B1) Selbstständiger Landwirt/Genossenschaftsbauer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B2) Selbstständiger Akademiker, freie Berufe.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B3) Sonstiger Selbstständiger mit bis zu 9 Mitarbeitern.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B4) Sonstiger Selbstständiger mit 10 und mehr Mitarbeitern.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B5) Mithelfender Familienangehöriger.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### C) ANGESTELLTER

	Mutter	Vater
C1) Industrie- und Werkmeister im Angestelltenverhältnis.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> C2)
Angestellter mit einfacher Tätigkeit ..... (z.B. Verkäufer, Kontorist, Stenotypist)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C3) Angestellter mit qualifizierter Tätigkeit ..... (z.B. Sachbearbeiter, Buchhalter technischer Zeichner)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C4) Angestellter mit hochqualifizierter Tätigkeit oder Leistungsfunktion..... (z.B. wissenschaftlicher Mitarbeiter, Prokurist, Abteilungsleiter)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C5) Angestellter mit umfassenden Führungsaufgaben..... (z.B. Direktor, Geschäftsführer, Vorstand).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**D) BEAMTER** (einschließlich Richter, Berufssoldat)

- |                                  |                          |                          |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>D1)</b> Einfacher Dienst..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>D2)</b> Mittlere Dienst.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>D3)</b> Gehobener Dienst..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>D4)</b> Höherer Dienst.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**E) SONSTIGE**

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
| <b>E1)</b> z.B. Auszubildender, Schüler, Student, Wehrpflichtiger, Zivildienstleistender,<br>Praktikant..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>E2)</b> Hausfrau/Hausmann.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> k.A.  |                          |                          |

(falls nicht einordbar bitte Beruf nennen und Stellung beschreiben)

Bemerkungen \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

7.5 Können Sie die Kategorie des verfügbaren Nettoeinkommens angeben, zu der Ihr Haushalt gehört. Dies ist das Bruttoeinkommen aller Mitglieder des Haushalts abzüglich der Steuern und regelmäßigen Abzüge (für Krankenkasse, Sozialversicherung, Arbeitslosen-, Rentenversicherung und Unterhaltsleistungen).

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> A) unter 500 €           | <input type="checkbox"/> H) 2.000 - unter 2.250 € |
| <input type="checkbox"/> B) 500- unter 750 €      | <input type="checkbox"/> I) 2.250 - unter 2.500 € |
| <input type="checkbox"/> C) 750 - unter 1.000 €   | <input type="checkbox"/> J) 2.500 - unter 3.000 € |
| <input type="checkbox"/> D) 1.000 - unter 1.250 € | <input type="checkbox"/> K) 3.000 - unter 4.000 € |
| <input type="checkbox"/> E) 1.250 - unter 1.500 € | <input type="checkbox"/> L) 4.000 - unter 5.000 € |
| <input type="checkbox"/> F) 1.500 - unter 1.750 € | <input type="checkbox"/> M) 5.000 € und mehr      |
| <input type="checkbox"/> G) 1.750 . unter 2.000 € |   |
| <input type="checkbox"/> k.A.                     |   |

Ergänzungen: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 8.13 Messblatt zur Erhebung der Hautfaltendicke und der anthropometrischen Daten

Messwerttabelle

Merkmale	auszufüllen vom Untersucher	
Untersucher	1.	2.
Untersuchungsdatum		
Geburtsdatum		
Geschlecht		
Alter		
A. Hautfaltendicke	1. Messung	2. Messung
Biceps (mm)		
Triceps (mm)		
Scapula (mm)		
Iliacal (mm)		
Bewertung Hautfaltenmessung	Abziehbarkeit der Hautfalten <u>Hautfalten</u> <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> schlecht <u>Kind</u> <input type="checkbox"/> ruhig,entspannt <input type="checkbox"/> unruhig, verkrampft	Abziehbarkeit der Hautfalten <u>Hautfalten</u> <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> schlecht <u>Kind</u> <input type="checkbox"/> ruhig,entspannt <input type="checkbox"/> unruhig, verkrampft
B. Größe, Gewicht, Hüfte , Taille	1. Messung	2. Messung
Hüfte (cm)		
Taille (cm)		
Größe (cm)		
Gewicht (kg)		

## 8.14 Anschreiben zur dritten Studienphase



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM | 44780 Bochum | Germany  
Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin

### Studiennummer «ID»



### MEDIZINISCHE FAKULTÄT

**PROF. DR. MED. MICHAEL WILHELM**  
**Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin**  
Gebäude MA NORD 1/32  
Universitätsstraße 150, 44801 Bochum

Fon +49 (0)234 32-27365  
pft@hygiene.rub.de  
www.hygiene.rub.de

04.11.2013

Sehr geehrte Studienteilnehmerin,

vielen Dank für Ihre Teilnahme an der Studie zur kindlichen Entwicklung bei Arnsberger Kindern.

Mit diesem Schreiben möchten wir Sie bitten, Fragen zu Ihrem Kind zu beantworten. Schwerpunkt ist – wie in den Jahren 2011 und 2012 ist der Pubertätsstatus Ihres Kindes.

Bitte füllen Sie dazu den **Pubertätsfragebogen** und die Fragen zum aktuellen **Gesundheitsstand** Ihres Kindes aus und senden ihn mit dem Rückumschlag kostenfrei an uns zurück.

Als **Aufwandsentschädigung** erhalten Sie zehn Euro. Wie im letzten Jahr werden wir diese auf Ihr Konto überweisen.

In diesem Jahr endet die Datenerhebung der Studie. Die Daten werden ausgewertet und voraussichtlich im Frühjahr 2014 in einem Abschlussbericht dargestellt. Falls in dieser Phase die Nacherhebung gezielter Fragen notwendig sein sollte, würden wir Sie gern kontaktieren. Sollten Sie dies ablehnen, geben Sie uns bitte Bescheid.

Wir möchten uns bei Ihnen und Ihrem Kind herzlich für die Teilnahme und den damit verbundenen Aufwand bedanken.

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne unter der im Briefkopf genannten Telefonnummer zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. M. Wilhelm

Leiter der Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum

## 8.15 Fragebogen zum Ausfüllen zu Hause 2013

Von der Mutter auszufüllen.

Versuchen Sie die Fragen so genau wie möglich zu beantworten und entscheiden Sie sich für eine Antwort.

1.1 Wie groß ist Ihr Kind? \_\_\_\_\_ cm

1.2 Wie schwer ist Ihr Kind? \_\_\_\_\_ Kg

2.1 Sind bei Ihrem Kind **Erkrankungen** bekannt, die eine regelmäßige Beobachtung oder Medikamenteneinnahme notwendig machen?

Ja       Nein       weiß nicht

Wenn ja,

2.2 Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems      Ja       Nein       weiß nicht.

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt:      Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament:      Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

2.3 Magen-Darm-Trakt      Ja       Nein       weiß nicht

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt:      Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament:      Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

2.4 Lebererkrankungen      Ja       Nein       weiß nicht

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt:      Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament:      Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

2.5 Schilddrüse      Ja       Nein       weiß nicht

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt:      Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament:      Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

2.6 Haut      Ja       Nein       weiß nicht

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt:      Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament:      Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

2.7 Nervensystem Ja  Nein  weiß nicht

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt: Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament: Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

2.8 Allergien Ja  Nein  weiß nicht

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt: Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament: Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

2.9 Andere Ja  Nein  weiß nicht

Name der Erkrankung: \_\_\_\_\_

seit wann bekannt: Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Medikament: Name: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

3.1 Lebt Ihr Kind seit der Geburt in der jetzigen Wohnung?

Ja

Nein

3.2 Wo lebt Ihr Kind zurzeit?

\_\_\_\_\_

(Stadt)

\_\_\_\_\_

(Stadtteil)

3.3 Wenn unter 3.1 „Nein“ zutrifft, geben Sie bitte die Wohnorte Ihres Kindes chronologisch an:

Von : \_\_\_\_\_ bis: \_\_\_\_\_ in: \_\_\_\_\_ in: \_\_\_\_\_  
(Monat und Jahr) (Monat und Jahr) (Stadt) (Stadtteil)

Von : \_\_\_\_\_ bis: \_\_\_\_\_ in: \_\_\_\_\_ in: \_\_\_\_\_  
(Monat und Jahr) (Monat und Jahr) (Stadt) (Stadtteil)

Von : \_\_\_\_\_ bis: \_\_\_\_\_ in: \_\_\_\_\_ in: \_\_\_\_\_  
(Monat und Jahr) (Monat und Jahr) (Stadt) (Stadtteil)

Von : \_\_\_\_\_ bis: \_\_\_\_\_ in: \_\_\_\_\_ in: \_\_\_\_\_  
(Monat und Jahr) (Monat und Jahr) (Stadt) (Stadtteil)

Von : \_\_\_\_\_ bis: \_\_\_\_\_ in: \_\_\_\_\_ in: \_\_\_\_\_  
(Monat und Jahr) (Monat und Jahr) (Stadt) (Stadtteil)

3.4 Die von 3.1 bis 3.3 angegebenen Angaben treffen auch auf die Mutter des Kindes zu

Ja

Nein

4.1 Wird in der Wohnung, in der Ihr Kind lebt, geraucht?

Ja

Nein

weiß nicht

Wenn ja, seit: \_\_\_\_\_ Jahr(en)

Wenn ja, wie viel im Durchschnitt pro Tag?

Zigaretten	Zigarre	Tabakpfeife
— —	— —	— —

5.1 Wie stark ist Ihre Besorgnis um die Gesundheit Ihres Kindes aufgrund des Nachweises von PFT im Trinkwasser?

Ich Sorge mich

nicht

etwas

mittelmäßig

stark

äußerst stark

**Vielen herzlichen Dank!**

## 8.16 Perfluorierte Verbindungen im Blutplasma

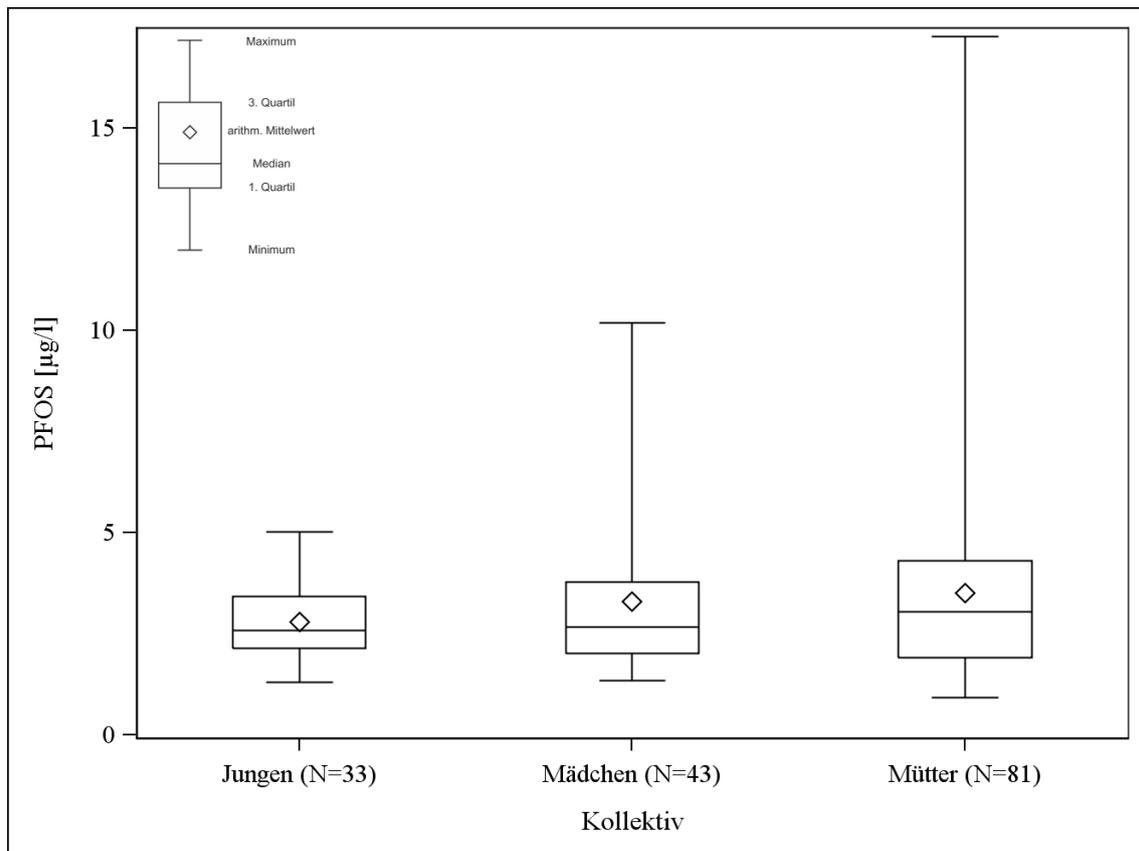


Abbildung 8: PFOS-Konzentrationen der Jungen, Mädchen und Mütter im Jahr 2012.

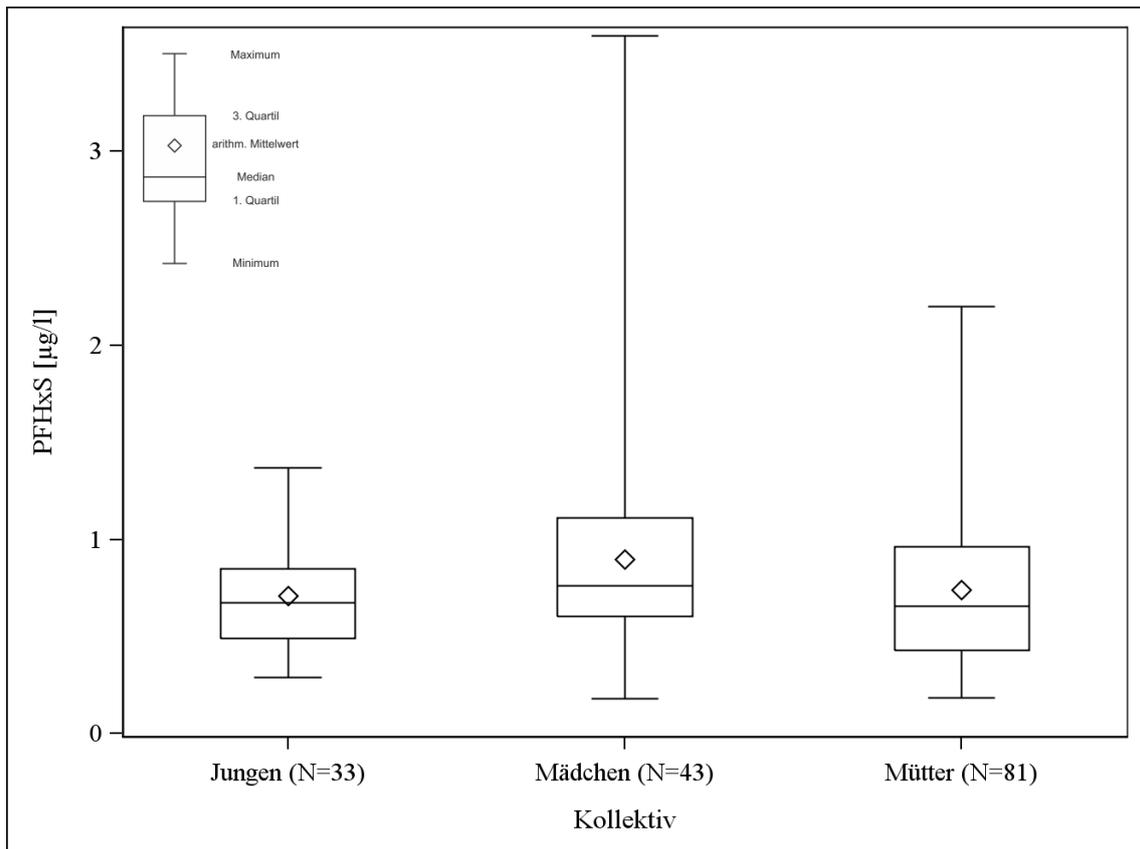


Abbildung 9: PFHxS-Konzentrationen der Jungen, Mädchen und Mütter im Jahr 2012.

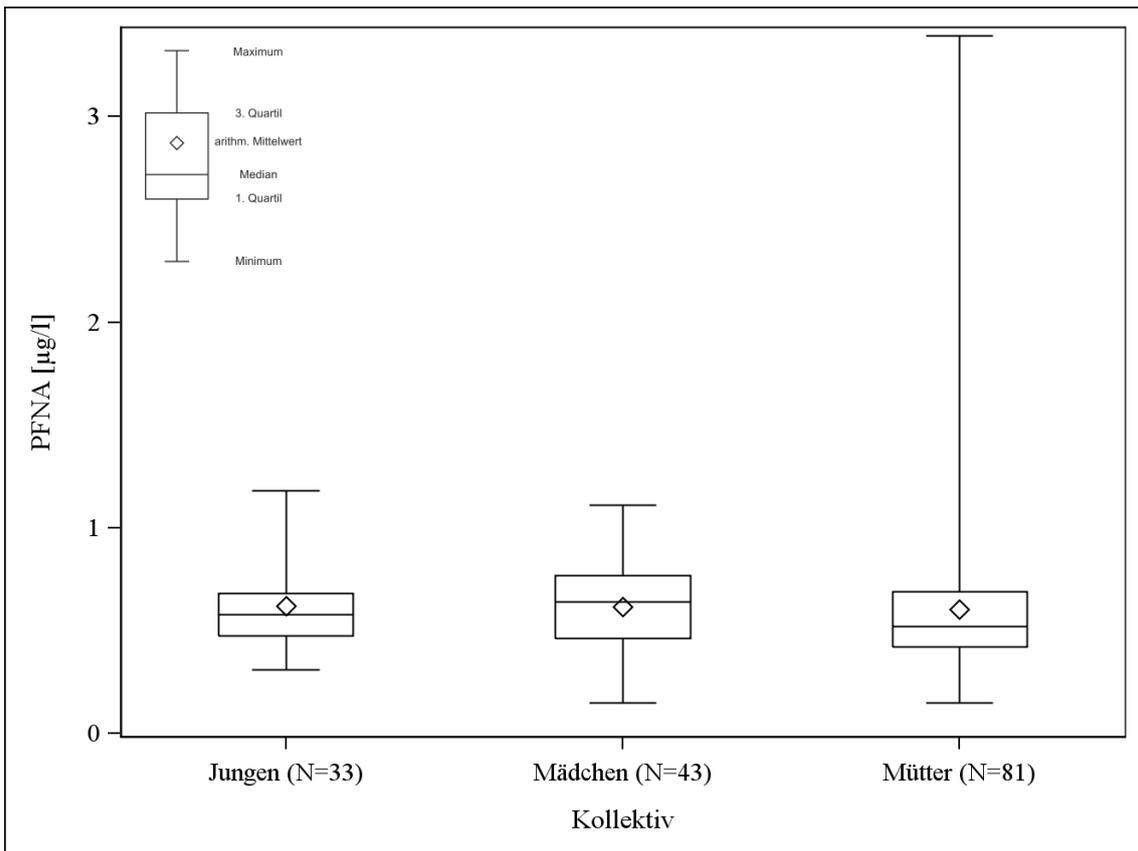


Abbildung 10: PFNA-Konzentrationen der Jungen, Mädchen und Mütter im Jahr 2012

## 8.17 Anthropometrie und Sozialstatus

Tabelle 90: Bivariate Darstellung der Körpergröße, des Gewichtes und des BMI (jeweils 2012 und 2013) im Kollektiv der Mädchen. Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson ( $\rho_{Pear}$ ) und nach Spearman ( $\rho_{Spear}$ ).

$\rho$ p-Wert N	Größe 12	Größe 13	Gewicht 12	Gewicht 13	BMI 12	BMI 13
Größe 12	$\rho_{Spear}$ $\rho_{Pear}$	0,93066 <,0001 46	0,69337 <,0001 46	0,61712 <,0001 46	0,27234 0,0671 46	0,26734 0,0725 46
Größe 13	0,94078 <,0001 46	$\rho_{Spear}$ $\rho_{Pear}$	0,66625 <,0001 46	0,62917 <,0001 50	0,27650 0,0629 46	0,25379 0,0753 50
Gewicht 12	0,69210 <,0001 46	0,66574 <,0001 46	$\rho_{Spear}$ $\rho_{Pear}$	0,87024 <,0001 46	0,85836 <,0001 46	0,75409 <,0001 46
Gewicht 13	0,68460 <,0001 46	0,69292 <,0001 50	0,92902 <,0001 46	$\rho_{Spear}$ $\rho_{Pear}$	0,75233 <,0001 46	0,88979 <,0001 50
BMI 12	0,37775 0,0096 46	0,37114 0,0111 46	0,92569 <,0001 46	0,83449 <,0001 46	$\rho_{Spear}$ $\rho_{Pear}$	0,85462 <,0001 46
BMI 13	0,40056 0,0058 46	0,38211 0,0062 50	0,84889 <,0001 46	0,92689 <,0001 50	0,88551 <,0001 46	$\rho_{Spear}$ $\rho_{Pear}$

Tabelle 91: Bivariate Darstellung der Körpergröße, des Gewichtes und dies BMI (jeweils 2012 und 2013) im Kollektiv der Jungen. Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson ( $\rho_{Pear}$ ) und nach Spearman ( $\rho_{Spear}$ ).

$\rho$ p-Wert N	Größe 12	Größe 13	Gewicht 12	Gewicht 13	BMI 12	BMI 13
Größe 12	$\rho_{Spear}$ $\rho_{Pear}$	0,88799 <,0001 41	0,69300 <,0001 41	0,68467 <,0001 41	0,35794 0,0216 41	0,22980 0,1484 41
Größe 13	0,89529 <,0001 41	$\rho_{Spear}$ $\rho_{Pear}$	0,61417 <,0001 41	0,64850 <,0001 48	0,29151 0,0644 41	0,09594 0,5166 48
Gewicht 12	0,69174 <,0001 41	0,60435 <,0001 41	$\rho_{Spear}$ $\rho_{Pear}$	0,91745 <,0001 41	0,90361 <,0001 41	0,69010 <,0001 41
Gewicht 13	0,64599 <,0001 41	0,61379 <,0001 48	0,92107 <,0001 41	$\rho_{Spear}$ $\rho_{Pear}$	0,80584 <,0001 41	0,78959 <,0001 48
BMI 12	0,28070 0,0755 41	0,23872 0,1328 41	0,88317 <,0001 41	0,82419 <,0001 41	$\rho_{Spear}$ $\rho_{Pear}$	0,81028 <,0001 41

$\rho$	Größe 12	Größe 13	Gewicht 12	Gewicht 13	BMI 12	BMI 13
p-Wert						
N						
BMI 13	0,14864 0,3537 41	0,05007 0,7354 48	0,70667 <,0001 41	0,81463 <,0001 48	0,86202 <,0001 41	$\rho_{Spear}$ $\rho_{Pear}$

### 8.17.1 Körperfettmessung

Weitere Berechnungsmethoden:

Siri [1956], Durnin und Rahaman [1967]:

#### Körperdichte:

Jungen: Körperdichte =  $1,1533 - 0,0643 * \log_{10}(\text{Summe 4 Hautfalten})$ ;

Mädchen: Körperdichte =  $1,1369 - 0,0598 * \log_{10}(\text{Summe 4 Hautfalten})$ ;

#### Körperfettgehalt:

Körperfett [%] =  $(4,95 / \text{Körperdichte} - 4,5) * 100$

Nach Deurenberg et al. [1990]:

#### Körperdichte:

Jungen: Körperdichte =  $1,1133 - 0,0561 * \log_{10}(\text{Summe 4 Hautfalten}) + 1,7 * \text{Alter} / 1000$

Mädchen: Körperdichte =  $1,1187 - 0,0630 * \log_{10}(\text{Summe 4 Hautfalten}) + 1,9 * \text{Alter} / 1000$

#### Körperfettgehalt:

Körperfett [%] =  $((562 - 4,2 * (\text{Alter} - 2)) / \text{Körperdichte}) - (525 - 4,7 * (\text{Alter} - 2))$

Nach Slaughter et al. [1988]:

#### Körperanteil (Jungen):

Präpuberale Jungen und Hautfaltendicke  $\leq 35$  mm:

Körperfettanteil [%] =  $1,21 * (\text{Triceps} + \text{Scapula}) - 0,008 * (\text{Triceps} + \text{Scapula})^2 - 1,7$ ;

Präpuberale Jungen und Hautfaltendicke  $> 35$  mm:

Körperfettanteil [%] =  $0,783 * (\text{Triceps} + \text{Scapula}) + 1,6$ ;

#### Körperanteil (Mädchen):

Präpuberale Mädchen und Hautfaltendicke  $\leq 35$  mm:

$$\text{Körperfettanteil [\%]} = 1,33 * (\text{Triceps} + \text{Scapula}) - 0,013 * (\text{Triceps} + \text{Scapula})^2 - 2,5;$$

Präpuberale Mädchen und Hautfaltendicke > 35 mm:

$$\text{Körperfettanteil [\%]} = 0,546 * (\text{Triceps} + \text{Scapula}) + 9,7;$$

Tabelle 92: Körperfettanteile nach Durnin/Rahaman/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die arithmetischen Mittel der Hautfaltenmessungen des 1.- und des 2.-Untersuchers.

Körperfett [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	24,1	27,7	26,1
Minimum	14,3	19,0	14,3
50. Perzentil	24,5	27,3	26,4
Maximum	33,1	35,9	35,9
geom. Mittelwert (GM)	23,4	27,3	25,5
untere Grenze Konfidenzintervall GM	21,5	26,1	24,3
obere Grenze Konfidenzintervall GM	25,5	28,6	26,8

Tabelle 93: Körperfettanteile nach Durnin/Rahaman/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 1.-Untersuchers.

Körperfett [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	24,1	27,7	26,1
Minimum	14,7	19,4	14,7
50. Perzentil	24,4	27,3	26,2
Maximum	32,7	35,2	35,2
geom. Mittelwert (GM)	23,5	27,4	25,6
untere Grenze Konfidenzintervall GM	21,6	26,3	24,5
obere Grenze Konfidenzintervall GM	25,4	28,6	26,8

Tabelle 94: Körperfettanteile nach Durnin/Rahaman/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 2.-Untersuchers.

Körperfett [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	24,1	27,6	26,0
Minimum	13,6	18,7	13,6
50. Perzentil	24,7	27,5	26,1
Maximum	33,6	36,6	36,6
geom. Mittelwert (GM)	23,4	27,2	25,4
untere Grenze Konfidenzintervall GM	21,4	25,8	24,2
obere Grenze Konfidenzintervall GM	25,5	28,6	26,7

Tabelle 95: Körperfettanteile nach Brook/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die arithmetischen Mittel der Hautfaltenmessungen des 1.- und des 2.-Untersuchers.

Körperfett [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	28,2	26,8	27,4
Minimum	16,0	12,6	12,6
50. Perzentil	28,7	26,2	27,1
Maximum	39,5	40,6	40,6
geom. Mittelwert (GM)	27,3	25,9	26,5
untere Grenze Konfidenzintervall GM	25,0	23,8	25,0
obere Grenze Konfidenzintervall GM	29,9	28,1	28,1

Tabelle 96: Körperfettanteile nach Brook/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 1.-Untersuchers.

Körperfett [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	28,2	26,9	27,5
Minimum	16,5	13,1	13,1
50. Perzentil	28,6	26,2	27,2
Maximum	39,0	39,4	39,4
geom. Mittelwert (GM)	27,3	26,1	26,6
untere Grenze Konfidenzintervall GM	25,1	24,2	25,2
obere Grenze Konfidenzintervall GM	29,8	28,2	28,2

Tabelle 97: Körperfettanteile nach Brook/Siri im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 2.-Untersuchers.

Körperfett [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	28,2	26,7	27,3
Minimum	15,2	12,0	12,0
50. Perzentil	29,0	26,6	27,0
Maximum	40,0	41,8	41,8
geom. Mittelwert (GM)	27,2	25,5	26,3
untere Grenze Konfidenzintervall GM	24,8	23,3	24,6
obere Grenze Konfidenzintervall GM	29,9	28,0	28,0

Tabelle 98: Körperfettanteile nach Deurenberg im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die arithmetischen Mittel der Hautfaltenmessungen des 1.- und des 2.-Untersuchers.

Körperfett [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	22,8	24,2	23,6
Minimum	13,7	14,7	13,7
50. Perzentil	23,2	23,9	23,8
Maximum	31,2	33,3	33,3
geom. Mittelwert (GM)	22,2	23,8	23,0
untere Grenze Konfidenzintervall GM	20,4	22,4	21,9
obere Grenze Konfidenzintervall GM	24,1	25,2	24,2

Tabelle 99: Körperfettanteile nach Deurenberg im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 1.-Untersuchers.

Körperfett [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	22,8	24,3	23,6
Minimum	14,0	15,1	14,0
50. Perzentil	23,1	23,9	23,7
Maximum	30,8	32,7	32,7
geom. Mittelwert (GM)	22,2	23,9	23,1
untere Grenze Konfidenzintervall GM	20,5	22,6	22,1
obere Grenze Konfidenzintervall GM	24,0	25,2	24,2

Tabelle 100: Körperfettanteile nach Deurenberg im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 2.-Untersuchers.

Körperfett [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	22,8	24,1	23,5
Minimum	13,0	14,3	13,0
50. Perzentil	23,4	24,0	23,6
Maximum	31,6	34,1	34,1
geom. Mittelwert (GM)	22,1	23,6	22,9
untere Grenze Konfidenzintervall GM	20,3	22,1	21,8
obere Grenze Konfidenzintervall GM	24,1	25,2	24,1

Tabelle 101: Körperfettanteile nach Slaughter/Lohman im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die arithmetischen Mittel der Hautfaltenmessungen des 1.- und des 2.-Untersuchers.

Körperfett [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	24,9	22,2	23,4
Minimum	11,6	11,0	11,0
50. Perzentil	23,1	21,3	21,7
Maximum	47,4	36,9	47,4
geom. Mittelwert (GM)	23,2	21,4	22,2
untere Grenze Konfidenzintervall GM	20,4	19,7	20,7
obere Grenze Konfidenzintervall GM	26,4	23,3	23,9

Tabelle 102: Körperfettanteile nach Slaughter/Lohman im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 1.-Untersuchers.

Körperfett [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	24,8	22,4	23,4
Minimum	12,3	11,2	11,2
50. Perzentil	22,8	21,8	21,9
Maximum	46,2	35,5	46,2
geom. Mittelwert (GM)	23,2	21,7	22,3
untere Grenze Konfidenzintervall GM	20,5	20,1	20,9
obere Grenze Konfidenzintervall GM	26,3	23,4	23,9

Tabelle 103: Körperfettanteile nach Slaughter/Lohman im Jahr 2012 der Jungen und Mädchen. Genutzt wurden die Hautfaltenmessungen des 2.-Untersuchers.

Körperfett [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	36	45	81
arithm. Mittelwert	25,0	22,0	23,3
Minimum	10,8	10,8	10,8
50. Perzentil	23,7	20,8	21,8
Maximum	48,6	38,4	48,6
geom. Mittelwert (GM)	23,2	21,1	22,0
untere Grenze Konfidenzintervall GM	20,3	19,3	20,4
obere Grenze Konfidenzintervall GM	26,5	23,0	23,7

Tabelle 104: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman der vier Methoden zur Berechnung des Körperfettanteils der Jungen (N=36).

Pearson-Korrelation				
Berechnungsmethode nach	Durnin/ Rahaman/Siri	Brook/Siri	Deurenberg	Slaughter/ Lohman
Durnin/ Rahaman/Siri	1,00000	1,00000 <,0001	0,99996 <,0001	0,95925 <,0001
Brook/Siri	1,00000 <,0001	1,00000	0,99995 <,0001	0,95977 <,0001
Deurenberg	0,99996 <,0001	0,99995 <,0001	1,00000	0,95870 <,0001
Slaughter/ Lohman	0,95925 <,0001	0,95977 <,0001	0,95870 <,0001	1,00000
Spearman-Korrelation				
Berechnungsmethode nach	Durnin/ Rahaman/Siri	Brook/Siri	Deurenberg	Slaughter/ Lohman
Durnin/ Rahaman/Siri	1,00000	1,00000 <,0001	0,99942 <,0001	0,98674 <,0001
Brook/Siri	1,00000 <,0001	1,00000	0,99942 <,0001	0,98674 <,0001
Deurenberg	0,99942 <,0001	0,99942 <,0001	1,00000	0,98900 <,0001
Slaughter/ Lohman	0,98674 <,0001	0,98674 <,0001	0,98900 <,0001	1,00000

Tabelle 105: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman der vier Methoden zur Berechnung des Körperfettanteils der Mädchen (N=45).

Pearson-Korrelation				
Berechnungsmethode nach	Durnin/ Rahaman/Siri	Brook/Siri	Deurenberg	Slaughter/ Lohman
Durnin/ Rahaman/Siri	1,00000	0,99998 <,0001	0,99982 <,0001	0,97998 <,0001
Brook/Siri	0,99998 <,0001	1,00000	0,99982 <,0001	0,98060 <,0001
Deurenberg	0,99982 <,0001	0,99982 <,0001	1,00000	0,97962 <,0001
Slaughter/ Lohman	0,97998 <,0001	0,98060 <,0001	0,97962 <,0001	1,00000
Spearman-Korrelation				
Berechnungsmethode nach	Durnin/ Rahaman/Siri	Brook/Siri	Deurenberg	Slaughter/ Lohman
Durnin/ Rahaman/Siri	1,00000	1,00000 <,0001	0,99924 <,0001	0,97668 <,0001
Brook/Siri	1,00000 <,0001	1,00000	0,99924 <,0001	0,97668 <,0001

Pearson-Korrelation				
Berechnungsmethode nach	Durnin/ Rahaman/Siri	Brook/Siri	Deurenberg	Slaughter/ Lohman
Deurenberg	0,99924 <,0001	0,99924 <,0001	1,00000	0,97648 <,0001
Slaughter/ Lohman	0,97668 <,0001	0,97668 <,0001	0,97648 <,0001	1,00000

Tabelle 106: Detaillierte Aufstellung der beruflichen Stellung des Vaters und der Mutter der untersuchten Kinder.

Berufliche Stellung der Eltern der Kinder	Vater		Mutter	
	Anzahl(N)	in %	Anzahl(N)	in %
A1: Arbeiter; Ungelernter Arbeiter	2	2,20	5	5,26
A2: Arbeiter; Angelernter Arbeiter (Teilqualifizierung)	5	5,49	4	4,21
A3: Arbeiter; Gelernter Arbeiter und Facharbeiter	20	21,98	8	8,42
A4: Arbeiter; Vorarbeiter, Kolonnenführer, Meister, Polier, Brigadier	3	3,30	-	-
B1: Selbstständiger; Landwirt/Genossenschaftsbauer	1	1,10	1	1,05
B2: Selbstständiger Akademiker, freie Berufe	3	3,30	7	7,37
B3: Sonstiger Selbstständiger mit bis zu 9 Mitarbeitern	4	4,40	-	-
B4: Sonstiger Selbstständiger mit 10 und mehr Mitarbeitern	5	5,49	-	-
C1: Industrie- und Werkmeister im Angestelltenverhältnis	2	2,20	2	2,11
C2: Angestellter mit einfacher Tätigkeit (z.B. Verkäufer, Kontorist, Stenotypist)	-	-	13	13,68
C3: Angestellter mit qualifizierter Tätigkeit (z.B. Sachbearbeiter, Buchhalter, technischer Zeichner)	14	15,38	23	24,21
C4: Angestellter mit hochqualifizierter Tätigkeit oder Leistungsfunktion (z.B. wissenschaftlicher Mitarbeiter, Prokurist, Abteilungsleiter)	22	24,18	8	8,42
C5: Angestellter mit umfassenden Führungsaufgaben (z.B. Direktor, Geschäftsführer, Vorstand)	6	6,59	1	1,05
D2: Beamter; Mittlerer Dienst	1	1,10		
D3: Beamter; Gehobener Dienst	2	2,20	1	1,05
D4: Beamter; Höherer Dienst			1	1,05
E2: Sonstiges; Hausfrau/Hausmann	1	1,10	21	22,11
Gesamt	91	100	95	100

Tabelle 107: Detaillierte Aufstellung des monatlichen Nettoeinkommens pro Haushalt in €.

Nettoeinkommen pro Haushalt	Anzahl(N)	in %
keine Angabe angekreuzt	16	16,49
B) 500-unter 750 Euro	1	1,03
C) 750-unter 1.000 Euro	3	3,09
D) 1.000-unter 1.250 Euro	7	7,22
E) 1.250-unter 1.500 Euro	4	4,12
F) 1.500-unter 1.750 Euro	3	3,09
G) 1.750-unter 2.000 Euro	1	1,03
H) 2.000-unter 2.250 Euro	9	9,28
I) 2.250-unter 2.500 Euro	3	3,09
J) 2.500-unter 3.000 Euro	15	15,46
K) 3.000-unter 4.000 Euro	23	23,71
L) 4.000-unter 5.000 Euro	5	5,15
M) 5.000 Euro und mehr	7	7,22
Gesamt	97	100

## 8.17.2 Schwangerschaftskomplikationen

Tabelle 108: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „Gab es in den Schwangerschaften nach 2002 Komplikationen?“

Schwangerschaftskomplikationen	Anzahl(N)	in %
Nein	89	92,71
Ja	7	7,29
Gesamt	96	100

Tabelle 109: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „Welche der folgenden Komplikationen traten auf: Fehlgeburt, eine weitere Fehlgeburt, Bluthochdruck, Schwangerschaftsdiabetes, Eklampsie oder Präeklampsie (Krämpfe), Fieber im Wochenbett, Weiteres?“

Komplikationen	Anzahl(N)	in %
Fehlgeburt	2	25,00
Bluthochdruck	1	12,50
Fieber im Wochenbett	1	12,50
Fehlgeburt und weitere Fehlgeburt	2	25,00
Weiteres	2	25,00
Gesamt	8	100

Tabelle 110: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „In welchem Jahr trat die erste Fehlgeburt auf?“

Jahr der Fehlgeburt	Anzahl(N)	in %
2003	1	25,00
2006	1	25,00
2008	1	25,00
2010	1	25,00
Gesamt	4	100

Tabelle 111: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „In welcher Schwangerschaftswoche trat die erste Fehlgeburt auf?“

Schwangerschaftswoche	Anzahl(N)	in %
7	1	25,00
10	1	25,00
21	1	25,00
22+6	1	25,00
Gesamt	4	100

Tabelle 112: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „In welchem Jahr trat die weitere Fehlgeburt auf?“

Jahr der weiteren Fehlgeburt	Anzahl(N)	in %
2004	1	25,00
2006	1	25,00
Gesamt	2	100

Tabelle 113: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „In welcher Schwangerschaftswoche trat die weitere Fehlgeburt auf?“

Schwangerschaftswoche	Anzahl(N)	in %
8	1	50,00
15	1	50,00
Gesamt	2	100

Tabelle 114: Antworten und Häufigkeiten zur Interviewfrage „Weitere Komplikationen, die auftraten.“

Weitere Komplikationen	Anzahl(N)	in %
Blutungen, 2 Wochen Krankenhaus	1	20,00
Brustentzündung (3 Wochen nach Geburt)	1	20,00
Kind hatte Schlaganfall	1	20,00
Nierenbeckenentzündung	1	20,00
großer Blutverlust	1	20,00
Gesamt	5	100

## 8.18 Klinisch-chemische Messgrößen

Tabelle 115: C-reaktives Protein: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

C-reaktives Protein [mg/dl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N<BG (0,1 mg/dl)	21	34	55
N<UGR (0 mg/dl)	0	0	0
N>OGR (0,5 mg/dl)	2	1	3
arithm. Mittelwert	0,2	0,1	0,1
Standardabweichung	0,2	0,3	0,2
Minimum	<BG	<BG	<BG
10. Perzentil	<BG	<BG	<BG
25. Perzentil	<BG	<BG	<BG
50. Perzentil	<BG	<BG	<BG
75. Perzentil	0,2	<BG	0,1
90. Perzentil	0,4	0,1	0,3
95. Perzentil	0,7	0,2	0,5
Maximum	0,7	1,8	1,8
geom. Mittelwert (GM)	0,1	<BG	<BG
untere Grenze Konfidenzintervall GM	<BG	<BG	<BG
obere Grenze Konfidenzintervall GM	0,1	<BG	0,1

Tabelle 116: Gesamtprotein: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Gesamtprotein [g/dl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N<UGR (5,7 g/dl)	0	0	0
N>OGR (8 g/dl)	0	0	0
arithm. Mittelwert	7,2	7,1	7,2
Standardabweichung	0,4	0,4	0,4
Minimum	6,3	5,8	5,8
10. Perzentil	6,7	6,6	6,7
25. Perzentil	7,0	6,9	7,0
50. Perzentil	7,2	7,2	7,2
75. Perzentil	7,4	7,4	7,4
90. Perzentil	7,6	7,6	7,6
95. Perzentil	7,9	7,6	7,9
Maximum	7,9	8,0	8,0
geom. Mittelwert (GM)	7,2	7,1	7,1
untere Grenze Konfidenzintervall GM	7,1	7,0	7,0
obere Grenze Konfidenzintervall GM	7,3	7,2	7,2

Tabelle 117: Triglyceride: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Triglyceride [mg/dl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N<UGR (50 mg/dl)	4	4	8
N>OGR (200 mg/dl)	7	2	9
arithm. Mittelwert	142,0	99,7	118,6
Standardabweichung	86,8	50,3	71,7
Minimum	37,0	27,0	27,0
10. Perzentil	49,0	50,0	49,0
25. Perzentil	76,0	63,0	69,0
50. Perzentil	133,0	94,0	105,0
75. Perzentil	184,0	123,0	143,0
90. Perzentil	231,0	155,0	225,0
95. Perzentil	363,0	183,0	258,0
Maximum	388,0	260,0	388,0
geom. Mittelwert (GM)	118,2	88,6	100,7
untere Grenze Konfidenzintervall GM	94,4	75,7	88,1
obere Grenze Konfidenzintervall GM	148,0	103,7	115,2

Tabelle 118: GOT: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Alanin- Aminotransferase) [U/l]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N<UGR (19 U/l)	10	19	29
N>OGR (48 U/l)	0	0	0
arithm. Mittelwert	21,6	19,5	20,4
Standardabweichung	5,9	4,5	5,2
Minimum	12,0	10,0	10,0
10. Perzentil	16,0	13,0	15,0
25. Perzentil	18,0	17,0	17,0
50. Perzentil	20,0	19,0	20,0
75. Perzentil	24,0	22,0	23,0
90. Perzentil	31,0	26,0	28,0
95. Perzentil	34,0	28,0	31,0
Maximum	36,0	29,0	36,0
geom. Mittelwert (GM)	20,9	19,0	19,8
untere Grenze Konfidenzintervall GM	19,0	17,6	18,7
obere Grenze Konfidenzintervall GM	22,9	20,5	21,0

Tabelle 119: GPT: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Aspartat- Aminotransferase) [U/l]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N<UGR (7 U/l)	0	0	0
N>OGR (44 U/l)	2	1	3
arithm. Mittelwert	21,0	17,4	19,0
Standardabweichung	12,3	6,5	9,6
Minimum	10,0	9,0	9,0
10. Perzentil	13,0	11,0	12,0
25. Perzentil	15,0	14,0	14,0
50. Perzentil	18,0	16,0	17,0
75. Perzentil	21,0	18,0	20,0
90. Perzentil	26,0	24,0	26,0
95. Perzentil	53,0	25,0	32,0
Maximum	75,0	45,0	75,0
geom. Mittelwert (GM)	19,1	16,5	17,6
untere Grenze Konfidenzintervall GM	16,6	14,9	16,2
obere Grenze Konfidenzintervall GM	22,0	18,2	19,1

Tabelle 120: GGT: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Gamma-Glutamyl-Transferase [U/l]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N<UGR (Mädchen <12:10U/l anderen: 12 U/l)	2	7	9
N>OGR (Mädchen <12: 20 U/l, Mädchen mind.12: 23 U/l, Jungen <12: 39 U/l, Jungen mind.12 25 U/l)	3	1	4
arithm. Mittelwert	16,9	14,1	15,4
Standardabweichung	5,2	3,7	4,6
Minimum	11,0	9,0	9,0
10. Perzentil	12,0	10,0	11,0
25. Perzentil	14,0	11,0	12,0
50. Perzentil	16,0	13,0	14,0
75. Perzentil	19,0	16,0	17,0
90. Perzentil	24,0	19,0	21,0
95. Perzentil	30,0	21,0	24,0
Maximum	32,0	24,0	32,0
geom. Mittelwert (GM)	16,3	13,7	14,8
untere Grenze Konfidenzintervall GM	14,8	12,6	13,9
obere Grenze Konfidenzintervall GM	17,9	14,8	15,7

Tabelle 121: Gesamt-Bilirubin: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Bilirubin, gesamt [mg/dl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	33	41	74
N<UGR (0,2 mg/dl)	0	0	0
N>OGR (1,0 mg/dl)	0	4	4
arithm. Mittelwert	0,6	0,7	0,6
Standardabweichung	0,2	0,4	0,3
Minimum	0,3	0,3	0,3
10. Perzentil	0,3	0,3	0,3
25. Perzentil	0,4	0,4	0,4
50. Perzentil	0,5	0,6	0,6
75. Perzentil	0,7	0,8	0,8
90. Perzentil	0,9	1,0	1,0
95. Perzentil	1,0	1,2	1,1
Maximum	1,0	2,6	2,6
geom. Mittelwert (GM)	0,5	0,6	0,6
untere Grenze Konfidenzintervall GM	0,5	0,5	0,5
obere Grenze Konfidenzintervall GM	0,6	0,7	0,6

Tabelle 122: Hämoglobin: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Hämoglobin [g/dl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	32	41	73
N<UGR (11,8 g/dl)	1	0	1
N>OGR (15 g/dl)	3	4	7
arithm. Mittelwert	13,8	13,8	13,8
Standardabweichung	1,0	0,8	0,9
Minimum	11,4	12,0	11,4
10. Perzentil	12,5	12,8	12,7
25. Perzentil	13,2	13,1	13,1
50. Perzentil	13,9	13,7	13,8
75. Perzentil	14,5	14,2	14,3
90. Perzentil	14,9	14,7	14,9
95. Perzentil	15,5	15,1	15,5
Maximum	16,0	15,6	16,0
geom. Mittelwert (GM)	13,8	13,7	13,8
untere Grenze Konfidenzintervall GM	13,4	13,5	13,5
obere Grenze Konfidenzintervall GM	14,2	14,0	14,0

Tabelle 123: Hämatokrit: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Hämatokrit [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	32	41	73
N<UGR (34/nl)	0	0	0
N>OGR (44/nl)	0	1	1
arithm. Mittelwert	40,3	40,4	40,3
Standardabweichung	2,4	2,2	2,2
Minimum	35,0	35,0	35,0
10. Perzentil	36,0	38,0	38,0
25. Perzentil	38,5	39,0	39,0
50. Perzentil	41,0	40,0	41,0
75. Perzentil	42,0	41,0	42,0
90. Perzentil	43,0	43,0	43,0
95. Perzentil	44,0	44,0	44,0
Maximum	44,0	47,0	47,0
geom. Mittelwert (GM)	40,2	40,3	40,3
untere Grenze Konfidenzintervall GM	39,3	39,6	39,7
obere Grenze Konfidenzintervall GM	41,1	41,0	40,8

Tabelle 124: MCV: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

mittleres Volumen der roten Blutkörperchen [fl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	32	41	73
N<UGR (77 fl)	1	0	1
N>OGR (89 fl)	5	7	12
arithm. Mittelwert	84,9	87,2	86,2
Standardabweichung	6,2	3,1	4,8
Minimum	61,0	80,0	61,0
10. Perzentil	81,0	84,0	82,0
25. Perzentil	82,5	85,0	84,0
50. Perzentil	85,0	87,0	86,0
75. Perzentil	88,0	89,0	89,0
90. Perzentil	92,0	92,0	92,0
95. Perzentil	94,0	92,0	94,0
Maximum	96,0	95,0	96,0
geom. Mittelwert (GM)	84,7	87,2	86,1
untere Grenze Konfidenzintervall GM	82,3	86,2	84,9
obere Grenze Konfidenzintervall GM	87,1	88,2	87,3

Tabelle 125: Erythrozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Erythrozyten [1/pl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	32	41	73
N<UGR (4,1/pl)	0	2	2
N>OGR (5,2/pl)	2	1	3
arithm. Mittelwert	4,8	4,6	4,7
Standardabweichung	0,4	0,3	0,3
Minimum	4,2	4,0	4,0
10. Perzentil	4,3	4,2	4,3
25. Perzentil	4,5	4,5	4,5
50. Perzentil	4,8	4,6	4,7
75. Perzentil	5,0	4,8	4,9
90. Perzentil	5,1	5,0	5,0
95. Perzentil	5,3	5,0	5,2
Maximum	5,9	5,4	5,9
geom. Mittelwert (GM)	4,8	4,6	4,7
untere Grenze Konfidenzintervall GM	4,6	4,5	4,6
obere Grenze Konfidenzintervall GM	4,9	4,7	4,8

Tabelle 126: Leukozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Leukozyten [1/nl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	32	41	73
N<UGR (4,5/nl)	1	0	1
N>OGR Kinder <12: 10,5/nl, Kinder mind.12: 11/nl)	0	0	0
arithm. Mittelwert	6,6	6,9	6,8
Standardabweichung	1,3	1,3	1,3
Minimum	3,7	4,6	3,7
10. Perzentil	5,1	5,1	5,1
25. Perzentil	6,0	6,2	6,0
50. Perzentil	6,6	6,9	6,8
75. Perzentil	7,4	7,8	7,6
90. Perzentil	8,1	8,9	8,3
95. Perzentil	8,3	9,1	9,1
Maximum	9,9	9,1	9,9
geom. Mittelwert (GM)	6,5	6,8	6,7
untere Grenze Konfidenzintervall GM	6,1	6,4	6,4
obere Grenze Konfidenzintervall GM	7,0	7,2	7,0

Tabelle 127: Thrombozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Thrombozyten [1/nl]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	32	41	73
N<UGR (150/nl)	0	0	0
N>OGR (400/nl)	0	1	1
arithm. Mittelwert	263,3	264,3	263,9
Standardabweichung	31,0	50,8	43,0
Minimum	192,0	174,0	174,0
10. Perzentil	219,0	207,0	210,0
25. Perzentil	239,0	230,0	236,0
50. Perzentil	273,5	267,0	273,0
75. Perzentil	283,0	288,0	285,0
90. Perzentil	292,0	322,0	306,0
95. Perzentil	314,0	335,0	323,0
Maximum	316,0	440,0	440,0
geom. Mittelwert (GM)	261,4	259,9	260,5
untere Grenze Konfidenzintervall GM	250,0	245,1	251,0
obere Grenze Konfidenzintervall GM	273,3	275,6	270,5

Tabelle 128: Segmentkernige Granulozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Segmentkernige neutrophile Granulozyten [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	32	41	73
N<UGR (40 %)	3	4	7
N>OGR (75 %)	0	0	0
arithm. Mittelwert	50,7	50,8	50,8
Standardabweichung	8,4	8,1	8,2
Minimum	35,0	34,0	34,0
10. Perzentil	40,0	41,0	40,0
25. Perzentil	44,0	45,0	45,0
50. Perzentil	52,5	50,0	52,0
75. Perzentil	57,5	57,0	57,0
90. Perzentil	60,0	60,0	60,0
95. Perzentil	63,0	62,0	63,0
Maximum	65,0	67,0	67,0
geom. Mittelwert (GM)	49,9	50,2	50,1
untere Grenze Konfidenzintervall GM	46,9	47,7	48,2
obere Grenze Konfidenzintervall GM	53,2	52,8	52,1

Tabelle 129: Eosinophile Granulozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Eosinophile Granulozyten [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	32	41	73
N<UGR (0 %)	0	0	0
N>OGR (5 %)	8	10	18
arithm. Mittelwert	4,3	4,0	4,1
Standardabweichung	3,5	3,8	3,6
Minimum	0,0	1,0	0,0
10. Perzentil	1,0	1,0	1,0
25. Perzentil	2,0	2,0	2,0
50. Perzentil	3,0	2,0	3,0
75. Perzentil	6,0	5,0	5,0
90. Perzentil	9,0	9,0	9,0
95. Perzentil	12,0	11,0	12,0
Maximum	14,0	17,0	17,0
geom. Mittelwert (GM)	3,3	2,9	3,1
untere Grenze Konfidenzintervall GM	2,5	2,2	2,5
obere Grenze Konfidenzintervall GM	4,4	3,7	3,7

Tabelle 130: Basophile Granulozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Basophile Granulozyten [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	32	41	73
N<UGR (0 %)	0	0	0
N>OGR (1 %)	0	2	2
arithm. Mittelwert	0,7	0,6	0,7
Standardabweichung	0,5	0,6	0,5
Minimum	<BG	<BG	<BG
10. Perzentil	<BG	<BG	<BG
25. Perzentil	<BG	<BG	<BG
50. Perzentil	1,0	1,0	1,0
75. Perzentil	1,0	1,0	1,0
90. Perzentil	1,0	1,0	1,0
95. Perzentil	1,0	1,0	1,0
Maximum	1,0	2,0	2,0
geom. Mittelwert (GM)	1,0	1,1	1,0
untere Grenze Konfidenzintervall GM	.	1,0	1,0
obere Grenze Konfidenzintervall GM	.	1,2	1,1

Tabelle 131: Lymphozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Lymphozyten [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	32	41	73
N<UGR (13 %)	0	0	0
N>OGR (Kinder <12: 45 %, Kinder mind.12: 50 %)	1	3	4
arithm. Mittelwert	36,2	36,4	36,3
Standardabweichung	6,4	6,8	6,6
Minimum	25,0	24,0	24,0
10. Perzentil	28,0	28,0	28,0
25. Perzentil	31,0	32,0	31,0
50. Perzentil	36,5	36,0	36,0
75. Perzentil	42,0	39,0	41,0
90. Perzentil	44,0	44,0	44,0
95. Perzentil	45,0	48,0	48,0
Maximum	48,0	56,0	56,0
geom. Mittelwert (GM)	35,6	35,8	35,7
untere Grenze Konfidenzintervall GM	33,4	33,8	34,2
obere Grenze Konfidenzintervall GM	38,0	37,9	37,2

Tabelle 132: Monozyten: Statistische Lage- und Verteilungsmaße bei Mädchen und Jungen.

Monozyten [%]	Jungen	Mädchen	Gesamt
Anzahl (N)	32	41	73
N<UGR (4/nl)	0	0	0
N>OGR (Kinder <12: 8/nl, Kinder mind.12: 10/nl)	7	5	12
arithm. Mittelwert	8,4	8,1	8,2
Standardabweichung	1,8	1,6	1,7
Minimum	5,0	5,0	5,0
10. Perzentil	7,0	6,0	6,0
25. Perzentil	7,0	7,0	7,0
50. Perzentil	8,0	8,0	8,0
75. Perzentil	10,0	9,0	10,0
90. Perzentil	11,0	10,0	10,0
95. Perzentil	12,0	10,0	12,0
Maximum	12,0	12,0	12,0
geom. Mittelwert (GM)	8,2	7,9	8,0
untere Grenze Konfidenzintervall GM	7,5	7,4	7,6
obere Grenze Konfidenzintervall GM	8,9	8,4	8,4