

KINDER IM SMOG

Luftverschmutzung wirkt sich schon im Mutterleib schädlich aus, wie eine Studie in China aufzeigt. Auch wenn die Unterschiede klein sind: Betroffene Kinder entwickeln sich schlechter.

In Kürze

- Die Molekularepidemiologie sucht nach molekularen Markern, die Hintergründe von Krankheiten aufzeigen. Forscher stellen etwa die **Auswirkungen von Smog** auf die kindliche Entwicklung dar.
- Manche Biologen bewerten den Ansatz skeptisch, denn bisher wurden relativ wenige gute molekulare Marker für ein **erhöhtes Erkrankungsrisiko** gefunden.
- Nun liefern amerikanische und chinesische Forscher ein frappantes Beispiel zum **vorgeburtlichen Einfluss** von Luftverschmutzung: Sie untersuchen Kinder einer chinesischen Stadt, die vor ein paar Jahren deutlich sauberer wurde.
- Bei den vorher geborenen Kindern stellten die Epidemiologen leichte **Entwicklungsdefizite** fest, die mit smogbedingten genetischen Befunden einhergehen. Die später geborenen Kinder waren von Geburt an im Vorteil.

Von Dan Fagin

Ein paar Schrottberge und ein rostiger alter Kohlschuppen – viel mehr ist von dem Kraftwerk nicht übrig geblieben, das vor ein paar Jahren noch wie ein riesiger Rauch speiender Drache die Luft verpestete. Die Anlage stand inmitten von Tongliang, einer grauen 100 000-Einwohner-Stadt im südlichen Zentralchina. Als wir auf den Schuppen zugehen, verbellt uns wütend ein Schäferhund an einer Eisenkette. In der offenen Tür taucht ein kleines Gesicht mit dunklen Augen auf: ein Mädchen, höchstens sieben Jahre alt, in einem dreckigen Hemd. Es hält eine Katze im Arm, die fort springt und sich vor uns unter einer Betonplatte versteckt. Das Kind wohnt hier offenbar. Hinten in dem dunklen Raum bemerken wir einen Mann, der uns beobachtet.

Der kommunalen Abordnung, die uns durch das ehemalige Fabrikgelände führt, ist die Situation sichtlich peinlich. Schnell versucht man uns weiterzulotsen zu einem nahen Büro, wo uns die Leute das Modell einer Wohnanlage zeigen möchten, die auf dem Grundstück geplant ist. Sie soll 900 nach dortigen Standards hochwertige Wohnungen bereitstellen. Doch Frederica Perera lässt sich nicht ablenken. Sie geht auf das Kind zu, lächelt und begrüßt es mit einem freundlichen »Ni hao«. Das Mädchen lächelt zurück, verzieht sich dann aber zu seinem Vater.

Der Kinder wegen ist die amerikanische Epidemiologin und Gesundheitswissenschaftlerin Perera hier. Sie erforscht, inwiefern manche Krankheiten auf Luftverschmutzung zurückgehen. Besonders geht es ihr um langfristige Effekte vorgeburtlicher Einflüsse von Luftschadstoffen. Die Forscherin leitet das

Center for Children's Environmental Health der Columbia University in New York. Frederica Perera zählt zu den Begründern der molekularen Epidemiologie. Diese Forschungsrichtung sucht nach molekularen Anzeichen im Körper für Zusammenhänge von genetischen oder auch Umweltfaktoren mit Krankheiten, um Risiken auszumachen sowie vorbeugende Maßnahmen ergreifen zu können.

Diejenigen dieser Wissenschaftler, die sich wie Perera mit Umweltschadstoffen befassen, führen ihre Studien zunehmend auch in Schwellen- und Entwicklungsländern durch. Dort werden schädliche Substanzen vielerorts so umfangreich freigesetzt, dass die Forscher für aussagekräftige Ergebnisse nicht unbedingt riesige Teilnehmerzahlen benötigen – denn natürlich sind solche Zusammenhänge sehr komplex, die körperlichen Reaktionen vielschichtig und zudem individuell verschieden. Die so gewonnenen medizinischen Einsichten dürften dennoch auch für Regionen wie die USA, Europa oder Japan von Belang sein, wo solche Studien wegen der meist weniger krassen Umweltbelastungen viel umfangreicher ausfallen müssten.

Genauer gesagt suchen diese Gesundheitsforscher nach biologischen Indikatoren, also irgendwelchen molekularen Indizien – Markern – im Körper, die in einem statistischen Zusammenhang sowohl mit der Schadstoffexposition als auch mit einer Erkrankung beziehungsweise deren Vor- oder Frühstadien auftreten. Dabei kann es sich etwa um Chemikalien handeln, die sich an die Erbsubstanz DNA angelagert haben, oder auch um veränderte Genstrukturen oder ungewöhnliche Genaktivitäten, die mit Umweltbelastungen korrelieren. Solche Biomarker lassen sich heutzutage mit den modernen molekularen Me-



GETTY IMAGES / AFP / PETER PARKS

thoden viel leichter nachweisen als noch vor einigen Jahren. Die Idee dahinter: betroffene Personenkreise frühzeitig zu erkennen und gezielt, wenn möglich schon vorbeugend, zu behandeln – und natürlich auch die gefährliche Situation zu beheben. Letztlich könnte dieser Ansatz somit sogar Leben retten helfen.

Zündstoff Biomarker

Allerdings sehen manche diese Forschungsrichtung durchaus noch kritisch. Denn einerseits fanden sich, entgegen der anfänglichen Euphorie, bisher nur wenige Biomarker, anhand derer sich wirklich eine Erkrankungswahrscheinlichkeit vorhersagen lässt. Andererseits ist es gar nicht leicht, weitere oft mindestens ebenso gravierende Einflüsse auszuklammern, wie die Ernährung oder die erbliche Veranlagung. Noch schwerer ist es, herauszufinden, wie all solch verschiedenartige Risiken zusammenspielen können.

So stellt sich heute in der Molekularepidemiologie eine gewisse Ernüchterung ein. Als Perera vor über 25 Jahren ihre erste Arbeit auf dem Gebiet veröffentlichte, versprochen sie und ihre Kollegen sich schnellere Fortschritte. Doch die Realität erwies sich als komplexer als gedacht. Zwar kennen Forscher schon ein paar Biomarker – darunter vor allem das Tumorsuppressorprotein p53 –, die, falls sie sich verändert haben, Krankheitsvorstufen beziehungsweise ein erhöhtes Erkrankungsrisiko anzeigen. Nur entstehen viele Krankheiten offenbar auf recht verschlungenen Wegen, was nicht selten ganze Kaskaden biochemischer Veränderungen umfasst.

Auch Perera räumt ein: »Rückblickend waren wir anfangs etwas zu optimistisch. Manche Versprechen waren übereilt. Es ist doch nicht ganz so einfach wie zunächst erwartet,

Biomarker zur Früherkennung und als Anhaltspunkt für eine individuell zugeschnittene Behandlung zu verwenden.«

Doch nun glaubt die Forscherin, dass sie in der chinesischen Stadt Tongliang den bisher am besten dokumentierten Fall der Umwelt-epidemiologie vorweisen kann. Tatsächlich können Perera und ihr Mitarbeiter Deliang Tang von der Columbia University für diesen Ort schon einige aufschlussreiche Ergebnisse präsentieren. Mindestens ebenso berichtenswert wie diese Daten sind aber die Bemühungen, sie überhaupt zu gewinnen.

Perera befasst sich seit 1979 mit Biomarkern als Anzeichen von umweltbedingten drohenden Erkrankungen. Insbesondere untersucht sie so genannte PAK-DNA-Addukte, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, die sich fest an die DNA angelagert haben (Kasten S. 81). Bei der Chinastudie messen die Forscher diese Addukte in den weißen Blutkörperchen von Kindern.

Solche Kohlenwasserstoffe gibt es in zahlreichen Sorten. Sie entstehen, wenn organische Substanzen unvollständig verbrennen. Sehr oft betrifft das Kohle, gilt aber auch für andere fossile Brennstoffe. Beim Tabakrauchen und beim Grillen bilden sich gleichfalls PAKs. Sie gehören zu den meistverbreiteten und für die Gesundheit gefährlichsten Luftschadstoffen überhaupt. (Sie sind, beziehungsweise waren, oft in Plastikprodukten und Klebstoffen enthalten und werden auch über die Haut aufgenommen.) Viele dieser Verbindungen gehen feste, so genannte kovalente Bindungen mit der DNA, also dem Erbmaterialein. Solche Komplexe – Addukte – können die DNA-Verdopplung bei der Zellteilung stören und sich somit unter Umständen auch auf krankheitsfördernde oder -unterdrückende Gene auswirken.

Der kleine chinesische Junge mit der Atemmaske lebt in Linfen. Leider wirkt auch schon Luftverschmutzung während der Schwangerschaft schädigend auf den Fötus – mit bleibenden Folgen.

WAS IST MOLEKULAR-EPIDEMIOLOGIE?

Dieses noch relativ junge Forschungsfeld der Gesundheitswissenschaften verknüpft Ziele der traditionellen Epidemiologie mit der Suche nach charakteristischen molekularen Merkmalen, die auf Erkrankungen, Krankheitsdispositionen oder -risiken hinweisen.

Die **Epidemiologie** befasst sich mit der Häufigkeit und Verteilung von Krankheiten aller Art in der Bevölkerung und deren Ursachen etwa durch Umwelt oder Erbgut.

Das Kohlekraftwerk in Tongliang war früher die reinste PAK-Schleuder. Als es im Jahr 2004 geschlossen wurde, verbesserte sich die Luft in der Stadt praktisch über Nacht. Das bietet den Umweltepidemiologen die seltene Gelegenheit, den Gesundheitszustand derselben Bevölkerungsgruppe mit und ohne eine bestimmte Schadstoffbelastung zu vergleichen. Sauber und unbedenklich darf man die Verhältnisse in Tongliang zwar noch lange nicht nennen. Doch zumindest wirbelt nicht mehr jedes Auto dicke schwarze Staubwolken auf. Und weiße Wäsche, die draußen trocknet, wird nicht mehr binnen Minuten grau. Auch Messungen der amerikanischen Forscher an verschiedenen Stellen der Stadt bestätigen die Verbesserung. Die Konzentration von Benzo[a]pyren (kurz BaP), einem der wichtigsten und gefährlichsten PAKs in der Luft, fiel von 2002 bis 2005 um 30 Prozent, die von anderen PAKs sogar noch stärker.

Zusammen mit Tin-yu Li vom Chongqing-Kinderkrankenhaus untersuchen Perera und Tang die Folgen für die kleinen Kinder, die im Umkreis von bis zu zwei Kilometern um das Werksgelände leben. Seit 2002 haben die Wissenschaftler bisher 450 Neugeborene erfasst, ihre DNA geprüft und ihre körperliche und geistige Entwicklung verfolgt. Das Ergebnis ist erschreckend deutlich: Im Schnitt haben jene Kinder, die im Jahr 2002 zur Welt kamen – als das Kraftwerk noch arbeitete –, einen etwas kleineren Kopf und schneiden in den Entwicklungstests ein wenig schlechter ab

(siehe Kasten unten) als Kinder von 2005, bei deren Geburt es die Dreckschleuder schon seit mindestens einem Jahr nicht mehr gab. Zudem erwies die Analyse der weißen Blutkörperchen bei Neugeborenen im Jahr 2002 eine um 40 Prozent höhere Konzentration von BaP-DNA-Addukten als bei den drei Jahre später geborenen Kindern.

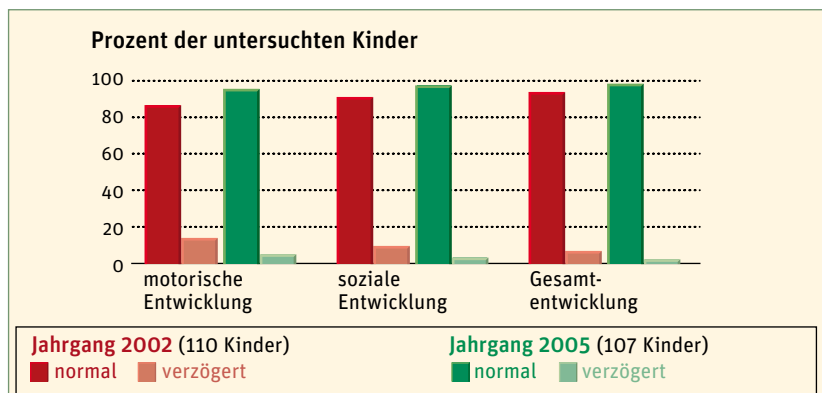
Bedenklich erscheint an diesen Daten vor allem, dass die Konzentration von BaP-DNA-Addukten bei den Neugeborenen von 2002 eng mit dem Kopfumfang und den Entwicklungswerten korrelierte. Offenbar bedeutet dies: Je mehr Schaden das Erbgut eines Kindes schon im Mutterleib erfährt, desto höher ist auch das Risiko, mit einem kleineren Kopf zur Welt zu kommen und sich später motorisch und auch allgemein verzögert zu entwickeln. Bei den Kindern von 2005 war dieser statistische Zusammenhang nicht so ausgeprägt, was annehmen lässt, dass der Verschmutzungsgrad eine Rolle spielt. Perera vermutet außerdem auf Grund ihrer früheren Forschungen, dass die Kinder von 2005 ein etwas geringeres Krebsrisiko tragen als die von 2002.

Nicht nur die Befunde aus China, sondern auch ältere Messungen der Wissenschaftlerin in Polen und in der New Yorker Innenstadt sprechen dafür, dass sich die Adduktmenge in den weißen Blutkörperchen als biologische Messlatte, quasi als Dosimeter, eignet, um die Auswirkungen von PAKs auf die Hirnentwicklung im Voraus abzuschätzen. Falls sich dieser Verdacht erhärtet, ließen sich stark ent-

SPÄTFOLGEN FÜR DIE KINDLICHE ENTWICKLUNG



Die Kinder von Tongliang des Jahrgangs 2002 schneiden in Entwicklungstests insgesamt schlechter ab als die Kinder von 2005. Bis zum Frühjahr 2004 war das dortige Kohlekraftwerk in Betrieb. Als verzögerte Entwicklung bewerteten es die Forscher, wenn beim Geselltest, einem weithin gebräuchlichen Verfahren, ein Wert unter 85 herauskam. Außerdem wiesen die Kinder von 2002 in den weißen Blutkörperchen mehr PAK-DNA-Addukte auf als der spätere Jahrgang. Deren Menge korrelierte bei ihnen stark mit den Entwicklungsdefiziten.



wicklungsgefährdete Kinder frühzeitig erkennen und somit von Anfang an gezielt fördern.

John D. Groopman, Molekularepidemiologe an der Johns Hopkins University in Baltimore (Maryland), bewertet die Chinastudie sehr hoch. Er meint dazu: »Wer die Aussagekraft eines Biomarkers untermauern möchte, muss nachweisen, dass sich ein Unterschied darin auf die Gesundheit auswirkt.« Auch John F. Rosen vom Children's Hospital at Montefiore in der Bronx, New York, äußert seine Anerkennung. Bewundernd stellt der Experte für Bleivergiftungen, der selbst in China gearbeitet hat, klar: »Wenn man diese Ergebnisse praktisch umsetzt, kommt das auf jeden Fall den chinesischen Kindern zugute und auch allen anderen.«



JUSTIN WEINSTEIN

Schleier aus Asche und Abgasen

Als Perera, Tang und ich frühmorgens in Tongliang ankommen, erwartet uns ein feiner Regen. Die Hügel zu drei Seiten der Stadt sind verschleiert. Ähnlich dürften sie den Menschen zu Zeiten des Kraftwerks erschienen sein. In dieser Gegend Chinas liefern eigentlich Wasserturbinen die meiste Elektrizität. Allerdings führt der Jangtse hier erst nach der Schneeschmelze dafür genügend Wasser. Deswegen setzen viele der kleineren Städte während des Winters auf Kohlekraft aus Anlagen ohne jede Emissionsvorgaben. Das Werk in Tongliang verfeuerte jedes Jahr von November bis Mai pro Monat über 4000 Tonnen einer Kohle, die schon wegen ihres hohen Schwefelgehalts unvollständig verbrannte. Der 90 Meter hohe Schornstein spuckte damals große Mengen an PAK-belasteter Asche und Abgasen aus, die sich wie eine Decke über das Tal legten. Das ist jetzt vorbei.

Genau einen solchen Ort hatte Perera nach zwei Jahrzehnten Forschung auf dem Gebiet gesucht. Schon Jahre vorher war es ihr gelungen, PAK-DNA-Addukte erstmals in der Lunge von Lungenkrebskranken zu messen (siehe SdW 8/1996, S. 48). Anschließend hatte sie nach solchen Einlagerungen bei Müttern und Kindern gefahndet, die in verschmutzten Gebieten von New York beziehungsweise in der polnischen Industriestadt Krakau lebten. Die Epidemiologin hatte dabei nachgewiesen: Wo Luftverschmutzung herrscht, enthalten die Blutzellen der Menschen tatsächlich erhöhte Adduktlevel. Sie fand auch heraus, dass deren Menge mit genetischen Mutationen korreliert, die als Risikofaktoren für Krebs und für Entwicklungsstörungen bei Kindern gelten. Auch maß sie bei Kindern aus einer saubereren Umwelt vergleichsweise weniger Addukte und fand weniger verzögertes Wachstum als bei denen aus verschmutzter Umgebung.

Diese früheren Studien waren allerdings noch nicht sehr umfangreich angelegt. Außerdem erschien es denkbar, dass sich die Lebensweise der untersuchten Mütter und Kinder aus sauberer beziehungsweise verdreckter Umgebung auch sonst in irgendwelchen entscheidenden Faktoren unterschied, dass somit nicht der Smog, sondern etwas anderes die Befunde verursacht hatte. Nun sollte eine Untersuchung an der gleichen Bevölkerungsgruppe in ein- und derselben Stadt diese Unsicherheit beheben. Ideal erschien dafür ein anfangs noch stark smogbelasteter Ort, der dann aber während der Studie schlagartig sauberer wurde. Ein derartiger Vorher-nachher-Vergleich versprach stichhaltige Ergebnisse.

Wo wäre solch eine Stadt zu finden gewesen, wenn nicht in China mit seinen riesigen Umweltproblemen, und wo die Diktatur Dreckschleudern ohne Weiteres von heute auf morgen zu schließen vermag? Auch gab Deliang Tang dafür den denkbar am besten geeigneten Studienleiter ab. Er stammt aus Schanghai, ist Arzt und hat in Pereras Labor in Gesundheitswissenschaften promoviert. Seitdem forschen beide viel gemeinsam. Für die geplante Studie, bei der Kinder von Geburt an untersucht werden sollten, mussten eine Reihe Ärzte und Krankenschwestern in den Geburtskliniken darin geschult werden, Plazenten und Nabelschnurblut zu sammeln sowie mit den Kindern in bestimmten Altersstufen Kognitionstests durchzuführen. Tang oblag es auch, mit den verschiedenen Behörden zu verhandeln, von Peking Offiziellen bis hin zu Funktionären in der Provinz, damit die Kliniken kooperierten, Laborplatz zur Verfügung stand, Messgeräte für die Luftverschmutzung importiert und die Blutproben ausgeführt werden durften – organisatorisch aufwändige und politisch höchst brisante Aufgaben.

Frederica P. Perera und Deliang Tang führten in der chinesischen Stadt Tongliang eine maßgebliche Studie über die Folgen von Luftverschmutzung für Kinder durch.

LEXIKON

PAKs (polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe):

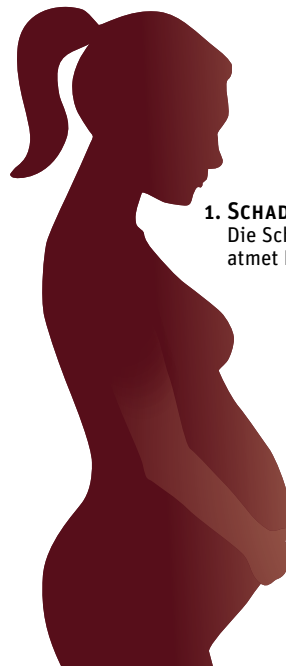
➤ Eine Gruppe gesundheitsgefährdender chemischer Substanzen, die bei unvollständiger Verbrennung organischer Materialien wie fossiler Brennstoffe oder Holz entstehen. Sie gelangen durch Rauch und Abgase in Luft und Boden (oder beim Grillen und Räuchern in Nahrungsmittel), stecken (beziehungsweise steckten früher) in vielen Kunst- und Klebstoffen und werden leicht über die Haut aufgenommen. Einer der wichtigsten dieser Stoffe ist Benzopyren (Benzo(a)pyren, BaP).

PAK-DNA-Addukte:

➤ Wenn sich solche Kohlenwasserstoffe fest an die DNA, also ans Erbgut, binden, entstehen Komplexe, welche die Zellteilung nachhaltig stören und so Mutationen auslösen können.

UMWELTGEFAHR FÜR DEN FÖTUS

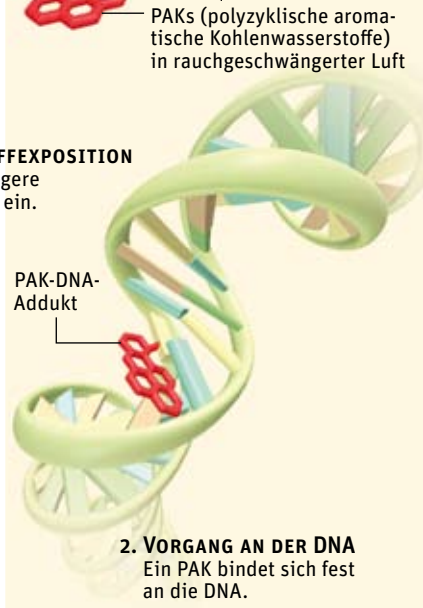
Wie frühere Studien ergaben, können PAK-DNA-Addukte das Ausmaß von Luftverschmutzung anzeigen. Wenn sich die Kohlenwasserstoffe an die DNA binden, vermag sich das überdies auf wichtige Genfunktionen auszuwirken und so Krankheiten zu fördern. Wie solche Addukte die kindliche Entwicklung beeinträchtigen, ist noch nicht genau erforscht.



1. SCHADSTOFFEXPOSITION
Die Schwangere atmet PAKs ein.

PAK-DNA-Addukt

2. VORGANG AN DER DNA
Ein PAK bindet sich fest an die DNA.



WEITERE FORSCHUNGSPLÄNE

- Die Entwicklung und Gesundheit der Kinder von Tongliang soll möglichst bis zu deren zehntem Lebensjahr weiter beobachtet werden. Auch **Atemwegsbeschwerden** werden erfasst. Neben PAK-DNA-Addukten dienen epigenetische Veränderungen, Blei und Quecksilber als Marker.
- Untersucht werden soll die individuelle Empfindlichkeit dieser Kinder gegenüber Smog auf Grund ihrer **genetischen Disposition** und ihrer ernährungsphysiologischen Besonderheiten.
- Eine Studie mit 1500 Mutter-Kind-Paaren aus China, Polen und den USA soll die Tragweite von Luftverschmutzung **in der Schwangerschaft** aufzeigen, den Effekt verschieden starker Verschmutzung klären sowie mögliche Unterschiede für einzelne ethnische Gruppen ergründen.

Zunächst nahmen die Forscher zwölf Städte in die engere Wahl. Für Tongliang entschieden sie sich schließlich, weil das einzige dortige Kohlekraftwerk laut politischer Absicht angeblich bald wegen Ineffizienz geschlossen werden sollte. Günstig für die Studie erschien auch, dass die Stadt außer dem Straßenverkehr nicht viele andere starke Dreckschleudern aufwies. Sie besaß keine großen Fabriken, und die Haushalte benutzten nicht länger Holz oder Kohle, sondern Gas. Außerdem würden in den vier großen Kliniken, die bereit waren, an der Studie teilzunehmen, gerade genügend Geburten zusammenkommen, um den statistischen Anforderungen der geplanten Erhebung zu genügen. Allein in der ersten Phase sollten 150 Nichtraucherinnen teilnehmen, deren Schwangerschaften noch in die Betriebszeit des Kraftwerks fielen.

Doch als Perera und Tang im Frühling 2002 nach Tongliang kamen, um die ersten Schwangeren für das Projekt zu gewinnen, fanden sie völlig ungeklärte Verhältnisse vor. Offenbar schwelte der Konflikt seit Jahren. Die Politiker fürchteten um die Wirtschaftskraft des Ortes und überlegten, das Werk entweder doch weiterzufahren oder nur an den Stadtrand zu verlagern. Im Protest gegen solche Beschlüsse hatten es ein paar Mütter sogar gewagt, sich während der Sitzungen draußen vor dem Regierungsgebäude aufzustellen. Monatelang blieb die Lage unklar. Beim abschließenden Votum zu Gunsten einer Schließung

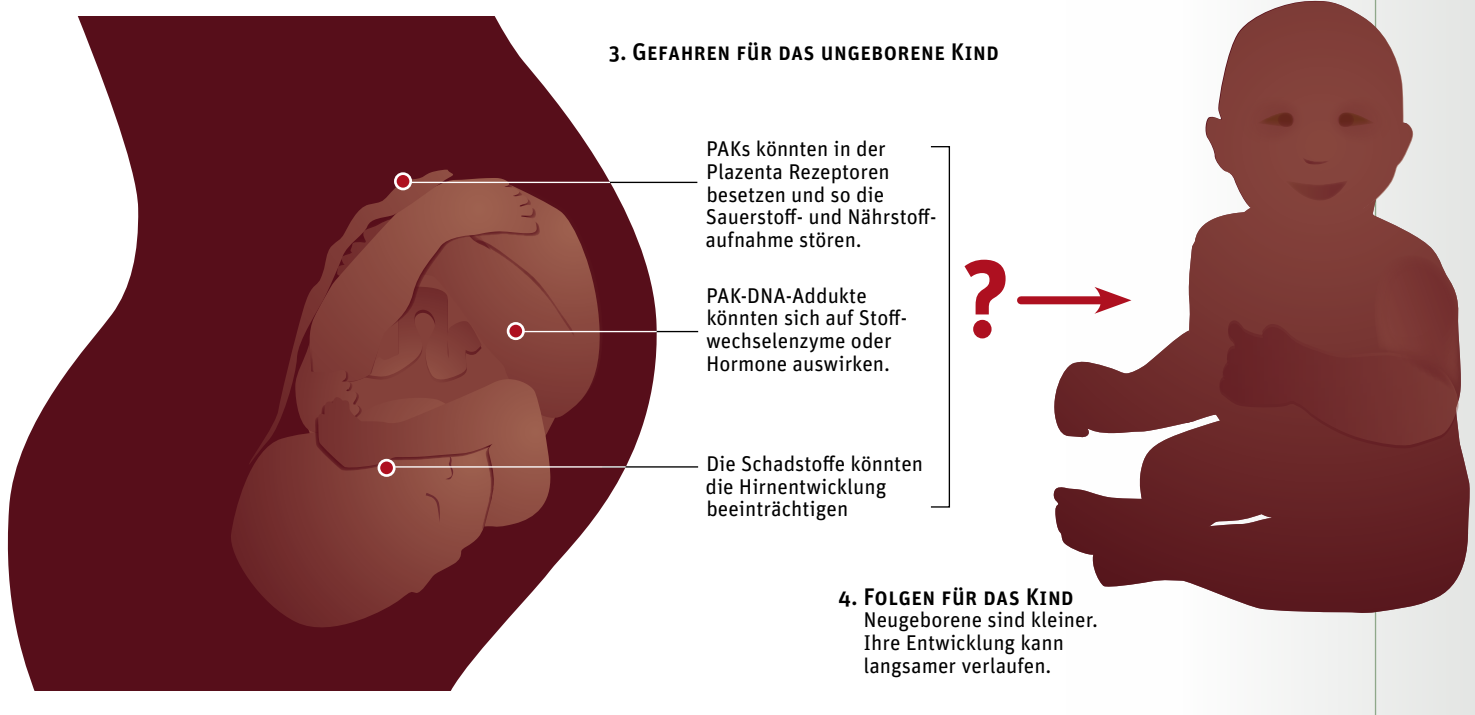
half, dass sich das geplante Forschungsprojekt herumgesprochen hatte. Im Mai 2004 spie der alte Schlot seine letzte Rauchwolke aus.

Beweise trotz vieler Störfaktoren

Im überfüllten Eingangsflur der Entbindungsklinik sehen wir drei nervöse werdende Väter, die dicht neben zwei Rauchverbotschildern an ihren Zigaretten ziehen. Jeder zweite Mann in China raucht viel. Von den unter 25-Jährigen sind es sogar zwei Drittel. Anscheinend haben die Schwestern und Ärzte dieser Klinik längst resigniert.

In einem Raum am Ende des Korridors geht es fröhlicher zu. Mittelpunkt ist der kleine Junshan Li. Er gehört zu den 150 im Jahr 2002 geborenen Kindern, die bei der Studie mitmachen. Der Junge wirkt auf uns gesund und lebhaft. Vor einer Woche hat er sich vielleicht gerade deswegen auf dem Spielplatz das Schlüsselbein gebrochen. Heute ist er aber nur wegen seines jährlichen Tests hier. Gerade zappelt er auf einem Stuhl herum und ruft begeistert chinesische Zahlen: »ba!« ... »san!« ... »qi!« Denn die junge Kinderärztin Xu Tan stellt ihm Rechenaufgaben. Sie soll seine geistige und körperliche Entwicklung erfassen. Sie wird auch noch seine Größe und seinen Kopfumfang messen und ihn wiegen.

Unsere Beobachtungen sind symptomatisch für die Schwierigkeiten, mit denen die molekulare Epidemiologie zu kämpfen hat. Die festgestellten Entwicklungsunterschiede



zwischen den Geburtsjahrgängen 2002 und 2005 sind nicht groß. Um nachzuweisen, dass sie wirklich hauptsächlich auf die PAK-Exposition durch das Kraftwerk während der Schwangerschaft zurückgehen, müssen die Forscher andere mögliche schädliche Einflüsse berücksichtigen, zum Beispiel Zigarettenrauch. Deswegen haben sie ausschließlich Nichtraucherinnen mit unproblematischer, risikoarmer Schwangerschaft ausgewählt. Zudem erfassten sie den Bildungsgrad der Frauen, die sonstigen Rauchgewohnheiten in der Familie und neben anderen möglichen Faktoren auch weitere PAK-Quellen, etwa von gegrillter Nahrung. Zusätzlich bestimmten sie im Blut der Frauen neurotoxische Metalle wie Blei und Quecksilber sowie Antioxidanzien. Nach den statistischen Bereinigungen dürfen sie nun ziemlich sicher sein, dass die bei den Kindern der beiden Jahrgänge festgestellten Entwicklungsunterschiede und deren Korrelation mit den PAK-Werten hauptsächlich mit der Luftverschmutzung in der Stadt zusammenhängen.

Diese Unterschiede in der körperlichen und geistigen Reifung zwischen den beiden Geburtsjahrgängen mögen gering erscheinen. Im Schnitt handelt es sich um ein paar Millimeter mehr oder weniger Kopfumfang und Körpergröße, um ein oder zwei Testpunkte bei Reifemessungen. Immerhin, so folgert Perera, dürften viele der 2002 geborenen Kinder wohl ein bisschen langsamer lernen als die Kinder von 2005, somit in der Schule zusätzlicher Förde-

rung bedürfen. Auch erwartet sie, dass die Kinder feinmotorisch etwas später heranreifen.

Die oft recht kleinen Unterschiede solcher Vergleichsstudien haben in der Forschung zu Biomarkern schon immer viel Kritik erfahren. Das erlebte auch Herbert L. Needleman, der jetzt an der University of Pittsburgh (Pennsylvania) arbeitet. Er suchte in den 1970er und 1980er Jahren als Erster nach Auswirkungen von Blei im Körper. Damals bestimmte er den Bleigehalt in Milchzähnen und fand schließlich einen Zusammenhang mit dem Lernvermögen und der Kriminalität. Doch weil die zugehörigen neurologischen Abweichungen schwer fassbar sind und Needleman außerdem nur sehr geringe Bleigehalte nachwies, wehrte sich die Industrie vehement. Der Befund ließ sich aber später reproduzieren. Heute führt man ihn als ein Hauptargument dafür an, Blei aus Benzin und Farben zu verbannen.

Ähnlich gilt der Gehalt an Kotinin, dem Hauptabbauprodukt von Nikotin, im Blut, Urin und Speichel bei Nichtrauchern als ein gewichtiger Aspekt beim Schutz vor Passivrauchen. In zahlreichen Forschungsprojekten dient die Kotininbelastung von Schwangeren und Neugeborenen inzwischen als Marker, wenn Forscher den Ursachen einer Reihe von Entwicklungsstörungen bei Kindern nachspüren und Takakrauch verdächtigen.

Allerdings bedeutet eine erhöhte Konzentration von Blei, Kotinin oder PAK-DNA-Addukten im Blut nicht zwangsläufig, dass

CHINAS LUFTVERSCHMUTZUNG

- In China stammen **rund 70 Prozent** der Energie von Kohle.
- Nach einer Erhebung des Blacksmith Institute in New York gehören die chinesischen Städte Linfen und Tianying zu den **zehn am stärksten verschmutzten Orten** der Welt.
- Laut Weltgesundheitsorganisation sterben in China jährlich schätzungsweise **656 000 Menschen** an den Folgen von Luftverschmutzung – die höchste Rate der Welt.



das Gehirn oder andere Organe ebenfalls einen hohen Level aufweisen. Frühere Untersuchungen zu solchen Addukten von Perera und einigen ihrer Kollegen deuteten zwar darauf hin, dass der PAK-Befund an den weißen Blutkörperchen ganz gute Näherungswerte etwa für die Lungen- und Gehirnbelastung ergibt. Trotzdem verteilen sich Schadstoffe im Körper normalerweise nicht gleichmäßig. Außerdem reagiert jeder schon physiologisch auf die gleichen Umweltbedingungen anders. Oft beobachten die Wissenschaftler sogar beträchtliche individuelle Schwankungen.

Praktischerweise zeigen die DNA-Addukte, anders als nachgewiesenes Blei oder Koinin, bereits durch ihr Vorhandensein, dass sie etwas angerichtet haben, nämlich dass die DNA an der Stelle verändert ist. Weitergehende genaue Aussagen über Folgewirkungen sind dann aber auch wieder schwierig. Denn wie sich die PAK-Anlagerungen im Einzelnen auf die kindliche Entwicklung auswirken können, ist noch längst nicht eindeutig geklärt. Das ist beim Krebs klarer: Addukte können den Kopierprozess der DNA bei der Zellteilung stören, was Mutationen und andere genetische Veränderungen bedingt, so dass die Zellen unter Umständen entarten. Ähnlich plausible Theorien wie in der Krebsforschung, worin Perera zuerst über Addukte arbeitete, gibt es in dem Fall für Entwicklungsverzögerungen bei Kindern noch nicht wirklich.

Doch die Forscher verfolgen dazu mehrere Thesen. Während sich das junge Gehirn zunehmend an seine Umwelt anpasst, verwirft es gewöhnlich viele zunächst angelegte Nervenzellkontakte und überflüssige Nervenzellen. Vielleicht beeinflussen die PAKs diesen Prozess auf ungünstige Art, und zwar schon im Mutterleib und auch noch nach der Ge-

burt. Nach einer anderen Vorstellung besetzen die PAKs molekulare Rezeptorstellen in der Plazenta. Dadurch erhielte der Fötus nicht genügend Sauerstoff und Nährstoffe. Oder die Schadstoffe könnten sich auf Stoffwechselenzyme oder Wachstumshormone auswirken. Manche Fachleute vermuten, dass bei Smog-schäden viele solche Vorgänge ineinandergreifen.

Wenn Smog Gene äußerlich verändert

»Auf wie vielerlei Weisen viele der häufigen Krankheiten entstehen, haben wir erst in den letzten zehn Jahren begriffen«, betont der Epidemiologe Groopman. Er selbst untersucht, unter anderem auch in China, das Zusammenspiel von Aflatoxinen und Hepatitis-B-Viren im Zusammenhang mit Leberkrebs. Die hochgiftigen und Krebs erregenden Aflatoxine stammen von Schimmelpilzen. In Gegenden wie Afrika und China findet man praktisch allorten damit verseuchte Nahrungsmittel. »Bei diesem Beispiel haben wir es nur mit einem Stoff und nur mit einer speziellen Infektionskrankheit zu tun, die zudem in Ländern wie China sehr häufig vorkommt«, so Groopman. »Im Fall von PAKs und kindlicher Entwicklung ist alles viel, viel komplexer und entsprechend auch schwieriger zu ergründen.«

Die Forschung zu den Smogeffekten soll künftig noch mehr in die Breite und Tiefe gehen, darin sind sich Perera und Groopman einig. Wenn wesentlich mehr Kinder teilnehmen, vielleicht tausende, lassen sich manche Zusammenhänge vermutlich noch klarer aufzeigen. Die Forscher erwarten, dass einige Korrelationen von PAK-Belastung und bestimmten Entwicklungsdefiziten

GENE STILLLEGEN

PAKs (polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) lösen zum einen Mutationen an der DNA-Sequenz von Genen aus. Zum anderen können sie deren Aktivität epigenetisch beeinträchtigen. So erhöhen sie anscheinend die – an sich oftmals sinnvolle – DNA-Methylierung, bei der sich Methylgruppen (CH_3 -Gruppen) an die Erbstränge anlagern. Das bewirkt normalerweise die Stilllegung von zur Zeit überflüssigen Genen. In diesem Fall besteht aber Gefahr, dass Krebs hemmende oder andere wichtige Gene nicht arbeiten.



dann noch deutlicher hervortreten. Daneben wollen die Wissenschaftler auch in das schwierige Feld der Neurochemie einsteigen. Ihre Vision ist, neue Biomarker aufzuspüren, die anzeigen, welche Veränderungen im Gehirn im Einzelnen zu einer Lernbehinderung oder Wachstumsstörung führen.

Mittlerweile befassen sich die Molekular-epidemiologen zudem mit der so genannten Epigenetik. Manchmal werden Merkmale, die sich durch einen Umwelteinfluss verändern, weitervererbt, obwohl die Gene selbst nicht mutiert sind. Vielmehr kommt der erbliche Funktionswandel durch eine Einwirkung auf die Genaktivität zu Stande, zum Beispiel indem Erbfaktoren stillgelegt werden. Laut Perera gibt es bereits Hinweise, dass auch PAKs Genfunktionen epigenetisch manipulieren können. Nur lassen sie sich leider nicht als Indiz hierfür heranziehen. Mehr Aufschluss erhoffen sich die Forscher in dem Fall von anderen Biomarkern. Unter anderem befassen sie sich mit der so genannten DNA-Methylierung: Methylgruppen an den Erbsträngen können nicht benötigte Gene stilllegen. Zumindest sieht es so aus, als würde die Methylierung mit der PAK-Exposition zunehmen und so wichtige Gene außer Gefecht setzen, deren Proteine manche Krankheiten verhindern helfen, darunter Krebs.

Sollte es sich herausstellen, dass epigenetische Veränderungen auch bei der verzögerten Entwicklung von Smogkindern entscheidend mitwirken, müssten die Mediziner statt der Menge der PAK-DNA-Addukte wohl besser die von Methylgruppen bestimmen. Anhand dessen ließe sich die individuelle Belastung des Gehirns dann genauer vorhersagen. Um dies zu klären, wollen Perera und Tang sämtliche Blutproben von Tongliang auf die DNA-Methylierung hin untersuchen. Vielleicht werden sie auch noch weitere epigenetische Biomarker prüfen.

Für Kinderärzte könnte es irgendwann zur Routine gehören, gesundheitliche und Entwicklungsrisiken der kleinen Patienten mit einer Anzahl von Biomarkern zu bestimmen, genetischer wie epigenetischer. Leider obliegt es oft immer noch der Willkür von Behörden, ob sie Kinder wie das Mädchen in Tongliang vor Luftschadstoffen bewahren. Frederica Perera nutzt jede Gelegenheit, um die Verantwortung der Obrigkeit anzumahnen. »Tongliang ist so wertvoll«, erklärt die Forscherin, »weil dieser Fall beweist, dass eine Administration durchaus Handhaben hat, Schadstoffrisiken zu reduzieren. In dieser Stadt können wir die Verbesserung messen. Wir müssen nicht irgendwelche vagen Vermutungen vorbringen.« Gerade im aufstrebenden China,



Viele Quellen können Entwicklungsstörungen verursachen, darunter auch Zigarettenrauch. In der Tongliang-Studie wurden solche Störfaktoren ausgeklammert und ein Einfluss der Luftverschmutzung belegt.

und ähnlich in anderen schnell wachsenden Ländern, helfen harte wissenschaftliche Daten bei Entscheidungen der Energiepolitik, etwa wenn es darum geht, entweder weiterhin vor allem Kohle zu verwenden oder aber auf die zwar teureren, aber saubereren Alternativen zu setzen.

Seit drei Jahrzehnten forscht Perera nun darüber, wie sich Luftverschmutzung auf die Gesundheit auswirkt. Daten sammelte sie in Finnland, Polen, China und direkt in ihrer Nähe in Manhattan. Sie weiß: Man darf sich nicht davon beirren lassen, dass viele Einzelheiten wegen der äußerst komplexen Zusammenhänge noch unsicher sind. Denn ihr Kernbefund steht fest und gilt für entwickelte Nationen genauso wie für Entwicklungs- oder Schwellenländer: PAKs, also polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, gibt es praktisch überall, und schon eher kleine Mengen können Kindern schaden. Die Luft von New York City enthält kaum ein Zehntel so viel PAKs wie Tongliang. »Aber auch hier finden wir ganz klar«, so Perera, »dass die Neugeborenen dadurch im Durchschnitt kleiner sind als sonst und dass sich die Belastung auf die Hirnentwicklung auswirkt. Es handelt sich nicht länger um reine Befürchtungen und Mutmaßungen. Nein, wir haben die Beweise, dass es wichtig ist, diese Luftschadstoffe umgehend zu reduzieren.«

Noch werten Perera und Tang die Tongliang-Daten aus. Doch schon halten sie nach einer im Prinzip gleichen Vorher-nachher-Situation Ausschau, wo sich aber eine viel umfangreichere Untersuchung durchziehen ließe. »Einen geeigneten Ort zu finden ist wirklich nicht leicht«, meint die Epidemiologin. »Aber wir halten die Augen offen.«



Dan Fagin ist Wissenschafts- und Umweltjournalist. An der New York University hat er eine außerordentliche Professur für Journalismus und leitet dort das Programm für Berichte zu Wissenschaft, Gesundheit und Umwelt.

Perera, F. P.: Molecular Epidemiology: On the Path to Prevention? In: Journal of the National Cancer Institute 92(8), S. 602–612, 19. April 2000.

Perera, F. P. et al.: Benefits of Reducing Prenatal Exposure to Coal-Burning Pollutants to Children's Neurodevelopment in China. In: Environmental Health Perspectives 116(10), S. 1396–1400, Oktober 2008.

Tang, D. et al.: Effects of Prenatal Exposure to Coal-Burning Pollutants on Children's Development in China. In: Environmental Health Perspectives 116(5), S. 674–679, Mai 2008.

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter www.spektrum.de/artikel/999555.