

## **Texte 39/00**

UMWELTFORSCHUNGSPLAN DES BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,  
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT

- Umweltchemikalien / Schadstoffwirkungen -

Forschungsbericht 298 61 226

UBA-FB 000098

## **Pilotstudie: Prävalenz genitaler Fehlbildungen Datenbasis – Auswertung – Ursachenhypothesen**

Dr. Christine Rösch, Dipl.-Ing. Elke Vetter, Dipl.-Ing. Dorit Götz,  
Prof. Dr. Volker Steinbicker

Monitoring-Zentrum zur Erfassung der Häufigkeit von Fehlbildungen und Anomalien,  
Sachsen-Anhalt, an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität  
Magdeburg

### **Kurzfassung**

Um die Frage der Auswirkung hormonaehnlicher Substanzen in der Umwelt auf den Gesundheitszustand des Menschen zu ueberpruefen, wurden in Deutschland verfuegbare Datenquellen eruiert.

Folgende Informationsmoeglichkeiten wurden genutzt:

- Bundesstatistik zu den Geborenenzahlen in der Bundesrepublik Deutschland,
- Perinatalerhebung,
- Neonatalerhebung,
- Bundesstatistik zu angeborenen Fehlbildungen,
- Krankenhausdiagnosenstatistik,
- Fehlbildungsregister Sachsen-Anhalt, Mainzer Modell zur Fehlbildungserfassung (Mainz und Magdeburg),
- PEGASUS in Muenchen und Magdeburg,
- Krebsregister der DDR,
- Strahlenbiologisches Umweltmonitoring Bayern,
- EUROCAT
- und ICBDMs.

Das Strahlenbiologische Umweltmonitoring in Bayern und die Bundesstatistik zur Erfassung angeborener Fehlbildungen sind seit 1991 bzw 1996 eingestellt. Die Daten sind jedoch historisch interessant.

Die Pegasusprogramme und die Krankenhausdiagnosenstatistik sind zu kurze Zeit taetig, um Aussagen zur Qualitaet und zu Trendanalysen zu treffen.

Eine Ueberpruefung der Neonatalerhebung ergab, dass deren Daten zur Klaerung der Fragestellung nicht geeignet sind.

Die Perinatalerhebung ist ein Instrument zur Qualitätskontrolle in der Perinatologie. Genitalfehlbildungen (GFB) sind nur durch eine Diagnose ausgewiesen (Ziffer 37- „Anomalien Genitalorgane“). Alle 17 Landesgeschäftsstellen stellten Angaben zur Verfügung. Sowohl Prävalenzangaben als auch Trendermittlungen ergaben zwischen den einzelnen Ländern gravierende Unterschiede. Trotz einer vorliegenden Erfassungsbias wurde versucht, die Daten zu poolen. Danach gehen die „Anomalien Genitalorgane“ im gesamten Bundesgebiet nicht signifikant zurück. Die GFB bei den Knaben steigen im Bundesgebiet nichtsignifikant an.

Das populationsbezogene Fehlbildungsregister Sachsen-Anhalt lässt eine ausreichend gute Differenzierung von GFB zu. Die seit 1987 bewerteten Entitäten ergeben 2 bis 3 Mal höhere Basisprävalenzen als in der Perinatalerhebung. Es besteht ein Stadt-Land-Gefälle. Bis auf den Kryptorchismus weisen alle untersuchten GFB signifikante Prävalenzzunahmen auf.

Das Mainzer Modell einer Fehlbildungserfassung ist ein Geburtenregister, bei dem alle Neugeborenen untersucht die Befunde einschließlich kleiner Fehlbildungen dokumentiert werden und welches seit 1990 besteht. Dass es sich um eine „Intensiverfassung“ handelt, wird durch 10 bis 30 Mal höhere Prävalenzen von GBF gegenüber anderen Datenquellen deutlich. Die untersuchten Entitäten bei den GFB sind im Trend in der Stadt Magdeburg nicht signifikant rückläufig, in der Stadt Mainz sind die GFB bei Knaben im Trend signifikant rückläufig.

Aus theoretischen Überlegungen ist die Frage nach der Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses bei Neugeborenen interessant. Die Angaben des Statistischen Bundesamtes zu Lebend- und Totgeborenen von 1950 bis 1997 weisen eine signifikante Verschiebung des Verhältnisses Knaben zu Mädchen zugunsten der Mädchen aus.

Zusätzlich zu Neugeborenenpopulationen wurden Daten der Krebsstatistik der DDR zu malignen Hodentumoren aus den Jahren 1961 bis 1989 analysiert. Die altersstandardisierte Inzidenz maligner Hodentumoren steigt in dieser Zeit um das 4fache. Das Erkrankungsrisiko in Städten ist 25 % höher als in ländlichen Regionen. Zur Beurteilung der Situation in Europa wurden Daten des EUROCAT genutzt. Aus dem Zeitraum 1980 bis 1994 wurden Angaben aus Zentren, die mindestens fünf Jahre im EUROCAT- Verbund mitarbeiten, analysiert. Angaben standen zu „Hypospadien“ und „Fehlbildungen des äußeren Genitale“ zur Verfügung. Für beide Entitäten gibt es Definitionsprobleme. Es bestehen erhebliche Basisprävalenzdifferenzen (3.4/10,000 bis 27.8/10,000 Geborene bei den Hypospadien). Die Trendverläufe sind in den einzelnen Zentren unterschiedlich. Es werden sowohl signifikant steigende als auch fallende Trends beobachtet. Das gleiche gilt für die Entität „Fehlbildungen des äußeren Genitale“. Beim Versuch, die Daten zu poolen, zeigt sich ein signifikanter Trendabfall bei den „Hypospadien“ und den „Fehlbildungen des äußeren Genitale“. Eine regionale Clusterbildung bezüglich Prävalenzen oder Trends lässt sich nicht feststellen.

Das ICBDMs stellt Daten aus Fehlbildungserfassungszentren weltweit zur Verfügung. Analysiert wurden Daten zu den „Hypospadien“ und zum „Kryptorchismus“ in Anlehnung an eine Publikation von Paulozzi et al.

Daraus sind Angaben zu Hypospadien aus 14 und zum Kryptorchismus aus 4 europäischen Ländern beschrieben. Es wurden Trends als lineare Regression ohne Signifikanzangaben berechnet, da Denominatoren nicht zur Verfügung standen. Auch hier unterscheiden sich die mittleren Prävalenzen bei den Hypospadien in den einzelnen Zentren erheblich (zwischen 4,7/10,000 und 24,3/10,000 Geborene). Das Gleiche gilt für die Trendanalysen. Prävalenzzunahmen werden in Norwegen,

Daenemark und England registriert, wobei zum Teil die EUROCAT- Zentren aus diesen Laendern gegenlaeufige Trends vermelden. Das Gleiche gilt fuer Daten zum Kryptorchismus.

Die Angaben der analysierten Datenquellen sind uneinheitlich und zeigen keinen generellen Aufwaertstrend bei den GFB. Regionale Cluster lassen sich nicht erkennen. Immerhin sind signifikante Veraenderungen der Sexratio und ein signifikanter Anstieg bei allen GFB und bei GFB der Knaben und den Hypopspadien im Fehlbildungsregister Sachsen-Anhalt aufgetreten und es ist ein signifikanter Anstieg der Hodenkarzinome zu verzeichnen. Ein Einfluss endokriner Disruptoren auf den Gesundheitszustand des Menschen kann aus diesen Untersuchungen nicht zwingend abgeleitet werden. Bei der guten Qualitaet der Datenquellen Fehlbildungsregister Sachsen-Anhalt, Krebsregister der DDR und der Bundesstatistik fuer Lebend- und Totgeborene sind die beobachteten Veraenderungen jedoch als ein moeglicher Hinweis zur Bestaetigung der „Hormonhypothese“ zu werten.

Die Datenlage in Deutschland laesst keine eindeutige Beantwortung der Fragestellung zu. Sie koennte verbessert werden durch:

1. die Erweiterung der Perinatalerhebung
2. die Einrichtung von Fehlbildungsregistern, aehnlich wie in Sachsen-Anhalt
3. die Schaffung gesetzlicher Grundlagen fuer eine bundesweite Fehlbildungserfassung.

# Pilot-Study, Prevalence of Malformations of Genitalia: Database – Evaluation – Cause-Hypotheses

## Summary

To verify the effects of hormone-similar substances in the environment on human health, the following data sources in Germany and Europe have been established:

The following sources of information were utilized:

---

- Bundesstatistik zu den Geborenenzahlen in der Bundesrepublik Deutschland,
- Perinatalerhebung,
- Neonatalerhebung,
- Bundesstatistik zu angeborenen Fehlbildungen,
- Krankenhausdiagnosenstatistik,
- Fehlbildungsregister Sachsen-Anhalt, Mainzer Modell zur Fehlbildungserfassung (Mainz and Magdeburg),
- PEGASUS in Munich and Magdeburg,
- Krebsregister der DDR,
- Strahlenbiologisches Umweltmonitoring Bayern,
- EUROCAT
- and ICBDMs.

The “Strahlenbiologische Umweltmonitoring” in Bavaria and the “Bundesstatistik zur Erfassung angeborener Fehlbildungen” have since 1991/1996 been terminated. Their data are nevertheless historically interesting.

The PEGASUS program and the „Krankenhausdiagnosenstatistik“ were for too short a time operative to have yielded quality and trend analyses.

A re-examination of the “Neonatalerhebung“ yielded no relevant results.

The “Perinatalerhebung“ is useful for quality control in perinatology. Genital malformations (GMs) are identifiable only by examination (No. 37- „Anomalien Genitalorgane“). All 17 provincial branch offices made their findings available. There were major differences between provincial prevalences as well as trend results. Despite a given inclusive bias, an attempt was made to pool the results. These showed no significant decline in „Anomalien Genitalorgane“ in all of federal Germany. GMs among boys in federal Germany are insignificant.

According to population, the „Fehlbildungsregister Sachsen-Anhalt“ reveals a noticeable differentiation of GMs. Since 1987 the entities evaluated show a 2-to-3 times higher basic prevalence compared with the „Perinatalerhebung“. There is a decline in city-province data. Except of cryptorchism all observed GMs exhibit a significant increase in prevalence.

The example of the „Mainzer Modell einer Fehlbildungserfassung“ is a registry of births since 1990 in which all newborn including those with minor anomalies is documented. Because of its thoroughness; this effort revealed a 10-to-30 times higher prevalence of GM compared with other research efforts. Those examined in Magdeburg for GMs

demonstrate no significant decline, but in Mainz the trend for GM in boys shows a significant reversal.

Theoretically, the displacement of differences according to sex among newborns is of interest. The publications of the "Bundesstatistik zu den Geborenenzahlen" for live and stillbirths from 1950 to 1997 show a significant displacement of male-to-female in favour of females.

In addition to births from 1961 to 1989, the statistics for testicular cancer in the G.D.R. were analysed. Standardised according to age, the incidences of malignant testicular cancer rose by a factor of four during this period. In cities the danger of illness was 25% higher than in countryside.

Data from EUROCAT were used to evaluate the situation in Europe. The results from sources that have cooperated for at least five years with EUROCAT were analysed. Results were available for hypospadias and malformations of external genitalia. There are problems of definition for both entities. There are significant basic prevalence differences (3.4/10,000 to 27.8/10,000 births for hypospadias). The trend directions vary from the different sources. Both significant as well as declining trend were observed. The same applies to the subject of malformed external genitalia. An attempt to pool the data shows a significant downward trend for hypospadias and for malformed external genitalia. No regional cluster prevalences or trends could be determined.

The ICBDMs makes available worldwide data from malformations research centres. Data were analysed concerning hypospadias as well as cryptorchism (see publication by Paulozzi et al.).

From this source, findings on hypospadias from 14 European countries are described, and from 4, on cryptorchism. Because no denominators were available, only trends according to linear regression and without indications of importance were given. Also here, from the various sources, the differences between the average prevalences for hypospadias are significant (between 4.7/10,000 and 24.3/10,000 births). The same applies to trend analyses. Increasing prevalences have been noted in Norway, Denmark and England, whereas the EUROCAT-centres in these countries reported the opposite. Data for cryptorchism are the same.

Analysed, the results from the data sources are not uniform and show no general upward trend for GM. Regional clusters are unrecognisable. Still, there are significant increase in the testicular cancer, changes in the sex ratio and a similar rise for all GMs and boys' GMs and hypospadias to be noted. The influence of endocrine disruptors on human health cannot be dismissed as a result of these investigations. Nevertheless, the validity of data sources from "Fehlbildungsregister Sachsen-Anhalt", "Krebsregister der DDR" and the „Bundesstatistik für Lebend- und Totgeborene“ suggest that the noted changes may possibly confirm the "hormone hypothesis".

The status of data available in Germany allows no definitive answer to the issue posed here. It could be improved by:

4. The expansion of the "Perinatalerhebung"
5. The establishment of malformation registries similar to that in Saxony-Anhalt
6. The creation of a legal basis for a federal centre for the collection of malformation data.