

3.4.1.2. Toxische Wirkungen am Beispiel von PCB

Wegen ihrer hohen Toxizität ist die Anwendung von PCB in offenen Systemen schon seit 1978 verboten, und seit 1989 ist die Verwendung von PCB-haltigen Produkten entsprechend einer internationalen Vereinbarung der OECD völlig untersagt.

Metabolismus und Ausscheidung von PCB aus dem Körper

Die verschiedenen PCB-Verbindungen (Kongenere) werden je nach Anzahl der gebundenen Chloratome durch unterschiedliche Reaktionen von den Entgiftungsenzymen der Phase 1, den Cytochrom-P450-Oxygenasen, vorwiegend in der Leber oxidiert und abgebaut. Dabei werden bei den niedrig chlorierten PCB Hydroxylgruppen (OH-Gruppen) an die freien Stellen der Benzolringe gebunden (Hydroxylierung), und als Nebenprodukte entstehen dabei Sauerstoffradikale. Daher ist auch die erhöhte Zahl der beobachteten Leberschädigungen nach PCB-Exposition zu erklären (Kalberlah et al., 2002). Die Hydroxyverbindungen werden anschließend mit Glukuronsäure, Glutathion oder Sulfat verbunden und über die Niere oder den Darm, also über den Urin oder mit dem Kot ausgeschieden.

Die Anteile von PCB, die sich auf den Urin oder den Kot verteilen, hängen vom jeweiligen Aufnahmepfad ab. Oral aufgenommene PCB werden beispielsweise zu 90% mit dem Kot ausgeschieden, wie Tierversuche ergeben haben. Nach Aufnahme über die Haut scheiden Affen etwa 60% der aufgenommenen PCB mit dem Urin aus (zit. in Kalberlah et al., 2002).

Die **biologische Halbwertszeit**, also die Dauer, in der die Hälfte der aufgenommenen PCB aus dem Körper ausgeschieden und abgebaut ist, hängt ebenfalls sehr stark von der Zahl der gebundenen Chloratome der jeweiligen PCB-Kongenere ab. In einer Reihe von Studien mit den verschiedenen PCB-Gemischen (Arochlor-Gemische 1242, 1248, 1254, 1260) wurden beim Menschen Halbwertszeiten zwischen 0,5 und 65 Jahren abgeschätzt. Dabei haben die höher chlorierten PCB längere Halbwertszeiten, da sie durch die Cytochrom-Oxygenasen nur langsam oder gar nicht oxidiert werden können (ATSDR, 2000).

Toxische Wirkungen von PCB und chronische Krankheiten

Fast alle der im Wohn- und Baubereich vorkommenden Chemikalien haben abhängig von der Dosis der Einwirkung einen schädigenden Effekt auf den Zellstoffwechsel, der einige Lebensfunktionen beeinträchtigt oder gar ganz ausschaltet. Besonders fatal wirken sich diese Effekte im Nervensystem aus, da das Nervensystem die Lebensvorgänge des Organismus koordiniert und für die Verarbeitung von Sinnesreizen und Informationen im Gehirn zuständig ist. Grundsätzlich unterscheidet man bei toxischen Effekten zwischen spezifischen Wirkungen, die nur an ganz bestimmten Strukturen oder Molekülen der Zelle ansetzen, und unspezifischen Wirkungen, die eine Vielfalt von Lebensfunktionen stören.

Größere epidemiologische Studien über den Zusammenhang zwischen der Belastung durch PCB und chronische Krankheiten gab es bis 2012 nur wenige. Eine Umfrage der Gewerkschaft Erziehung und Wissenschaft an 35 von 76 angefragten Wiesbadener Schulen ergab einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Häufung von Krankheiten bei den Lehrern und der Belastung der Schulen mit PCB.

Tabelle: Vergleich der Häufigkeit der Krankheitsfälle an 35 Alt- und Neubauten von Wiesbadener Schulen.

Die Altbauten wurden vor 1930, die Neubauten etwa um das Baujahr 1970 erstellt. In fast allen Neubauten aus der Zeit um 1970 sind PCB sowie weitere flüchtige organische Schadstoffe (VOC) nachweisbar. Die Befragung der Kollegien wurde 1995 unter der Leitung des Schadstoffbeauftragten der GEW, Jürgen Jäger, durchgeführt.

Art der Krankheit	Neubau	Altbau
Tumore (aktuelle Fälle)	9	1
Mammakarzinom	3	1
Immunschädigung	15	8
Leberschäden	5	3
Allergien	55	19
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	46	15
Schilddrüsenstörung	18	9
Stoffwechselstörung (Diabetes u.a.)	15	6
Hyperpigmentierung	15	5
Hautveränderungen	41	11
Hormonstörung	4	0
Haarausfall (nicht erblich)	35	12
Blutwertveränderungen PCB	28	3
Infekt obere Atemwege	42	20
Bronchialerkrankung	28	14
Hörschädigung	1	1
Trockene Nasenschleimhaut	1	0
Fehlgeburten	0	2
Summe der Fälle	321	130

Die Ergebnisse der Tabelle stellen keine exakte statistisch verwertbare Studie dar, weil die Zahl der in beiden Bauarten befragten Lehrer wohl nicht genau bekannt war, und die Ergebnisse damit eigentlich nicht vergleichbar waren. Die Ergebnisse geben dennoch einen Trend an, der noch genauer untersucht werden müsste. Demnach besteht der Verdacht, dass die dauerhafte Einwirkung von PCB-Raumluft-Belastungen, die für Neubauten der Jahre um 1970 meist gegeben war, bei Lehrern vermehrt Fälle von chronischen Krankheiten und Symptomen unterschiedlicher Art verursacht, was auf ein breites Wirkungsspektrum der PCB-Stoffe hindeutet. Professor Frentzel-Beyme, Experte für medizinische Statistik der Universität Bremen, plante eine entsprechende größere Studie, erhielt dafür von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und anderen Wissenschaftsorganisationen jedoch bislang keine Mittel.

Allgemeine toxische Eigenschaften von PCB

PCB wie auch die verwandten chlorierten Dioxine gehören zu den lipophilen (fettlöslichen) chlorierten Kohlenwasserstoffen, die chemisch sehr stabil sind und im Körper nur sehr langsam abgebaut werden. Sie werden im Fettgewebe gespeichert und treten von da aus in Wechselwirkung mit Zellmembranen, was sich besonders auf Nervenzellen im Gehirn schädlich auswirkt. In den Zellmembranen „schwimmen“ wichtige

Funktionsproteine wie Korke auf einer zähen „Teichoberfläche“. Sie dienen u.a. der Signalübertragung zwischen den Zellen und damit der Regulation des Stoffwechsels. Wenn ein Signalmolekül an eines dieser Funktionsproteine (Rezeptor) bindet, dann ziehen diese Proteine häufig zu Aggregaten zusammen und lösen auf der Membran-Innenseite ein weiteres Signal aus.

Die PCB- und Dioxin-Moleküle passen von ihrer Größe und Struktur her gut in die Zellmembran und verweilen dort. Dabei behindern sie das Zusammenschwimmen der Funktionsproteine. Folge: Die Funktionen der Signalübertragung zwischen den Zellen sind gestört, und damit die gesamte Informationsübertragung zwischen den Zellen, wie sie z.B. bei der Erregungsleitung der Nervenzellen stattfindet. So kommt es u.a. zu Ausfallerscheinungen der Gehirn- und Nervenfunktionen (Scholz, 2001).

Niederchlorierte PCB sind reaktiver und werden im Organismus schneller abgebaut, jedoch kann der Metabolismus zu Zwischenprodukten (Arenoxide) führen, die stärker toxisch sind als die Muttersubstanz, und die im Verdacht stehen, in der Erbsubstanz Mutationen auszulösen (Robertson, 1993). Je mehr Chloratome im Molekül vorhanden sind, desto geringer ist die Entgiftungsaktivität in der Leber. Ab 8 Chloratomen findet überhaupt keine Entgiftung mehr statt, und die PCBs werden im Fettgewebe deponiert.

Untersuchungen zur **subakuten und chronischen Toxizität** belegen vor allem die krebsauslösende Wirkung, die neurotoxischen Wirkungen, die sich in Störungen des Verhaltens äußern, und die Störungen des Immunsystems und der Reproduktion. In Fütterungsstudien an Affen wurden Veränderungen immunologischer Parameter und Verhaltensstörungen des Nachwuchts im Bereich von bis zu $<10 \mu\text{g}/(\text{kg KG} \cdot \text{Tag})$ festgestellt. Die akute Toxizität der PCB ist demgegenüber gering (UBA, 1999).

Organtoxizität

PCB-Verbindungen können bei chronischer Verabreichung an Versuchstiere neben Krebs auch Organschäden als Folge von Zelltod (Nekrosen) verursachen. Gefunden wurde dies bei Ratten in Leber, Lunge, Nebennierenrinde, Pankreas, Niere, Herz, Arterien, Schilddrüse, Thymusdrüse und Milz, wobei Mischungen von PCB 126 und 153 besonders hochwirksam waren (NTP, 2006b).

Leber: PCB wirkt auf die Leber toxisch. Dies ist schon seit der Studie von Chen und Dubois (1973) bekannt, die eine Enzyminduktion durch PCB in der Leber nachwies und eine Nicht-Effekt-Konzentration („No Adverse Effect Level“, NOAEL) von $100 \mu\text{g PCB}/\text{kg x Tag}$ fanden. In einer späteren Studie (Arnold et al., 1997) fanden sich bei Affen bereits bei $80 \mu\text{g PCB}/\text{kg x Tag}$ erniedrigte Serumspiegel von Carnitin, Bilirubin und Globulinen, die als lebertoxische Effekte interpretiert werden. Weitere Studien von Chu et al. (1996 a,b, 1998) haben toxische PCB-Wirkungen auf die Leber von Ratten bereits bei etwa $3,9 \text{ mg}/\text{kg PCB 105}$ in Form von Gewebsveränderungen und Fettleber-Bildung nachgewiesen. Der NOAEL von $100 \mu\text{g PCB}/\text{kg x Tag}$ wird daher für die Leber als deutlich zu hoch angesehen (Kalberlah et al., 2002).

Herz-Kreislauf-System: Das Dioxin-ähnliche PCB-126 verursacht ebenso wie 2,3,7,8,-Tetrachlor-dibenzo-p-dioxin [TCDD] nach wöchentlicher chronischer Zufuhr in Ratten von $64 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht bereits nach 5 Wochen Behandlung entzündungsartige Veränderungen in Herz-Kranzgefäßen (Arteriosklerose), eine Erhöhung der Blutkonzentration von Cholesterin, erhöhten Blutdruck und eine Zunahme der Myokard-

Masse (Jokinen et al., 2003; Lind et al., 2004).

Knochen und Skelett: Es gibt aus mehreren Studien Hinweise darauf, dass bereits relativ geringe Konzentrationen einer chronischen PCB-Belastung dosisabhängig mit einer verminderten Knochendichte zusammenhängen (Hodgson et al., 2008). Die Wirkungen waren auch von der Art der PCB-Kongenere abhängig.

Weitere unspezifisch-toxische Wirkungen von PCB

Mutagenität

Chromosomenbrüche in menschlichen Lymphozyten entstehen dosisabhängig durch Gemische verschiedener PCB-Kongenere, wie z.B. PCB 77 und 52, die sich gegenseitig in der Wirkung verstärken. Schäden an der DNS durch andere Schadstoffe werden durch PCB verstärkt (VUA, 1999).

Krebsauslösung

Bei **Versuchstieren** wurden meist dosisabhängig verschiedene Krebsarten durch langzeitige, d.h. bis zu 2 Jahre lange Verabreichung von niedrigen PCB-Konzentrationen ausgelöst: Cholangiome und Leberzell-Adenome als Leberkrebs, Lymphknoten-, Darm-, Lungen-, Schilddrüsen-, Ovarien-, Mundschleimhaut-, Nebennierenrinden-, Uteruskrebs, Leukämien und Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreas), und dies schon im Bereich von 10 bis 1000 Nanogramm (ng) pro Kilogramm Körpergewicht. Mischungen von PCB 126 und 153 sowie PCB 126 und 118 erwiesen sich als besonders hoch wirksam (zit. nach VUA, 1999; ATSDR, 2011; NTP, 2006a-e). In der Leber wurden beispielsweise bei Ratten histologische Veränderungen und Krebsgeschwülste nach langzeitiger Gabe von relativ niedrigen PCB-Dosen im Futter (1-2 mg/kg x Tag) nachgewiesen (Mayes et al., 1998). Eine weitere Studie zeigte diese Wirkungen bereits bei Ratten mit Dosen im Nanogramm-Bereich (10, 22, 46, und 100 ng toxische Äquivalente (TEQ)/kg Körpergewicht in Maisöl) (National Toxicology Program, 2006). Bei mehreren Studien fällt auf, dass die PCB-Kongenere 126 und 153 eine besonders hohe krebsauslösende Wirkung für verschiedene Krebsarten (Pankreas-, Leber-, Ovarien-, Schilddrüsenkrebs) haben (mehrere Studien, zit. in ATSDR, 2011). PCB 126 gehört zu den coplanaren dioxinartigen PCBs, und PCB 153 zu den nicht-coplanaren PCBs, somit ist hier kein einheitlicher Wirkungsmechanismus erkennbar.

Hinweise auf krebserzeugende Wirkungen beim Menschen ergeben sich auch aus Beobachtungen an belasteten Schulen: Auffällig war am PCB-belasteten Gymnasium in Bad Urach das gehäufte Auftreten von malignen Erkrankungen bei Schülern und Lehrern. Zwischen 1980 bis 2000 traten bei bisher mindestens 11 Schüler/innen Erkrankungen des blutbildenden oder lymphatischen Systems oder Hodentumoren auf. Im Durchschnitt besuchten 800 bis 1000 Schüler, davon 54% Mädchen, dieses Gymnasium. Unter sechs von 80 Lehrern und Lehrerinnen traten Kolonkarzinome und je ein Mamma-Ca., Prostata-Ca. und ein Melanom auf. Ungewöhnlich war die Geschlechterverteilung, im Schülerkollektiv waren lediglich zwei Mädchen betroffen, bei den Lehrern nur eine Frau, alle anderen Betroffenen waren männlich. Die PCB-Belastung am Gymnasium Bad-Urach war hoch: Durch verschiedene Institute durchgeführte Raumluftmessungen ergaben zwischen 1500 und knapp 10 000 ng PCB/m³ Luft liegende Raumluftwerte, gemessen und berechnet nach

dem LAGA-Verfahren. Die höchsten Werte wurden im Bereich der Verwaltung und des Lehrerbereiches gemessen (Köster, 2001).

Fallstudien beim **Menschen** zeigen Korrelationen mit Brustkrebs, Non-Hodgkin-Lymphom, und vor allem Prostata-Krebs mit dem PCB-Gehalt im Blut oder im Fettgewebe der Patienten oder auch der Mutter der Patienten während der Schwangerschaft (mehrere Studien zit. in ATSDR, 2011; Ritchie et al., 2005). Dabei sind offenbar die höherchlorierten nicht-planaren PCBs besonders bei der Auslösung von Prostata-Krebs wirksam. Söhne von Müttern mit erhöhten PCB-Konzentrationen im Blut haben häufiger Prostatakrebs als Kontrollpersonen (Hardell et al., 2003 und 2004). Dies weist auf eine krebsauslösende Wirkung von PCB als Folge einer Störung der fötalen Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane hin. Langzeitige niedrig dosierte Konzentrationen von PCB und Organochlor-Pestiziden wie Lindan tragen nach mehreren epidemiologischen Studien zu einem erhöhten Risiko für Prostatakrebs bei (Ritchie et al., 2003 und 2005).

Nach WHO besteht ein „begründeter Verdacht auf krebserzeugendes Potential und fruchtschädigende Wirkung“. All diese toxischen Effekte sind möglicherweise auf die beim Metabolismus der PCB-Verbindungen im Zellstoffwechsel entstehenden Peroxi- und Epoxi-Verbindungen zurückzuführen. Diese sehr reaktiven Verbindungen sind Produkte des Abbaustoffwechsels, der vorwiegend in der Leber stattfindet. Dabei kommt es hier aber zu einer „Giftungsreaktion“, bei der die Metaboliten noch giftiger sind als die Ausgangsstoffe selbst. Diese Sauerstoff-Verbindungen sind chemisch sehr reaktionsfähig, sodass sie u.a. die Erbsubstanz DNS direkt angreifen, diese verändern und dadurch Mutationen auslösen können. Wenn diese Mutationen dann auch noch in den so genannten Krebsgenen erfolgt sind, kann ein unregelmäßiges Zellwachstum, eben Krebs, die Folge sein.

Fortpflanzungs- und Entwicklungstoxizität

Der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) wertet PCB als reproduktionstoxisch und fruchtschädigend, also die Fortpflanzung und die vorgeburtliche Entwicklung betreffend (Nöthlich, 2001; Kalberlah et al., 2002). Eine Vielzahl von Studien hat verringertes Geburtsgewicht, verkleinerter Kopfumfang, eine verkürzte Schwangerschaftsdauer und ein verzögertes Wachstum des Säuglings im Zusammenhang mit einer PCB-Belastung des Nabelschnurblutes, des Blutes oder dem PCB-belasteten Fischkonsum der schwangeren Mutter nachgewiesen. Auch wurde ein statistischer Zusammenhang zwischen erhöhter PCB-Belastung während der Schwangerschaft und der Häufigkeit von Kryptorchismus bei männlichen Nachkommen gefunden (Brucker-Davis et al., 2008). Bei Kryptorchismus verbleiben die Hoden in der Bauchhöhle, was auf eine unvollständige Ausprägung männlicher Geschlechtsmerkmale hinweist. Der Entwicklungsstand der Kinder bei der Geburt war häufig verzögert, wenn bei der Mutter erhöhte PCB-Werte in Muttermilch, Kolostrum (Milchdrüsen-Flüssigkeit während der Schwangerschaft) oder im Nabelschnurblut gemessen wurde. Auch ist die Funktionsfähigkeit des optischen sensorischen Systems von Kindern in Abhängigkeit von der PCB-Belastung der Mütter während der Schwangerschaft beeinträchtigt (Riva et al., 2004). Die Befunde wurden auch durch eine Reihe von entsprechenden Tierversuchen mit Ratten, Rhesus- und Cynomolgus-Affen bestätigt (zit. in Kalberlah, 2002, A. 147f.). Bei Ratten zeigten die Nachkommen von PCB-belasteten Muttertieren dosisabhängig Veränderungen im Körpergewicht, Körpergröße, Schwanzlänge, bei den Organengewichten (Nieren, Geschlechtsorgane, Uterus),

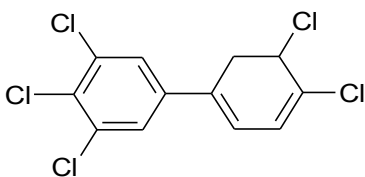
sowie eine deutlich dosisabhängige Verminderung der Konzentrationen der Schilddrüsenhormone T3 und T4 (Kobayashi et al., 2008; zit in ATSDR, 2011). Das PCB-Gemisch „Arochlor 1016“ vergrößerte bei den Nachkommen von belasteten Ratten-Weibchen den Abstand des Anus und der Genitalöffnung, das Prostatagewicht und verminderte das Gewicht des Nebenhodens (Gupta, 2000), was auf Veränderungen bei der geschlechtsspezifischen Entwicklung und damit auf Geschlechtshormon-artige Wirkungen von PCB hinweist (siehe unten).

Allgemeinbefinden

Personen, die täglich in PCB-belasteten Gebäuden arbeiten, und die entsprechend erhöhte Blutplasma-Konzentrationen von verschiedenen PCB-Kongeneren aufweisen, leiden unter mehr subjektiven Allgemeinbeschwerden als Kontrollpersonen, die in nicht-PCB-belasteten Gebäuden arbeiten. Dabei wurde ein paradoxer Dosiseffekt festgestellt: Testpersonen, die mit niedrigeren PCB-Konzentrationen belastet waren, zeigten signifikant höhere Beschwerdewerte als Personen mit höheren Belastungskonzentrationen, aber auch höhere Beschwerdewerte als Kontrollpersonen mit Hintergrund-Belastung (Broding et al., 2008). Dieser Befund weist darauf hin, dass das klassische Dosis-Wirkungsdogma der Toxikologie bei den komplexen Wirkungsmechanismen von PCB im Nerven- und Hormonsystem nicht anwendbar ist, und dass auch geringe PCB-Konzentrationen in der eingeatmeten Luft gegebenen Falls stärkere Allgemeinbeschwerden verursachen können als höhere Konzentrationen.

Wirkungsmechanismen im Stoffwechsel

Beim Wirkungsmechanismus der PCB-Verbindungen muss zwischen den koplanaren Dioxin-artigen PCB-Kongeneren und den nicht-koplanaren PCB-Kongeneren unterschieden werden. Bei den koplanaren PCB-Verbindungen sind die beiden Benzolringe des Moleküls in einer Ebene („koplanar“) angeordnet. Dies ist der Fall, wenn keine Chloratome an den Positionen 2, 2', 6 und 6' an diesen Benzolringen gebunden sind und dann die koplanare Molekülstruktur behindern können. Beispiel: 3,3',4,4',5-Pentachlor-biphenyl:



3,3',4,4',5-Pentachlor-biphenyl

Dioxinartige koplanare PCB

Eine besonders hohe biologische Aktivität haben die so genannten koplanaren PCB-Kongeneren, deren 2,2' und 6,6'-Positionen nicht mit Chloratomen besetzt sind, sodass sich die beiden Benzolringe in einer Ebene (koplanar) anordnen können. Sie werden auch als dioxinähnliche PCB-Kongeneren bezeichnet. Zu den PCB-Kongeneren mit hoher Aktivität gehören insbesondere diejenigen mit einer Chlorierung in 3,3',4,4'-Position (PCB Nr. 77, 105, 126, 156 bis 169, 170). Die höchsten toxischen Äquivalenzfaktoren (TEF, eine

Vergleichsgröße zur Beurteilung der Toxizität im Vergleich mit Tetrachlor-Dioxin, TCDD), haben PCB-126 (3,3',4,4',5-Pentachlor-biphenyl) mit TEF = 0,1 und PCB-169 (3,3',4,4',5,5'-Hexachlor-biphenyl) mit TEF = 0,01.

Die koplanaren Dioxin-ähnlichen PCB-Verbindungen binden an den so genannten **Ah-Rezeptor** (Arylhydrocarbon-Rezeptor, AhR) im Zellinneren in verschiedenen Organen, vor allem in der Leber (s. Abb. unten). Dort löst der dadurch aktivierte Ah-Rezeptor Signalketten aus, über die Gene zur vermehrten Produktion verschiedener Enzyme aktiviert werden (Enzyminduktion). Dies hat Einfluss auf den gesamten Zellstoffwechsel und das Entgiftungssystem der verschiedenen Organe. So werden in der Leber insbesondere das Enzym Arylhydrocarbon-Hydrolase sowie eine Reihe weiterer am Abbau von Kohlenwasserstoffen beteiligter Enzyme, wie z.B. die Cytochrom P450-abhängigen Oxigenasen (CYP) gebildet, die am körpereigenen Entgiftungsmechanismus beteiligt sind. Diese Enzyme wandeln außerdem verschiedene aromatische Verbindungen wie z.B. Benzo-a-Pyren und Amino-Anthracen in toxische Metaboliten um. Dabei entstehen u.a. sehr reaktionsfähige und daher giftige Epoxide und Peroxide, die als „oxidativer Stress“ bekannt sind und auch Krebs auslösen können (Mersch-Sundermann et al., 1996; Ballschmitter, 2003).

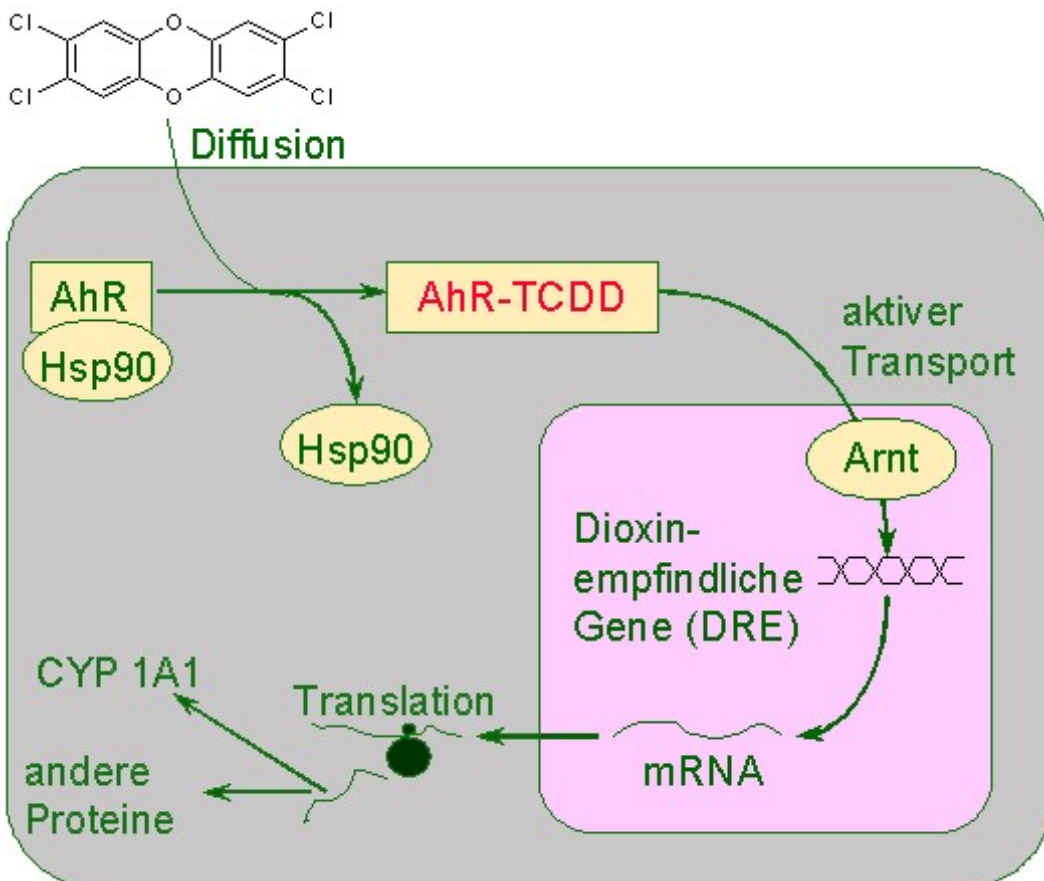


Abb.: Aktivierung des Ah-Rezeptors (AhR) durch chlorierte Dioxine und dioxinähnliche PCB. Nach Bindung der Dioxine/ PCB-Verbindungen spaltet AhR das Protein Hsp 80 ab. Der Ah-Rezeptor interagiert mit dem „ah-receptor-nuclear-translocator“ (ARNT) und bildet einen DNS-bindenden Proteinkomplex, der die Transkription von Genen aktivieren kann [Whitlock, 1999]. Im Zellkern werden Dioxin-empfindliche Gene durch den Proteinkomplex ARNT aktiviert, darunter auch Gene für Enzyme des Entgiftungssystems, die Cytochrom-P450-

Monooxygenasen (CYP), wie z.B. CYP 1A1 (Nach Schmidt, 2003).

Die Wirkung auf den Ah-Rezeptor gilt als typisches Merkmal von dioxinähnlichen Giftstoffen. Koplanare PCBs haben eine mit den Dioxinen verwandte Struktur und zeigen folglich auch einen den Dioxinen ähnlichen Wirkungsmechanismus. Als Folge von Langzeitwirkungen dioxinartiger PCB treten schließlich pathologische Veränderungen in Leber, Nieren und im Magen-Darmtrakt auf.

Nach Erkenntnissen von Toxikologen der Universität Mainz hat der Ah-Rezeptor normalerweise die Funktion, den Botenstoff cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) zu binden und anschließend in den Zellkern zu wandern, um dort als Induktionsfaktor verschiedene Gene zu aktivieren. Durch Dioxine und dioxinartige PCBs wird dieser natürliche Vorgang lang anhaltend gestört. Dadurch werden die „falschen“ Gene aktiviert, was zur chronischen Toxizität der Dioxine und PCBs beiträgt (Oesch-Bartlomovicz et al., 2005).

Wirkungen in der Leber

Durch die Entgiftungsreaktionen in der Leber entstehen hochtoxische Metaboliten. So bildet das Entgiftungsenzym Cytochrom P450 2B1 (CYP 2B1) aus PCB ein toxisches Arenoxid. Dieses besitzt radikalische Eigenschaften, ist somit hochreaktiv, kann daher mit der körpereigenen Erbsubstanz DNS sowie mit der RNS und Proteinen reagieren und so deren biologische Funktionen inaktivieren. Auch diese Reaktion kann als unspezifisch gelten, da das Enzym CYP 2B1 eine größere Zahl verschiedener Fremdstoffe binden kann, wie aus der pharmakologischen Forschung zum Arzneimittelabbau bekannt ist.

In der 2. Phase der Entgiftung wird das PCB-Arenoxid an Glutathion, Glukuronsäure oder Schwefelsäure gekoppelt und/oder auch hydroxyliert. Die dadurch entstandenen PCB-Produkte kann der Körper leichter ausscheiden. Andererseits senken die hydroxylierten PCB-Metabolite über die Bindung an ein Transport-Protein die Thyroxin-Konzentration im Blut und können somit für die Schilddrüsen-Funktionsstörungen verantwortlich sein (Waller et al., 1999).

Wirkungen der nicht-dioxinartigen PCB

Nicht-dioxinähnliche PCB sind vor allem für neurotoxische Wirkungen der PCB von Bedeutung. Während die dioxinähnlichen PCB-Kongeneren über den Arylhydrocarbon-Rezeptor (AhR) und die Cytochrom-P450-1A1-Enzyme (CYP 1A1) wirken, aktivieren die **nicht-dioxinähnlichen, nicht coplanaren PCBs** den AhR nicht. Sie induzieren meist CYP-Isoenzyme der Subfamilie 2 wie CYP 2B1 und 2B2 bei der Ratte (Phenobarbital-Typ) über andere im oder am Zellkern befindliche Rezeptoren, darunter PXR (Pregnan-X-Rezeptor) und CAR (Constitutiver Androstan-Rezeptor) (Al-Salman und Plant, 2012). Über diese Rezeptoren werden Transkriptionsfaktoren aktiviert, die u.a. an ein sogenanntes „Phenobarbital Responsive Enhancer Module“ (PBREM), einer charakteristischen Promotor-Region (Konsensus-Sequenz) am 5'-Ende des Enzymgens, gebunden werden. Man vermutet, dass diese Reaktion von Bedeutung für die Toxizität der nicht-dioxinähnlichen PCBs ist (Schrenk, 2003).

Nicht-dioxinähnliche PCBs zeigen in Zellkulturen Wirkungen, die mit ihrer Toxizität zusammenhängen können. Dazu gehört die Hemmung des durch genotoxischen Stress

ausgelösten Zelltods (Apoptose) mit der Folge, dass Genmutationen zu Stoffwechsel- und Entwicklungsstörungen führen können. Zusätzlich werden eine Hemmung der Kommunikation zwischen Leberzellen und eine Zunahme des intrazellulären Calciums in Nervenzellen verursacht (Schrenk, 2003).

Nicht-dioxinähnliche PCBs schädigen im Tierexperiment ebenfalls das Nervensystem und führen zu Verhaltensstörungen. Wie die dioxinähnlichen PCBs fördern sie auch die Tumorbildung, zeigen reproduktions- und entwicklungstoxische sowie immuntoxische Wirkungen. Sie führen zu funktionellen Störungen des ZNS bei Kindern, deren Mütter überdurchschnittlich hohe PCB-Gehalte im Nabelschnurblut aufwiesen, und erniedrigten den Thyroxinspiegel von Säuglingen nach Stillen mit Muttermilch, die erhöhten PCB-Gehalt hatte (Schrenk, 2003).

Neurotoxische Wirkungen: Epidemiologie

Es gibt Hinweise dafür, dass eine chronische berufliche Belastung mit PCB statistisch mit einer größeren Häufigkeit von neurodegenerativen Krankheiten wie Parkinson, Demenz und Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) vorwiegend bei Frauen und weniger bei Männern verbunden ist (zit. in ATSDR, 2011). Vorgeburtliche Verabreichung von PCB 126 an Ratten-Muttertiere führte bei den Nachkommen zu kognitiven und Verhaltensstörungen, die in speziellen Verhaltenstests festgestellt wurden (Mehrere Studien, zit. in ATSDR, 2011). Die Tiere zeigten vermehrtes Angstverhalten und verminderte soziale Interaktion. Eine Verabreichung von PCB-77 während der Trächtigkeit führte auch bei den Muttertieren zu verändertem Verhalten: sie wendeten sich weniger ihrem Nachwuchs zu und vernachlässigten die Pflege und den sozialen Kontakt. Der Nachwuchs zeigte eine verminderte Gewichtszunahme (Simmons et al., 2005).

PCB hat offenbar auch einen Einfluss auf die Regulation des Hormonhaushalts durch das Zentralnervensystem (ZNS). So stört PCB die Regulation des Wasserhaushalts bei Ratten durch das Hormon Vasopressin. Dehydrierte Ratten, die PCB mit der Nahrung zugeführt bekamen, schütteten im ZNS weniger Vasopressin aus als unbelastete Kontrolltiere, während die PCB-belasteten Ratten im Plasma stark erhöhte Vasopressin-Konzentrationen hatten (Coburn et al., 2005).

Neurotoxische Mechanismen

Die neurotoxischen Wirkungen von PCB sind auf toxische Mechanismen an Nerven- und Gliazellen des Gehirns auch während der Entwicklungsphasen der Föten zurückzuführen. Die dioxinähnlichen coplanaren PCB verursachen im Gehirn über die Aktivierung des Ah-Rezeptors sowie durch Hemmung antioxidativer Enzyme **oxidativen Stress**. Beim Abbau der niedrig chlorierten PCB durch Cytochrom-p450-Enzyme des Entgiftungssystems entstehen Hydroxi-PCB als Metaboliten sowie Sauerstoffradikale als Nebenprodukte (Reaktive Sauerstoffverbindungen, ROS).

Diese reaktionsfähigen Zwischenprodukte lösen neurodegenerative Vorgänge im Gehirn aus, die schließlich zu einem Abbau von Nervenzellen im Gehirn führen können. Man hat nachgewiesen, dass PCB sowohl in Nervenzell-Kulturen als auch im Hippocampus, der Großhirnrinde und im Kleinhirn von Ratten oxidativen Stress bewirkt (Venkatamaran et al., 2007; Selvakumar et al., 2012), der wiederum Signalketten auslöst, die bis zum

programmierten Zelltod führen können (Dreiem et al., 2009).

In den betroffenen Hirnregionen oxidieren die ROS die Proteine zu Protein-Carbonylen und hemmen dadurch auch die Funktion des Enzyms Acetylcholin-Esterase sowie auch eine ganze Reihe weiterer Enzyme, die an der Beseitigung von Sauerstoffradikalen beteiligt sind, wie die Superoxid-Dismutase (SOD), Katalase (CAT), Glutathion-peroxidase (GPx), Glutathion-S-transferase (GST). In der Studie mit PCB-belasteten Ratten (Arochlor 1253 je 2 mg/kg KG x Tag 30 Tage lang) wurde eine Anreicherung von Wasserstoffperoxid und des Neurotransmitters Acetylcholin, und eine verstärkte Lipid-Peroxidation nachgewiesen. Gleichzeitig nimmt die Konzentration von Vitamin C und von reduziertem Glutathion im Gehirngewebe der PCB-belasteten Ratten ab. Wenn die Ratten mit der Nahrung zuvor jedoch Vitamin C (100 mg/kg x Tag) gleichzeitig mit dem PCB-Gemisch bekamen, dann normalisierten sich bis auf reduziertes Glutathion alle durch PCB veränderten Laborwerte wieder (Venkatamaran et al., 2007). Der antioxidativ wirksame Pflanzenstoff Quercetin verhindert ähnlich wie Vitamin C die oxidativen Schäden an Nervenzellen des Hippocampus, die durch PCB ohne Quercetin bei den Ratten ausgelöst wurden (Selvakumar et al., 2012). Besonders das Quercetin ist geeignet, die Superoxid-Anionen und Hydroxi-Radikale, die durch PCB erzeugt werden, abzufangen (Sun et al., 2007). Dies beweist, dass die toxischen PCB-Effekte im Gehirn in engem Zusammenhang mit oxidativem Stress stehen, und dass diese Effekte mit antioxidativ wirksamen Stoffen wie Vitamin C oder Quercetin zumindest theoretisch therapiert werden können.

Auch die in den Membranen der Nervenzellen gebundenen **ATPasen** (Na+K+-ATPase, Ca²⁺-ATPase and Mg²⁺-ATPase) werden durch Sauerstoffradikale, die als Folge einer PCB-Belastung produziert werden, in ihrer Funktion gehemmt (Sridevi et al., 2007). ATPasen haben eine wichtige Funktion bei der Erregungsleitung der Nervenfasern, indem sie Natrium-, Kalium- und Calciumionen durch die Membranen transportieren und dabei Energie durch Spaltung von ATP (Adenosin-Triphosphat) gewinnen. Oxidativer Stress hemmt daher die Erregungsleitung in den Nervenfasern. Vermutlich hängen damit die Symptome einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit sowie der chronischen Erschöpfung bei PCB-belasteten Personen zusammen. Wenn die als Versuchstiere dienenden Ratten gleichzeitig mit dem PCB-Gemisch (Arochlor 1254) Vitamin E (Alfa-Tocopherol) mit der Nahrung erhielten, dann normalisierten sich die Werte für den oxidativen Stress (Wasserstoffperoxid, Lipid-Peroxide, reduziertes Glutathion) in den untersuchten Hirnregionen (Hippocampus, Hypothalamus) wieder. Daraus folgt, dass die neurotoxischen Wirkungen von PCB durch das reduzierend wirkende Vitamin E ebenso wie mit Vitamin C oder Quercetin neutralisiert werden können, indem der oxidative Stress vermindert wird (Sridevi et al., 2007). Einen ähnlichen regenerierenden Effekt gegen den oxidativen Stress hat auch das Schlafhormon Melatonin, das den PCB-belasteten Ratten in die Bauchdecke (intraperitoneal) injiziert worden war. Damit konnten die gehemmten Aktivitäten der ATPasen ebenfalls wieder aktiviert werden (Venkatamaran et al., 2008). Melatonin hat ebenfalls reduzierende und Radikal-neutralisierende Eigenschaften

Die als Folge der PCB-Wirkungen entstandenen Sauerstoffradikale und deren Folgeprodukte oxidieren und verändern wichtige Funktionsproteine des Gehirns. Dabei entstehen chemisch stabile Protein-Carbonyle, die mit einem Funktionsverlust der Proteine und Enzyme verbunden sind, was wiederum einen Einfluss auf die Signalsysteme der Zellen hat (Malorni et al., 1994; Caner et al., 2006; Shacter, 2000).

Als Folge dieser PCB-Wirkungen wird eine Kette von Vorgängen insbesondere im

Hippocampus ausgelöst: Erregung von Glutamat-ausschüttenden Nerven, verstärkte Aktivierung des NMDA-Rezeptors, Aktivierung von NO-Synthasen, oxidativer Stress und Peroxynitrit-Bildung, was unter dem Begriff „Übererregungstoxizität“ (Exzitotoxizität) zusammengefasst wird (Selvakumar et al., 2012; Venkataraman et al., 2008). Der Hippocampus ist für den Eingangsspeicher der Informationsverarbeitung, also das Kurzzeitgedächtnis, und für die emotionale Bewertung der zu speichernden Informationen zuständig. Die häufig berichteten Gedächtnisstörungen bei Personen mit PCB- oder Dioxin-Belastung ist demnach auf mögliche neurodegenerative Vorgänge auf Grund von Exzitotoxizität im Hippocampus zurückzuführen.

Die freien Radikale, die als Folge der PCB-Wirkungen im Gehirn entstehen, hemmen die Aktivität des Enzyms **Acetylcholin-Esterase** in den betroffenen Hirnregionen (Tsakiris, 2001). Dieses Enzym hat eine große Bedeutung für die kognitiven Funktionen des Gehirns: Es baut den Neurotransmitter Acetylcholin nach der Ausschüttung an den Synapsen ab, sodass die Synapse bei neuen Nervenerregungen wieder funktionsfähig ist. Wenn die Acetylcholin-Esterase durch PCB gehemmt ist, dann befindet sich zwischen den Synapsen zu viel Acetylcholin, und es kommt zur Übererregung der Acetylcholin-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran. Dies kann im Gehirn eine Übererregung von Glutamat-ausschüttenden Nerven verursachen. Glutamat wiederum ist ebenfalls ein Neurotransmitter, der den **NMDA-Rezeptor** aktiviert. Eine übermäßige Aktivierung des NMDA-Rezeptors wiederum löst vielfältige Schädigungsmechanismen im Gehirn aus, die oben bereits als „Exzitotoxizität“ (Übererregungstoxizität) bezeichnet wurden, und die bis zum programmierten Zelltod (Apoptose) führen können (Bak et al., 2011). Damit kommen auch PCB und chlorierte Dioxine in Verdacht, neurodegenerative Krankheiten und die Multiple Chemikalien-Überempfindlichkeit (MCS) auszulösen. Eine Kombinationswirkung von PCB/Dioxinen und Organophosphaten, wie sie bei Landwirten und Chemie-Arbeitern häufig vorkommt, führt sehr wahrscheinlich zu potenzierenden Effekten.

PCB verursachen ferner eine Hemmung der Dopamin-Produktion sowie der Calcium-Rückresorption in Nervenzellen des Hirnstamms. Niederchlorierte PCB, wie z.B. 2,5,2'5'-Verbindungen, reduzieren signifikant den Dopamin-Gehalt im Gehirn. Einige PCB-Verbindungen (z.B. in Arochlor 1016, nicht aber Arochlor 1260; beides sind Handelsnamen für PCB-Gemische), reduzieren die Dopaminkonzentration in der Substantia Nigra des Gehirns, offenbar durch Hemmung des Enzyms Tyrosin-Hydroxylase, das an der Dopamin-Bildung beteiligt ist (Seegal, 1991 und 1993; Schoeters und Birnbaum, 2004). Diese Wirkungen erfolgen unabhängig von der bisher festgestellten Wirkung der coplanaren PCB- Kongeneren auf den Arylhydrocarbon-Rezeptor (AhR). Die Verminderung der Dopamin-Konzentration im Gehirn wurde auch bei Ratten nachgewiesen. Außerdem hemmen die in der Ortho-Position chlorierten PCB-Kongeneren die molekularen Transportsysteme für Dopamin in den synaptischen Vesikeln im Gehirn von Ratten bereits bei niedrigen Konzentrationen von 4 Mikromol/Liter (μM). Die Hemmwirkung bezüglich des Dopamin-Transports durch die PCB-Kongeneren ist kompetitiv und betrifft die Dopamin-Bindungsstelle am Transportsystem. Die nicht-ortho-chlorierten PCB zeigten diese Wirkung nicht (Mariussen et al., 1999). Dies zeigt, dass toxische PCB-Wirkungen an Neurotransmitter-Transportsystemen im Gehirn sehr empfindlich von speziellen Molekülstrukturen der PCB-Kongeneren abhängig sind.

Dopamin spielt als Transmitterstoff im Gehirn eine wichtige Rolle. Es reguliert u.a. die Hormonausschüttung des Hypophysen-Vorderlappens und ist ferner an der Regulation der

motorischen Nervenfunktionen im Kleinhirn beteiligt. Dopaminmangel führt bekanntlich zu den Symptomen der Parkinson-Krankheit, die durch Muskelzittern an den Extremitäten gekennzeichnet ist. Bisher ist noch nicht klar, ob PCBs an der Auslösung der Parkinson-Krankheit beteiligt sind. Außerdem fördert Dopaminmangel eine Disposition zu andauernder depressiver Gemütslage.

PCB kann auch im Kleinhirn toxische Wirkungen auslösen, indem es dort über den oxidativen Stress die Ausprägung der Dopamin-Rezeptoren an den Membranen der Nervenzellen hemmt und schließlich neurodegenerative Vorgänge auslöst, wie mit PCB-belasteten Ratten nachgewiesen wurde. Der toxische PCB-Effekt konnte durch das antioxidativ wirksame Quercetin gehemmt werden (Bavithra et al., 2012).

Durch die veränderten Konzentrationen an Neurotransmittern im Gehirn wird auch das Verhalten beeinflusst. Dies wurde u.a. mit PCB-belasteten Ratten im so genannten „open field“, einer Versuchsanordnung für motorisches Verhalten, untersucht. Die Messung ergab signifikante Aktivitätssteigerungen am 30. Tag nach der Geburt, wenn das Muttertier 40 mg des rekonstituierten PCB-Gemisches pro kg Futter erhalten hatte (Lilienthal et al., 1999). Die PCB-belasteten Tiere zeigten außerdem nach Konditionierung ein geringeres Vermeidungsverhalten gegenüber Stressreizen, was auf geringere Gedächtnisfunktionen und Lernleistungen schon bei weitaus geringeren PCB-Konzentrationen in der Nahrung (5 mg/kg) im Vergleich zum vorigen Experiment (Lilienthal et al., 1999).

Diese und weitere Verhaltensuntersuchungen mit PCB-belasteten Ratten in der gleichen Studie haben gezeigt, dass PCB-Belastung während der Entwicklung von Ratten insbesondere die emotionalen Komponenten des Verhaltens verändert, während das räumliche Lernen nicht beeinflusst wird. Insgesamt spricht dies für PCB-bedingte Veränderungen der Amygdala (Mandelkern im Gehirn), während der Hippocampus nach den vorliegenden Ergebnissen nicht betroffen ist (Lilienthal et al., 1999).

Dazu kommen noch die für alle zyklischen chlorierten Kohlenwasserstoffe typischen schädlichen Wirkungen auf Nervenzellen: Die Fremdstoffe lagern sich in die Membranen der Nervenzellen ein und behindern dadurch deren Funktion bei der Weiterleitung von Nervensignalen. Folge: verlangsamte Informationsverarbeitung im Gehirn, dadurch verlangsamte Reaktionsfähigkeit, „retardierte Intelligenz“, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, gestörte vegetative Regulation der Organfunktionen, Multiple Chemikalien-Sensitivität.

PCB-Verbindungen führen außerdem zu vermehrtem oxidativem Stress und als Folge davon zur Schädigung der Nervenmembranen im Gehirn durch die so genannte Lipid-Peroxidation, zur Hemmung der Ionentransportsysteme in den Nervenmembranen (Na,K-ATPase, Ca-ATPase), wie mit PCB-belasteten Ratten als Versuchstiere nachgewiesen wurde (Sridevi et al., 2007). Diese Wirkungen haben Folgen, wie z.B. eine verlangsamte Informationsverarbeitung im Gehirn, dadurch verlangsamte Reaktionsfähigkeit und eine Verminderung kognitiver Fähigkeiten, sowie wegen Schädigung der Mitochondrien und den dadurch bedingten Energiemangel Müdigkeit, chronische Erschöpfung, Schlaflosigkeit und gestörte vegetative Regulation der Organfunktionen.

Bei PCB-Belastung wird dem entsprechend häufig das **Chronische Erschöpfungssyndrom** (Chronic Fatigue Syndrome/Myalgische Enzephalitis, CFS/ME) beobachtet. Dabei sind u.a. auch Störungen des Kurzzeitgedächtnisses typisch. Diese lassen sich nach neuen Erkenntnissen der Gehirnforschung dadurch erklären, dass das Riechhirn eine wesentliche Funktion für die Übertragung von Informationen aus dem Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis hat (Fernandez, G., 2001). Das Riechhirn wird aber bei hohen PCB-

Konzentrationen in der Atemluft besonders stark geschädigt, da der Aufnahmepfad für PCB direkt über das Riechepithel in der Nase und den Riechnerv zum Riechhirn verläuft (Apfelbach et al., 1998).

Gehirnschäden

Die beschriebenen neurotoxischen Wirkungen von PCB wurden auch mit bildgebenden Verfahren der Gehirn-Diagnostik bestätigt. PCB verursachen demnach **schwere funktionale Schäden im Gehirn**, wie mit Verfahren der Computer-Tomografie (PET, SPECT) nachgewiesen wurde (Bartenstein, 1998; Heuser und Mena, 1999). Im Computerbild waren Gehirnbereiche zu sehen, bei denen die Durchblutung stark herabgesetzt bis völlig ausgeschaltet ist, während bei unbelasteten Kontrollpersonen die Gehirndurchblutung völlig gleichmäßig erschien. Diese im Computerbild sichtbaren Gehirnregionen mit Mangel durchblutung werden als Läsionen gedeutet, die auf gefäßzerstörende und neurodegenerative Vorgänge zurückzuführen seien.

PCB steht also im dringenden Verdacht, bei chronischer Einwirkung in zumindest einzelnen Fällen eine Paralyse des Gehirns zu verursachen. Was dies zusammen mit den übrigen beschriebenen neurotoxischen Wirkungen von PCB hinsichtlich des Einflusses auf die Ergebnisse der „Evaluationsstudien“ zur Schülerleistung und Schulqualität („PISA“ und andere) bedeutet, kann man nur ahnen, aber nie genau ermessen. In niederländischen Studien wird sogar betont, dass die PCB-Aufnahme beim Menschen bereits beim derzeitigen vorhandenen Umweltniveau neurotoxische Wirkungen zur Folge hat. Jede zusätzliche Belastung, wie z.B. durch die Arbeit an kontaminierten Schulen, sei „natürlich mit entsprechenden toxischen Effekten verbunden“ (zit. nach Frentzel-Beyme, 2001).

Kalberlah et al. (2002, S. 167) weisen darauf hin, dass neurotoxische Effekte durch PCB zusätzlich auch als Sekundärwirkungen als Folge von Einflüssen von PCB auf die Schilddrüsenfunktion entstehen können. Für diesen Fall muss mit Kombinationswirkungen durch direkte und indirekte toxische Effekte von PCB auf das zentrale und periphere Nervensystem gerechnet werden.

Neurotoxische Effekte und Störungen der Gehirn-Entwicklung bei Kindern

Bei PCB wurden bislang Schädigungen von Gehirnfunktionen der Kinder nach pränataler Belastung, also durch PCB-Exposition der schwangeren Mutter, beschrieben bzw. nachgewiesen. Dies schließt nicht aus, dass neurotoxische Wirkungen auch bei Expositionen im späteren Alter auftreten können. Nach neueren Befunden wird der Stoffgruppe der PCB große Bedeutung für neurotoxische Wirkungen zugemessen (Sahwky Hafez Habash, 2001). So wurden bei Kindern und Jugendlichen als Folge einer PCB- und/oder Dioxin-Belastung der Mutter während der Schwangerschaft sowie auch durch PCB-Belastung der Kinder selbst Entwicklungsstörungen nachgewiesen, die Lernstörungen, Verminderung der Intelligenz und aggressives Verhalten zur Folge hatten (Patandin et al., 1999; Schettler et al., 2000; Marquardt, Schäfer, 2003, S.646; Schantz, Widholm, Rice, 2003; Koopman-Esseboom, Weisglas-Kuperus, et al., 1996; Walkowiak et al., 2001). Hormonartige Wirkungen von PCB sollen auch nach einer Untersuchung des Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience während der Entwicklung des Nervensystems der Kinder dort zu Dauerschäden führen (Kuroda et al., 2005).

PCB-Stoffe können die Blut-Plazenta- Schranke durchdringen und danach direkt auf die sich entwickelnden Nervenzellen des Gehirns im Fötus schädigend einwirken. Somit ist nicht verwunderlich, dass PCBs einen negativen Effekt auf Lernfähigkeit, Gedächtnis und motorische Aktivitäten haben (Tilson et al., 1990). Der Zusammenhang zwischen der PCB-Belastung der Muttermilch und der verminderten geistigen Entwicklung der Kleinkinder war statistisch eindeutig. Dabei war das Ausmaß der Intelligenzentwicklungsstörung sogar abhängig von den gemessenen PCB-Konzentrationen. Der Effekt trat pränatal und postnatal auf. Aus den gefundenen Dosis-Wirkungsbeziehungen wurde geschlossen, dass schon die gegenwärtige Hintergrundbelastung mit PCB schädlich auf die geistig-motorische Entwicklung wirkt.

PCB werden wegen ihrer Wirkung auf die Gehirnentwicklung bei Föten und Kleinkindern auch für das Krankheitsbild **ADHS** (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom) verantwortlich gemacht. Das Ausmaß der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen der Kinder korreliert mit der PCB-Dosis, mit der die Mutter vor der Geburt belastet war (Stewart et al., 2000, 2003, 2005). Die Schäden wirken sich erst im Alter von 11 Jahren stärker aus, wenn die Leistungen der Kinder in der Schule gefordert sind. In einer Studie wurde festgestellt, dass die Auswirkungen von pränatal erworbenen Schädigungen durch PCB im Alter von 11 Jahren größer waren als diejenigen von Kindern, deren Mütter mit der Muttermilch größere PCB-Mengen an die Kinder abgegeben haben (zit. in Ribas-Fito et al., 2001). Daraus ist zu schließen, dass die Gehirnentwicklung des Fötus im Mutterleib stärker anfällig für neurotoxische Schädigungen durch PCB ist als die weitere Entwicklung des Gehirns nach der Geburt.

Die Entwicklungsstörungen durch PCB bewirken eine Verkleinerung des Spleniums im Corpus Callosum, dem so genannten Balken, der die beiden Hirnhälften verbindet. Dies wurde mit Magnetresonanz-Tomografie (MRT) bei 4-jährigen Kindern festgestellt, in deren Nabelschnurblut PCB nachgewiesen wurde. Das Splenium ist unter anderem für die Regulation der Impulssteuerung zuständig. Die Studie zeigte einen etwa linearen Zusammenhang zwischen der Verkleinerung des Spleniums im Corpus Callosum, der Menge der PCB-Verbindungen im Nabelschnurblut und der Fehlerzahl beim Leistungstest (Continuous Performance Test, den die Kinder absolvieren mussten) (Stewart et al., 2003). Die Wissenschaftler untersuchten einen Teil derselben Kinder nochmals im Alter von 8 bis 9 Jahren mit weiteren psychischen Leistungstests. Sie stellten eine stärkere Impulsivität im Verhalten der Kinder in Abhängigkeit von der Dosis der pränatalen PCB-Belastung fest (Stewart et al., 2005). Damit war erstmals ein langzeitiger und pränataler Dosis-Wirkungseffekt von PCB auf Strukturen und Funktionen des Gehirns im Zusammenhang nachgewiesen worden. Die Befunde lassen sich in Übereinstimmung mit der bekannten Funktion des Corpus Callosum bezüglich der Impulskontrolle erklären.

In einer weiteren Studie fanden die Forscher, dass die Effekte der pränatalen Belastung durch PCB auf das kindliche Verhalten etwa in der Größenordnung lagen, wie diese durch Methylquecksilber und Blei zusammen bewirkt werden (Stewart et al., 2006). Damit muss von einer besonders starken neurotoxischen Wirkung der PCB bei den Entwicklungsprozessen des Gehirns ausgegangen werden.

Die **biochemischen Folgen** von PCB-Wirkungen im Gehirn bei den sich entwickelnden Föten wurden bei Ratten untersucht. In den Gehirnen von Jungtieren, deren Muttertiere PCB-Belastungen über die Nahrung ausgesetzt waren, wurden Verminderungen der Konzentrationen verschiedener wichtiger Funktionsproteine des Gehirns nachgewiesen, wie

das saure fibrilläre Glia-Protein, das Synaptophysin und Calcineurin im Riechhirn, Kleinhirn und Stammhirn der neugeborenen Ratten. Dies weist auf langzeitige Veränderungen von Strukturen und Funktionen von Glia- und Nervenzellen in bestimmten Hirnregionen der Ratten als Folge vorgeburtlicher PCB-Belastungen hin (Morse et al., 1996). Eine vorgeburtliche Belastung von Ratten mit nicht-koplanaren PCB verursachte eine abnormale Entwicklung der primären Hörzentren des Großhirns (Kenet et al., 2007), und es gibt Hinweise für Störungen des Hörvermögens als Folge der postnatalen Einwirkung von PCB auf die Gehirnentwicklung (Crofton et al., 2000).

Durch den von PCB verursachten Thyroxin-Mangel werden negative Effekte auf die Entwicklung der Gehirn- und Nervenfunktionen bei Kindern verursacht, was insbesondere negative Auswirkungen auf die Entwicklung von Intelligenz und Lernfähigkeit hat. Ferner wurde eine Hemmung der Dopamin-Produktion sowie der Calcium-Rückresorption in Nervenzellen des Hirnstamms nachgewiesen. Niederchlorierte PCB, wie z.B. 2,5,2'5'-Verbindungen, reduzieren signifikant den Dopamin-Gehalt im Gehirn (Seegal, 1993). PCB stören auch den Dopaminstoffwechsel im präfrontalen Cortex, einer Region der vorderen Großhirnrinde, die für das Lernen und die gefühlsmäßige Wertung von Gedächtnisinhalten von besonderer Bedeutung ist. PCB haben offenbar einen Einfluss auf Transmittersysteme des Gehirns und stören somit die Informationsverarbeitung im Gehirn (Seegal, 1996).

Wirkungen auf das Immunsystem

In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass das Immunsystem ein primäres Zielorgan für Dioxin (2,3,7,8-TCDD) und die strukturell ähnlichen polyhalogenierten aromatischen Kohlenwasserstoffe ist. Darin sind eingeschlossen die polychlorierten Dibenzodioxine, polychlorierte Dibenzofurane, polychlorierte Biphenyle und polybromierte Biphenyle.

Veränderungen in der Funktion des Immunsystems und eine vermehrte Anfälligkeit für Infektionskrankheiten wurden bereits in Dosisbereichen gefunden, die weit unter denen lagen, die eine signifikante Schädigung der Lymphozyten verursachten [Burlinson et al., 1996]. Sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort sind nach TCDD-Einwirkung gehemmt. Dies weist daraufhin, dass TCDD vielfältige zelluläre Ziele innerhalb des Immunsystems beeinflusst. Viele vergleichende Studien sind zu diesem Themenkomplex über polyhalogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe veröffentlicht worden (zit. in Schmidt, 2003).

PCB-Gemische lösen – ähnlich den polychlorierten Dioxinen und Furanen - Veränderungen der lymphatischen Organe, wie Rückbildung der Thymusdrüse, verminderte Bildung von Immunabwehrzellen im Rückenmark, Verkleinerung und Rückbildung der Milz und der Lymphfollikel in den Lymphknoten aus (ATSDR, 2011). Bei Kindern kommt es zu funktionellen Defekten des Immunsystems, wenn die Mutter während der Schwangerschaft mit PCB belastet war. So ist beispielsweise die Antikörper-Antwort auf Impfstoffe wie das Diphtherie- und Tetanus-Toxin dosisabhängig von der PCB-Konzentration vermindert (Heilmann et al., 2006).

PCB wirken bereits bei relativ geringen Konzentrationen (100 nM, nanomolar) toxisch auf Thymusepithelzellen, die in den folgenden elektronenmikroskopischen Aufnahmen deutliche Veränderungen zeigten (Schmidt, 2003).

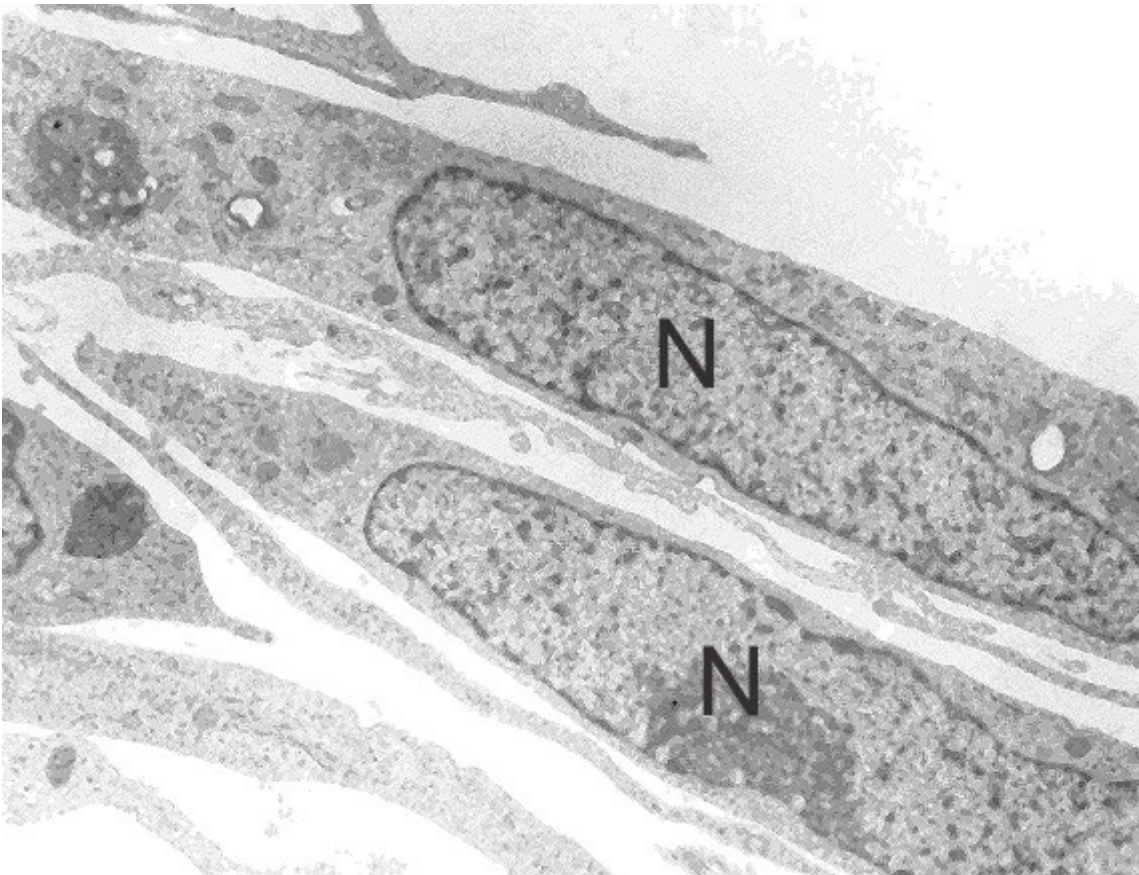


Abbildung: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme (x3000) kultivierter Thymusepithelzellen vom Menschen, unbehandelt. Gleichmäßig geformte, nebeneinanderliegende Zellen (N=Nukleus). (Nach Schmidt, 2003).

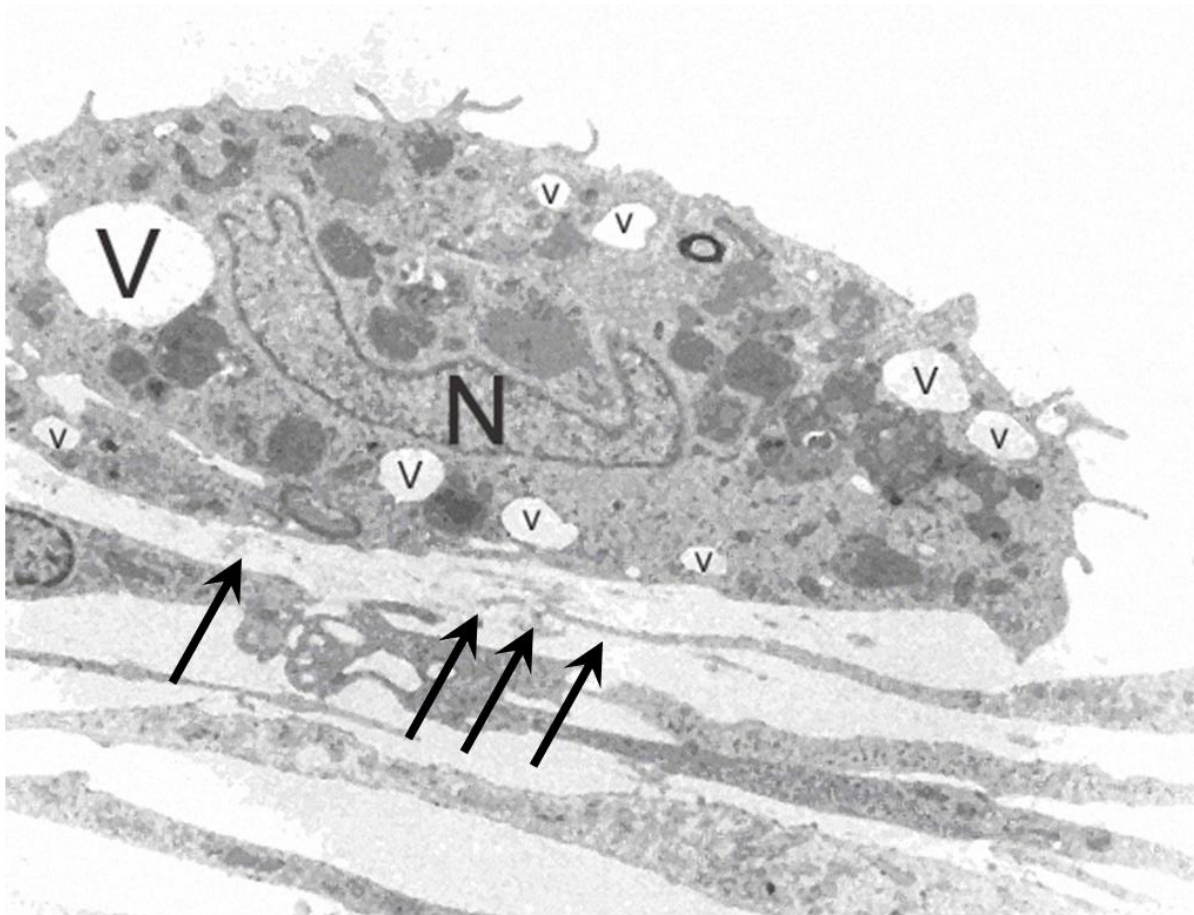


Abbildung : Elektronenmikroskopische Aufnahme (x3000) kultivierter Thymusepithelzellen, behandelt mit PCB 126 über insgesamt drei Tage. Ausgeprägte Bildung von Vakuolen (V), deformierter Zellkern (N) sowie Anreicherung von extrazellulärer Matrix in der Zellumgebung (Pfeile). (Nach Schmidt, 2003).

Die Zellen zeigten nach Behandlung mit PCB 126 deutliche Deformierungen, darunter eine Vielzahl einzelner Ausläufer. Der Zellkern ist ebenfalls verformt und vergrößert (Abb.) Innerhalb der behandelten Zellen fallen ausgeprägte Vakuolen auf. Auch eine Vermehrung intrazellulärer Bestandteile sowie eine deutliche Anreicherung extrazellulärer Matrix in der Umgebung der Zellen sind zu sehen (s. Abb. oben; nach Schmidt, 2003).

Die Atrophie des Thymus ist eine der charakteristischsten biologischen Wirkungen der chlorierten Dioxine, insbesondere des Tetrachlor-dibenzo-dioxins (TCDD), auf das Immunsystem. TCDD wirkt toxisch auf Präthymozyten im Knochenmark und in der fetalen Leber, noch bevor diese in den Thymus einwandern konnten [Fine et al., 1989; 1990]. TCDD hemmt auch die T-Zell-Differenzierung innerhalb des Thymus, vor allem auf der CD4+CD8+-Stufe der T-Zell-Differenzierung. Andererseits fördern TCDD und dioxinähnliche PCB die Differenzierung der Thymus-Epithelzellen und die damit zusammenhängende Ausprägung von Integinen auf deren Zelloberfläche. Integrine sind Proteine, die als Rezeptoren für Kollagen, Fibronectin und Vitronectin fungieren, und die daher zur Bindung von Zellen an die Matrix oder an Gewebe wie z.B. Epithelien im Thymus dienen. Im Thymus dient dies möglicherweise zu Selektion von Immunzellen und damit auch zur Immusuppression. Es gibt außerdem Studien, die zeigen, dass TCDD und PCB auch eine verstärkte Apoptose der Thymozyten bewirken [Mehrere Studien, zit. nach

Schmidt, 2002; Kamath et al., 1998].

Es ist anzunehmen, dass diese hier beschriebenen TCDD-Wirkungen im Thymus auf die dioxinartigen PCB-Kongenere zutreffen. So führte die Behandlung mit PCB 126 zu qualitativ ähnlichen Effekten. Die Effekte auf die α -Ketten der Integrine, die nach Behandlung mit TCDD gesehen wurden, waren größtenteils auch nach PCB 126-Behandlung zu finden. Auch die Größenordnung der Veränderungen lag im Bereich derer, die mit 1,0 nM bzw. 10 nM TCDD erzielt wurden. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass TCDD bereits im picomolaren Konzentrationsbereich innerhalb kurzer Zeit zu einer Veränderung des Differenzierungsgrades der Thymusepithelzellen vom Menschen führt. Zusammen mit den Veränderungen bei Adhäsionsmolekülen und der extrazellulären Matrix deuten die Befunde darauf hin, dass das Thymusepithel als primäres Zielgewebe für Schädigungen durch polyhalogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe einschließlich PCB in Frage kommt (Schmidt, 2003).

Immunhemmender Wirkungsmechanismus über den Ah-Rezeptor

Die toxischen Effekte auf das Immunsystem treten dosisabhängig von der PCB-Menge auf und schwächen die Funktionen des Immunsystems bei der Abwehr von Infektionskrankheiten deutlich. Die immunsuppressive Wirkung von PCB ist offenbar von der Aktivierung des Ah-Rezeptors abhängig (siehe Anfang des Kapitels zu den dioxinartigen PCB). Es wurde gezeigt, dass Mäusestämme, die einen Ah-Rezeptor mit hoher Affinität ausprägen (z.B. Ahbb-C57B1/6 (B6)-Mäuse), wesentlich sensitiver gegenüber den immunsuppressiven Wirkungen des TCDD und der dioxinartigen PCB waren als die Mäusestämme, die einen Ah-Rezeptor mit geringer Affinität bilden (z.B. Ahdd-DBA/2 (D2)-Mäuse) [Birnbbaum et al., 1990; Kerkvliet et al., 1990]. Vergleichende Studien mit verschiedenen PCDD-, PCDF- und PCB-Kongeneren, die sich in ihrer Bindungsaffinität an den Ah-Rezeptor unterscheiden, haben ergeben, dass Kongenere mit einer höheren Bindungsaffinität eine wesentlich stärkere Immunsuppression hervorgerufen haben als Kongenere mit einer niedrigeren Bindungsaffinität [Kerkvliet et al., 1985; Davis und Safe, 1988, 1989, 1990].

Offenbar verursacht die Aktivierung des Ah-Rezeptors durch dioxinähnliche PCB Schäden an verschiedenen Zellen des Immunsystems, die zur Immunsuppression führen. Als Folge einer PCB-Belastung sind nämlich Defekte bei T-Lymphozyten, insbesondere eine Verminderung der Suppressor-T-Zellen verbunden mit einer Erhöhung der Allergie-Antikörper vom Typ IgE, ferner niedrigere Gamma-Interferon-Spiegel sowie Interleukin-4-Spiegel nachzuweisen (Daniel et al., 2001; Huber et al., 2000). Folge ist eine erhöhte Rate von allen Infektionskrankheiten, wie Erkältungen, Virus- und Bakterien-Infektionen. Ferner: Bei PCB-Belastungen mit den höher chlorierten PCBs Nr. 138, 153 und 180 wurde eine Erhöhung der Konzentration von Autoantikörpern festgestellt (Huber, 2002).

PCB als hormonwirksamer Umweltschadstoff: Störung der Schilddrüsenfunktion und Einfluss auf die Reproduktionsfunktionen

In neuerer Zeit werden PCB, wie einige andere umweltrelevante Kontaminanten, als sog. „endocrine disruptors“ oder „endocrine modulators“ diskutiert, also Stoffe mit hormonartigen Wirkungseigenschaften, die Einflüsse auf die geschlechtliche Entwicklung

und den Schilddrüsenhormonstatus haben und mit gestörter Fertilität und einem erhöhten Krebsrisiko bei den Fortpflanzungsorganen in Verbindung gebracht werden. Östrogene Wirkqualitäten zeigten in Tierversuchen und in In-vitro-Experimenten verschiedene technische PCB-Gemische (Aroclor) und die meisten der untersuchten PCB-Kongeneren und PCB-Hydroxy-Metaboliten, wohingegen non-ortho-PCB (z. B. PCB-77) und mono-ortho-PCB (z. B. PCB-105) als antiöstrogen anzusehen sind. Die insgesamt überwiegende östrogene Wirksamkeit von PCB (environmental estrogen) stellt vermutlich einen Nettoeffekt aus östrogenen und antiöstrogenen Wirkungen der einzelnen Kongenere dar (zit. nach UBA, 1999).

Schilddrüsen-Wirkungen

Die Schilddrüsenhormone Trijod-Thyronin (T3) und Tetrajod-Thyronin oder Thyroxin (T4) haben eine mit mehreren PCB-Kongeneren verwandte Struktur (Strukturanalogie). Daher besteht der Verdacht, dass PCB in die Funktionen der Schilddrüsenhormone eingreift. Wenn beim Metabolismus der niedrig chlorierten PCB zusätzlich noch in der 4'-Position eine Hydroxylgruppe in das PCB-Molekül eingeführt wird, dann ist die Strukturanalogie zu den Schilddrüsen-Hormonen noch größer. Dadurch werden die toxischen Wirkungen von PCB auf Schilddrüsenfunktionen verstärkt. Die Schilddrüse hat eine überaus wichtige Funktion bei der Steuerung des Energiestoffwechsels des menschlichen Organismus.

Epidemiologische und tierexperimentelle Studien haben bestätigt, dass in Gegenwart von erhöhten PCB-Belastungen die Konzentrationen der freien Schilddrüsenhormone T3 und T4 (fT3, fT4) im Blut dosisabhängig von den PCB-Konzentrationen vermindert werden (Kodavanti et al., 1999). Dieser Zusammenhang gilt auch für die PCB-Belastung von Frauen und die dosisabhängige Verminderung der freien T4-Konzentrationen bei Neugeborenen (Wang et al., 2005). Die Konzentrationen des Schilddrüsen-stimulierenden Hormons TSH waren abhängig von der PCB-118-Konzentration erhöht (Osius et al., 1999). Noch stärker war der Effekt der PCB-Belastung der Ratten-Muttertiere (Arochlor 1245) auf die Absenkung der Konzentration von T4 im Vorder- und Kleinhirn der Föten, wobei auch dosisabhängige Wirkungen beobachtet wurden. Da gleichzeitig in den untersuchten Hirnregionen Ansammlungen von PCB und deren hydroxylierten Metaboliten festgestellt wurden, wird angenommen, dass die PCB-Metaboliten wegen ihrer Strukturverwandtschaft mit den Schilddrüsenhormonen für die Verminderung der T4-Konzentrationen im Gehirngewebe und im Plasma verantwortlich sind (Morse et al., 1996a), möglicherweise über eine Bindung von PCB-Metaboliten an Schilddrüsenhormon-Rezeptoren in der Hypophyse (Hirnanhangdrüse). Hier hemmen Schilddrüsenhormone normalerweise die Ausschüttung des übergeordneten Hormons, nämlich des Schilddrüsen-stimulierenden Hormons TSH. Damit wäre zu erklären, dass PCB je nach Art der Kongenere über eine Rückkopplungswirkung an der Hypophyse zu einer Schilddrüsen-Unterfunktion führen kann.

Einen ähnlichen Zusammenhang zwischen PCB-Belastung und verminderten Schilddrüsenhormon-Werten fanden Perskey et al. (2001) bei Anglern in den USA, die PCB-belasteten Fisch konsumiert hatten. Eine PCB-Belastung der Mutter während der Schwangerschaft führte bei den neugeborenen Säuglingen zu verminderten Werten des Gesamt-T3 und -T4 (TT3, TT4). Dabei zeigten koplanare, dioxinartige PCB einen stärkeren statistisch signifikanten Zusammenhang mit den Schilddrüsenhormon-Werten als die nicht-

koplanaren PCB (Koopman-Esseboom et al., 1994). Diese Befunde wurden teilweise auch durch Tierversuche mit Ratten und Affen in mindestens 10 verschiedenen Studien bestätigt (zit. bei Kalberlah et al., 2002).

Als Folge der PCB-Belastung ist häufig das Volumen der Schilddrüse vergrößert, wie sie auch bei Patienten des Yu-Cheng-Unfalls nachgewiesen wurde (Langer et al., 1998; Aoki, 2001). Dies ist offenbar auf erhöhte Konzentrationen des Schilddrüsen-stimulierenden Hormons TSH zurückzuführen, die durch verminderte T3- und T4-Spiegel oder möglicherweise auch durch die Bindung von PCB-Metaboliten an Hormonrezeptoren in der Hypophyse verursacht wird, wobei PCB diese Rezeptoren hemmt. Dann entfällt die Rückkopplungswirkung der Schilddrüsen-Hormone, und TSH steigt an.

Entsprechend wurden vor allem bei Kindern erhöhte TSH-Konzentrationen im Blut gefunden, was auf eine Störung des Regelkreises zwischen T3 und TSH hinweist (3 Studien, zit. bei Kalberlah, 2002, S. 166). Dieser Regelkreis äußert sich darin, dass schon bei einer geringen Verminderung der Konzentrationen der Schilddrüsenhormone T3 und T4 im Hypophysen-Vorderlappen (Hirnanhangdrüse) die Synthese und Ausschüttung des Schilddrüsen-stimulierenden Hormons TSH deutlich verstärkt wird. Die Bestimmung der TSH-Konzentration im Blutserum gilt daher als eine sehr empfindliche Methode zur Feststellung einer Störung der Schilddrüsenfunktion. TSH wirkt dann auch als Wachstumsfaktor auf das Schilddrüsengewebe, das sich nun vergrößert, um den Mangel an Schilddrüsenhormonen auszugleichen (Pfannenstiel et al., 1998, S. 43f.). Entsprechend wurde bei Personen, die beruflich mit PCB belastet waren, sowie bei den Opfern des Yu-Cheng-Unfalls eine Schilddrüsen-Vergrößerung nachgewiesen (Langer et al., 1998; Aoki, 2001). Eine Reihe von Tierversuchen mit experimenteller PCB-Exposition hat die Vergrößerung der Schilddrüse als Folge dieser Exposition bestätigt (zit. bei Kalberlah et al., 2002, S. 166). Aus diesen Tierversuchen konnte sogar niedrigste Wirkungskonzentrationen (LOAEL) von PCB-Gemischen für die Vergrößerung der Schilddrüse abgeleitet werden, die je nach untersuchter Tierart zwischen 90 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Tag ($\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{d}$) bei der Ratte und 200 $\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{d}$ bei Affen lagen (Arnold et al., 1993 a,b). Das sind zwar relativ hohe Wirkungskonzentrationen, die deutlich (10-fach) über denen für neurotoxische Wirkungen liegen, sie zeigen aber, dass für diese PCB-Wirkungen ein Dosis-Wirkungseffekt nachweisbar ist, der als Beweis für die toxischen PCB-Wirkungen gilt.

Bei dem Yu-Cheng-Unfall waren 1968 in Japan 1800 Menschen nach Konsum von PCB-belastetem Reisöl an der „Reisöl-Krankheit“ erkrankt, bei der schwere Allgemeinsymptome wie chronische Müdigkeit, Schwäche, Polyneuropathie, Sehstörungen, Lebervergiftung (Gelbsucht), chronischer Kopfschmerz, Chlorakne und Hautverfärbungen auftraten (Henschler, 1993). Die chronischen Müdigkeitssymptome könnten mit einer Hemmung der Schilddrüsenfunktion durch PCB zusammenhängen, was exakt aber schwer beweisbar ist.

Die nachgewiesenen PCB-Wirkungen auf Schilddrüsenfunktionen stehen in Einklang mit Befunden aus **biochemische Untersuchungen**. So binden hydroxylierte PCB-Metaboliten - das sind Zwischenprodukte des PCB-Abbaus im Stoffwechsel, bei denen an den Benzolringen zusätzliche Hydroxylgruppen (OH-Gruppen) gebunden sind - an Transthyretin, ein Transportprotein für die Schilddrüsenhormone, sowie an Enzyme, die T3 und T4 oder deren Abbauprodukte abbauen. Dabei wird die Bindung des Schilddrüsenhormons T4 an Transthyretin gehemmt. Diese Wirkung hängt von der Art der PCB-Kongeneren ab (Darnerud et al., 1996; Sinjari und Darnerud, 1998). Da niedrig chlorierte PCB im Metabolismus stärker hydroxyliert werden als die hoch chlorierten PCB,

zeigen diese entsprechend auch eine höhere Toxizität bezüglich der Schilddrüsen-Funktionen (Casey et al., 1999). Kalberlah et al. (2002) zitieren noch einige weitere Studien, bei denen die Effekte auf die Schilddrüse beim Menschen und Versuchstieren nicht so deutlich zu erkennen waren.

Beeinflussung der Geschlechtshormon-Funktionen

PCB wird neben seinen neurotoxischen Wirkungen zu den **hormonwirksamen Umweltschadstoffen** („Endocrine Disruptors“) gezählt und steht dort in einer Reihe mit den übrigen hormonwirksamen Schadstoffen wie Nonylphenol, Bisphenol A, den Polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK), den als Kunststoff-Weichmacher genutzten Phthalaten, bromierten Flammschutzmitteln, organischen Zinn-Verbindungen wie Tributylzinn, dem Konservierungsmittel Triclosan, und einer ganzen Reihe von Pestizid-Wirkstoffen wie Malathion, Paraquat, Atrazin und andere (Smolka, 2012), die vorwiegend Funktionen der Geschlechtshormone beeinflussen. Man muss daher von einer hohen hormonwirksamen Hintergrundbelastung durch all diese Schadstoffe ausgehen, bei der eine zusätzliche PCB-Belastung auch bei niedrigen Konzentrationen chronische Störungen des Neuroendokrin-Immunsystems und damit chronische Allgemeinsymptome verursachen kann.

Bestätigt wurde diese Annahme u.a. durch Tierversuche mit weiblichen Ratten, die während der Trächtigkeit mit niedrigen Dosen eines PCB-Gemisches (Arochlor 1221, 0,1 und 1 mg/kg Körpergewicht) behandelt wurden. Bei den Nachkommen der F1- und F2-Generation war das Geschlechterverhältnis zu weiblichen Individuen verschoben, und die Konzentrationen weiblicher Geschlechtshormone waren verändert. Die Effekte waren in der F2-Generation noch stärker ausgeprägt als in der F1-Generation (Steinberg et al., 2008).

In einer Studie wurde ein Zusammenhang zwischen einer relativ geringen PCB-Belastung der Mutter und verminderten Geschlechtshormon-Konzentrationen (Testosteron, Östradiol) bei den neugeborenen Kindern gefunden (Cao et al., 2007). Bereits niedrige Konzentrationen von östrogenartig wirkenden PCB (52, 70, 90, 101, 187) verminderten bei Mädchen signifikant das Alter des Eintritts der Menarche (Geschlechtsreife) (Denham et al., 2005). Bei Jungen dagegen verzögert sich offenbar die Geschlechtsentwicklung in Abhängigkeit von im Blut gemessenen PCB-Konzentrationen (Den Hond et al., 2002).

Auf Grund ihrer chemischen Struktur besitzen einige Biphenyle besondere Affinität zu Östrogenrezeptoren und induzieren so östrogentypische Effekte. PCB vermindern bei männlichen Ratten deutlich die Testosteron-Konzentrationen im Serum. Bei neugeborenen Rattenmännchen ist die Aktivität des Enzyms Aromatase im Hypothalamus, einem Teil des Zwischenhirns, und in der präoptischen Region des Großhirns vermindert (Lilienthal et al., 1999). Die Aromatase wandelt das männliche Geschlechtshormon Testosteron in das weibliche Estradiol um. Die Verringerung der Aromatase-Aktivität führt (paradoxaerweise) zu einer eher weiblichen Ausprägung des Gehirns, die sich im Verhaltensbereich in der gesteigerten Süßpräferenz zeigt. Vermutlich beruht dies auf einer direkten östrogenartigen Wirkung von PCB während der Gehirnentwicklung. Auch im Verhalten zeigte sich bei PCB-belasteten männlichen Ratten eine „Verweiblichung“: sie zogen im Vergleich zu den Kontrollen signifikant häufiger eine mit Saccharin gesüßte wässrige Lösung dem Wasser vor. Die Ergebnisse sprechen für eine anti-androgene oder auch pseudo-östrigene Wirkung des untersuchten PCB-Gemisches.

Studien mit Ratten bestätigten die östrogene Wirkung auf die Entwicklung der Tiere: Bei den Nachkommen von PCB-belasteten Muttertieren von Ratten waren Hoden, Nebenhoden, Samenblasen verkleinert und die Zahl der Spermien vermindert (Kuriyama et al., 2004; Hsu et al., 2007). Außerdem wurde die Aktivität von Genen für Enzyme der Apoptose-Signalwege (Caspasen, p53, Fas, Bax, bcl-2) verändert (Hsu et al., 2007), was für epigenetische Effekte von PCB spricht.

Zudem ist mit bislang noch nicht abschätzbaren **Kombinationswirkungen** verschiedener hormonwirksamer Umweltschadstoffe zu rechnen, die durch eine zusätzliche PCB-Belastung noch verstärkt werden können.

Entwicklungstoxische Wirkungen

In der so genannten „Michigan-Studie“ (Tilson et al., 1990; Jacobson et al., 1990) wurden Neugeborene von Müttern mit hohem Fischkonsum untersucht. Deren PCB-Belastung wurde aus der Anzahl der Fischmahlzeiten und der Fischart geschätzt. Als wesentliche Ergebnisse der Studien ergaben sich für die Neugeborenen von Fischessern und bei höheren Nabelschnurblut-Konzentrationen ein geringeres Geburtsgewicht und ein geringerer Kopfumfang.

In einer Follow-up-Untersuchung wurde bei elfjährigen Kindern der Michigan-Kohorte bei Berücksichtigung zahlreicher Confounder (gleichartig wirkender Einflussfaktoren) ein niedrigerer Intelligenzquotient bei den Kindern mit der höchsten PCB-Exposition in utero gefunden (Jacobson und Jacobson, 1996). Eine weitere Studie zeigte, dass die kognitive Entwicklung im Alter von 3,5 Jahren bei höheren PCB-Plasma-Konzentrationen der Mutter verzögert war. Dies könnte mit innerhalb der Normalbereiche verringerten Schilddrüsenhormonkonzentrationen im kindlichen Blutplasma bei vergleichsweise höherer PCB/PCDD/PCDF-Exposition zusammenhängen (Koopman-Esseboom et al., 1994).

Es gibt Hinweise aus der so genannten „Wisconsin-Studie“, dass eine hohe PCB-Belastung von Föten durch die mütterliche Plazenta mit einem verminderten Reflexverhalten und Muskeltonus sowie mit einer verminderten psychomotorischen Entwicklung der Neugeborenen und Kleinkinder zusammenhängt (Tilson et al., 1990, in UBA, 1999).

Zusammenfassende Einschätzung

Es bleibt festzustellen, dass bei dieser Vielzahl von Wirkungsarten und Wirkungsorten PCB als ein unspezifisch wirkendes „Ultragift“ bezeichnet werden muss. Als **chronische Folgewirkungen** nach langdauernder PCB-Exposition treten ständige Müdigkeit, häufige oder ständige Kopfschmerzen, Übelkeit, Taubheit einzelner Glieder, Veränderungen der Haut (Chlorakne, Pigmentbildungen), chronische Bronchitis und Lungenfunktionsstörungen, chronische Entzündungen der Nebenhöhlen, im Darm und im Magen, Schwellungen der Augenlider mit Eiterbildung auf. Dazu kommt nach einer Studie von Svati Patandin und Kollegen (1999) von der Erasmus-Universität Rotterdam ein deutlicher Zusammenhang zwischen PCB-Belastung der Mutter und Wachstumshemmung, Verhaltensstörungen und Veränderungen des Immunsystems beim Kind. Die PCB-Wirkungen werden bestätigt von aktuellen Fällen der PCB-Belastung an Schulen wie z.B. der Konrad-Adenauer-Grundschule in Köln-Esch, wo bei PCB-Konzentrationen bis zu 13000 ng/m³ mehrere LehrerInnen an gleichen Symptomen erkrankt waren. Die durch

PCB-Einwirkung ausgelösten chronischen Krankheiten werden im Folgenden erläutert.

3.4.1.3. PCB und chronische Krankheiten

Chronische Krankheiten können mit den **unspezifischen Wirkungen** von chlorierten Kohlenwasserstoffen zusammenhängen, zu denen Polychlorierte Biphenyle (PCB), aber auch die chlorierten Dioxine, DDT, Lindan und PCP (Pentachlorphenol) gehören.

Krankheitssymptomatik: Ein Fallbeispiel

Als Beispiel für eine typische Krankheitssymptomatik (Kasuistik) im Zusammenhang mit einer PCB-Belastung sei der Fall von H.H. geschildert, ein Elektriker, der in den 1980-er Jahren mit dem Austausch von Kondensatoren in Neonröhren-Lampen von Schulen in Oberfranken beschäftigt war (H.H., 2005).

Der Elektriker H.H. berichtete: Die defekten Kondensatoren waren stets mit einem braunen übelriechenden Öl verschmiert, das häufig in die Lampenschalen tropfte. H. H. arbeitete ohne Arbeitshandschuhe, niemals wurde er auf mögliche Gesundheitsgefahren und Risiken hingewiesen.

Die Krankheitssymptome begannen langsam und schleichend: zunehmende Müdigkeit, Kraftlosigkeit und Erschöpfungsgefühl, besonders am Morgen beim Aufstehen, „so als hätte man die Nacht durchgesoffen“, später zunehmende Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Kopfschmerzen, häufige Stirn- und Nebenhöhlenentzündungen, Schilddrüsenentzündung. Die Schilddrüse wurde operiert. Zunehmend traten auch Probleme bei der Arbeit auf: die Arbeitsplanung und Koordination und das Kurzzeitgedächtnis machten Schwierigkeiten, die Arbeitsleistung nahm ab. Vorgesetzte und Kollegen registrierten eine zunehmende angebliche „Arbeitsunwilligkeit“ und „Faulheit“ und ließen diese Kritik den Betroffenen auf vielfältige Weise spüren. Die Beschwerden dauerten jahrelang an ohne Aussicht auf Besserung. (Telefonische Mitteilung am 12.3.05).

Das Fallbeispiel weist auf eine chronisch systemische und neurotoxische Wirkung von PCB hin, die zu einer schweren Krankheit mit Allgemeinsymptomen führt, die am ehesten mit den Krankheitsbildern einer Toxischen Myelitis (ME), einem chronischen Erschöpfungssyndrom (CFS) und einer Toxischen Enzephalopathie (TE) beschrieben werden können. Die Zusammenhänge zwischen PCB-Exposition und Krankheit werden in Kapitel 4 anhand der toxischen Wirkungsmechanismen genauer erläutert.

Verschiedene epidemiologische Studien haben einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen PCB-Belastung des Körpers und der Häufigkeit von chronischen Krankheiten aufgezeigt (zit. in ATSDR, Update PCB, 2011). Dies betrifft beispielsweise den Zusammenhang zwischen PCB-Exposition und **Diabetes (Typ II)**, wobei sogar ein Dosiseffekt deutlich wurde (Rylander et al., 2005; Vasiliu et al., 2006; Chen et al., 2008; Codru et al., 2007; und weitere, zit. in ATSDR, 2011).

Eine PCB-Belastung der Muttermilch führt bei den Kindern zu einem Vitamin-D-Mangel und den damit verbundenen Krankheitssymptomen, die auf eine Störung des Calcium-Stoffwechsels zurückzuführen sind. In Tierversuchen wurde dies bestätigt: PCB-Mischungen bewirken bei trächtigen Rattenweibchen und deren Nachkommen dosisabhängig eine Verminderung der Serumkonzentrationen des Vitamin-D₃-Metaboliten

1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25-D), und dies bei PCB-Konzentrationen, wie sie bei menschlicher Muttermilch nachgewiesen wurde (Lilienthal et al., 2000). Vitamin-D-Mangel begünstigt eine ganze Reihe chronischer Entzündungskrankheiten (Spitz, 2009).

Belastungen durch chlorierte Dioxine und dioxinartige PCB korrelierten in Tierversuchen mit Ratten statistisch signifikant mit einer erhöhten Häufigkeit von **Arteriosklerose** der Herzkranzgefäße und pathologischen Herzmuskel-Veränderungen (Kardiomyopathie) (Jokinen et al., 2003). Mit PCB-126 behandelte Ratten zeigten erhöhte Serum-Cholesterinspiegel, erhöhten Blutdruck und eine erhöhte Herzmuskelmasse (Lind et al., 2004). Dieses Ergebnis stimmt überein mit dem einer Metastudie, nach der dioxinartige Verbindungen die Sterblichkeit an Herzinfarkt und Arteriosklerose erhöhen (Humblet et al., 2008). Diese Befunde bestätigen den Verdacht, dass PCB und Dioxine an der Auslösung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und der damit verbundenen Entzündungsmechanismen beteiligt sind.

3.4.1.4. Zusammenfassung der PCB-Wirkungen und Grenzwert-Betrachtung

Die Auswertung einer Vielfalt von Fachliteratur zu den toxischen Wirkungen von PCB, wie sie u.a. von Kalberlah et al. (2002) vorgenommen wurde, ergab, dass PCB als Gemisch auf mehrere Organsysteme des menschlichen Organismus, wie Leber, Gehirn, Nervensystem Hormonsystem toxisch wirkt. Dies ist sowohl durch epidemiologische Studien, Tierversuche als auch durch Studien zu den biochemischen Wirkungsmechanismen belegt. Auswertungen von Untersuchungen zu Dosis-Wirkungen von PCB haben nach Kalberlah et al. (2002) für den Menschen eine niedrigste Wirkungs-dosis (LOAEL) von 7,5 µg/kg x Tag und bei Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors von 450 eine tägliche Toleranzdosis (TDI) für PCB von 15 Nanogramm pro kg Körpergewicht und Tag (ng/kg x d) ergeben. Dieser Wert bezieht sich nur auf Einzelstoffexpositionen und berücksichtigt keine Kombinationswirkungen. Zudem ist die krebsauslösende Wirkung von PCB nicht eindeutig einem Schwellenwert zuzuordnen. Das ehemalige Bundesgesundheitsamt hatte einen täglichen Toleranzwert (TDI) von 1-3 Mikrogramm PCB pro kg und Tag abgeleitet, der 1988 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) als PCB-Grenzwert (TDI) bestätigt wurde. Das ist rund 100-fach mehr als der von Kalberlah et al. (2002) geforderte Wert.