Landesumweltamt
Nordrhein-Westfalen

Materialien

Nr. 62

Toxikologische Bewertung polychlorierter Biphenyle (PCB) bei inhalativer Aufnahme

Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen

Luft

Wasser

Boden

Abfall

Technik
Verfahren

Materialien

Nr. 62

Toxikologische Bewertung polychlorierter Biphenyle (PCB) bei inhalativer Aufnahme

von

Dr. Fritz Kalberlah

Dr. Johannes Schulze

Dr. Martin Hassauer

Jan Oltmanns

Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe, FoBiG GmbH

Werderring 16

79098 Freiburg

Landesumweltamt NRW, Essen 2002

Impressum:

Herausgegeben vom

Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen

Wallneyer Str. 6 • 45133 Essen

Telefon (02 01) 79 95 - 0 • Telefax (0201) 79 95 - 1448

e-mail: poststelle@lua.nrw.de

Essen 2002

Redaktion: Knut Rauchfuss

ISSN 0947-5206 (Materialien)

Gedruckt auf 100 % Altpapier ohne Chlorbleiche

Informationsdienste: Umweltdaten aus NRW, Fachinformationen.
- Internet unter **www.landesumweltamt.nrw.de**

Bereitschaftsdienst: Nachrichtenbereitschaftszentrale des LUA NRW
(24-Std.-Dienst): Telefon (0201) 714488

Vorwort

Neuere tierexperimentelle Daten zur Toxizität von PCB haben zur gesetzlichen Verankerung eines Bodenprüfwertes im Rahmen der Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung geführt, dessen Ableitung auf einer tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge (TDI) von 15 ng (kg KG)$^{-1}$ d^{-1} basiert. Der alte TDI-Wert (1 µg (kg KG)$^{-1}$ d^{-1}) von BGA/UBA, der in der Vergangenheit als Bewertungsgrundlage, u. a. zur Ableitung von Sanierungsleit- und Interventionswerten für Innenräume der Sanierungsrichtlinie NRW herangezogen wurde, wird damit in Frage gestellt.

Zur Klärung des Sachverhaltes wurde vom Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes NRW, vertreten durch das Landesumweltamt, eine Studie in Auftrag gegeben, in der eine aktualisierte toxikologische Bewertung von PCB unter besonderer Berücksichtigung der inhalativen Aufnahme vorgenommen wurde. Ein Kernstück der Arbeit liegt in der detaillierten Betrachtung unterschiedlicher Expositionsszenarien in Innenräumen in verschiedenen Gebäudetypen. Die Studie wurde vom Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBiG), Freiburg i. Br. erstellt und anschließend zusammen mit einem Fragenkatalog an ausgewiesene nationale PCB-ExpertenInnen verschickt.

Am 9. Oktober 2001 fand im Landesumweltamt NRW in Essen eine ExpertInnen-Anhörung zur toxikologischen Bewertung polychlorierter Biphenyle (PCB) bei inhaltiver Aufnahme statt. Die Ergebnisse der Diskussion sind dem beigefügten Protokoll der Anhörung zu entnehmen und wurden in einem gesonderten Gutachten von FoBIG aufgearbeitet. Sie sind in dem hier vorgelegten Bericht ausgewiesen und berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Arbeit sollen dazu dienen, die widersprüchliche Bewertung im Rahmen des Bundes-Bodenschutzgesetzes bzw. der Innenraumrichtlinien zu klären, um zukünftig ein einheitliches Vorgehen bei der Beurteilung von inhalativ aufgenommenen PCB zu ermöglichen und Anregung zu geben, Wissenslücken insbesondere zur inhalativen PCB-Aufnahme zu schließen.

Essen, im Mai 2002

Dr. Harald Irmer
Präsident
des Landesumweltamtes
Nordrhein-Westfalen

Inhaltsverzeichnis

Vorwort ... 3

Übersicht ... 9

Zusammenfassung ... 11

1. Stoffidentifikation und physikochemische Eigenschaften ... 41
1.1 Stoffidentifikation ... 41
1.2 Vorkommen und Verwendung ... 42
1.3 Physikochemische Eigenschaften ... 42

2. Problematik der Bestimmung der Toxizität komplexer PCB-Mischungen ... 43
2.1 Leitsubstanzen und Hochrechnung auf Gesamt-PCB ... 43
2.1.1 Das DIN- (auch: DIN-LAGA-) Verfahren ... 44
2.1.2 Hochrechnung in Nahrungsmitteln ... 46
2.1.3 Bestimmung in anderen Medien ... 47
2.2 Toxizitätsäquivalenzfaktoren ... 48
2.3 Chlorierungsgrad und Wirkung von PCB-Gemischen ... 53
2.4 Übertragung der Befunde aus Tierstudien auf Exposition in der Umwelt ... 58
2.4.1 Orale Exposition ... 58
2.4.2 Inhalative Exposition ... 61
2.5 Schlussfolgerung ... 67

3. Toxikologische Bewertung ... 71
3.1 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Elimination und Pfad-zu-Pfadvergleiche ... 71
3.1.1 Aufnahme ... 71
3.1.2 Verteilung ... 81
3.1.3 Metabolismus ... 82
3.1.4 Elimination ... 82
3.1.5 Gesichtspunkte bei einem Pfad-zu-Pfad-Vergleich ... 84

3.2 Nichtkanzerogene Wirkungen nach oraler Aufnahme ... 86
3.2.1 Neurotoxizität ... 87
3.2.2 Immuntoxizität ... 117
3.2.3 Reproduktionstoxizität ... 140
3.2.4 Entwicklungstoxizität ... 143
3.2.5 Schilddrüseneffekte ... 152
3.2.6 Hepatotoxizität ... 164
3.2.7 Weitere toxische Wirkungen von PCB ... 166
3.3 Ableitung einer tolerierbaren Körperdosis nach oraler Aufnahme als zugeführte und als resorbierte Dosis ... 167
3.3.1 Effektdosen beim Menschen ... 167
3.3.2 Effektdosen beim Tier ... 168
3.3.3 Extrapolation der Tierbefunde ... 170
3.4 Nichtkanzerogene Wirkung bei inhalativer Aufnahme ... 179
3.4.1 Humandaten ... 179
3.4.2 Tierexperimentelle Studien ... 181
3.5 Ableitung einer tolerierbaren Körperdosis nach inhalativer Aufnahme als zugeführte und als resorbierte Dosis ... 182
3.6 Kanzerogene und erbgutverändernde Wirkung ... 183
3.6.1 Humandaten zur Kanzerogenität ... 183
3.6.2 Tierexperimentelle Studien zur kanzerogenen Wirkung ... 185
3.6.3 Gentoxizität ... 187
3.6.4 Einstufung offizieller Gremien ... 187
3.6.5 Diskussion der quantitativen Bewertung kanzerogener Wirkung ... 188

4. Hintergrundbelastung gegenüber PCB ... 191
4.1 Vorbemerkung ... 191
4.2 Orale Aufnahme ... 191
4.2.1 Lebensmittel ... 191
4.2.2 Trinkwasser ... 200
4.2.3 Hausstaub ... 200
4.3 Inhalative Aufnahme ... 202
4.3.1 Außenluft ... 202
4.3.2 Innenraumluft ... 203

4.4 Biomonitoring 207
4.4.1 Blut 207
4.4.2 Muttermilch 218
4.4.3 Exposition entsprechend Monitoringbefunden 220
4.5 Kongenerenmuster 223
4.6 Bilanzierung 230
5. Expositionsszenarien für die Innenraumbelastung 231
5.1 Einleitung 231
5.1.1 Mehrpfadbelastung 232
5.1.2 Aktivitätsprofile in öffentlichen Gebäuden 232
5.1.3 Expositionsannahmen der Innenraumlufthygiene-Kommission (IRK) 233
5.1.4 Expositionsannahmen analog dem Vorgehen im Bundesbodenschutzgesetz 233
5.1.5 Arbeitsplatzexposition 234
5.2 Berechnung der Exposition 234
5.3 Ergebnisse aus den Expositionsberechnungen für verschiedene Szenarien 235
5.4 Ableitung pragmatisch orientierter Expositionsszenarien 236
6. Ableitung einer tolerierbaren Luftkonzentration (Innenraum) 241
6.1 Grundsätzliche Methodik 241
6.2 Reale Hintergrundbelastung bei PCB 242
6.3 Zielprojektion (Reduzierung der Hintergrundbelastung) 243
6.4 Berechnung alternativer Innenraumwerte für die PCB-Raumluftkonzentration 243
6.5 Vorschlag für Innenraumwerte 245
6.6 Diskussion 247
7. Aspekte der toxikologischen Bewertung von PCB am Arbeitsplatz 248
8. Aspekte der toxikologischen Bewertung von PCB in der Außenluft 250
9 Literatur 252

Anhang A: Bezeichnung der 209 PCB-Kongenere nach Ballschmiter und Zell (1980) einschließlich IUPAC-Name 276

Anhang B1: Allgemeine Daten zur Expositionsabschätzung..... 281

Anhang B2: Spezifische Szenarien zur Expositionsabschätzung 287

Anhang B3: Relevanz der dioxinartigen PCB bei verschiedenen Expositions-szenarien..... 296

Anhang C1: Frage-/Antwortkatalog zur Anhörung am 10. Oktober 2001: Zentrale Probleme in der toxikologischen Bewertung von PCB im Innenraum. 302

Anhang C2: Protokoll des LUA zur Anhörung..... 305

Anhang C3: Teilnehmer der Anhörung..... 314

Summary

Toxicological assessment of polychlorinated biphenyls (PCB) for inhaled intake.....317

Übersicht

Das Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe (FoBiG GmbH) hat vom Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes NRW (MUNLV), vertreten durch das Landesumweltamt NRW, am 19. Juni 2001 den Auftrag erhalten, für Polychlorierte Biphenyle (PCB) eine tolerierbare zugeführte und resorbierte Körperdosis abzuleiten und Empfehlungswerte für die Innenraumbelastung vorzuschlagen sowie Generalisierungen für andere Stoffe und für andere Szenarien zu erörtern.

Auf Basis neurotoxischer Effekte im Tierversuch (verzögerte motorische und psychomotorische Reifung beim Affen; Rice, 1999) mit einem PCB-Kongenerengemisch, wie es auch in Muttermilch gefunden wurde, und analoger Beobachtungen beim Menschen (Walkowiak et al., 2001; Winneke et al., 1998a; Patandin et al.1999 a,b) wird eine tolerierbare zugeführte bzw. resorbierte Dosis von 15 ng PCB/kg und Tag für PCB bei oraler Aufnahme abgeleitet (TRD-Wert: tolerierbare resorbierte Dosis). Eine Bewertung auf Basis immuntoxischer Effekte nach perinataler Exposition des Menschen bzw. auf Basis von tierexperimentellen Daten würde zu einer tolerierbaren Dosis in gleicher Höhe führen. Der Wert gilt für Gesamt-PCB (ggf. hochgerechnet).

Der gleiche TRD-Wert wird in Pfad-zu-Pfad-Übertragung für die inhalative Aufnahme übernommen, nachdem keine geeigneten Inhalationsstudien zur Verfügung stehen und eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung trotz relevanter Unsicherheiten als gerechtfertigt angesehen wird.

Die Gültigkeit des genannten TRD-Werts kann (ebenfalls bei erheblicher Unsicherheit) auch für die Exposition gegenüber anderen PCB-Gemischen ausgedehnt werden, insbesondere solchen, die dem Innenraumprofil oder der Außenluft entsprechen.

Angesichts einer hohen Hintergrundbelastung in Deutschland, die mit angenommenen ca. 50 ng/kg und Tag den TRD-Wert deutlich übersteigt, wird empfohlen, den tolerierten Innenraumwert derzeit sowohl bei Wohnungen wie bei Nutzung über kürzere Dauer am 95-Perzentil der Innenraum-Hintergrundwerte (Räume ohne spezifische Belastungsquelle) zu orientieren. Dieser Wert liegt bei 100 ng/m^3. Ein Interventionswert muss derzeit in einer Abwägung zwischen hingenommener Effektschwere/Effektwahrscheinlichkeit und sonstigen gesellschaftlichen Priorisierungen abgeleitet werden (kein ausgewiesener Vorschlag). Für zukünftige Szenarien mit reduzierter Hintergrundbelastung (≤ 12 ng/kg und Tag) kann ein Interventionswert (RW II) von 70 ng/m^3 (Nutzung der Räume mehr als 7 Stunden/Tag) bzw. 200 ng/m^3 (Nutzung ≤ 7 Stunden/Tag) empfohlen werden, der entsprechende Vorsorgewert (RW I) läge dann bei 10 bzw. 20 ng/m^3. Für dioxinähnliche PCB wurden keine gesonderten Innenraumwerte vorgeschlagen; die Prüfung und Einhaltung eines entsprechenden Dioxinrichtwertes wird empfohlen.

Die im Expositionsszenario vorgeschlagenen aktivitäts- und körpergewichtsbezogenen Atemraten könnten auch für andere Innenraumexpositionsszenarien herangezogen werden und würden einen Unterschied in den Innenraumwerten um einen Faktor 3 zwischen Nutzungen mit mehr als 7 Stunden bzw. bis zu 7 Stunden begründen.

Für Außenluft sollte eine Einhaltung bzw. Unterschreitung des derzeitigen Jahresmittelwertes von 1,5 ng/m^3 (Zielwert) angestrebt werden, ein Interventionswert könnte z.B. bei 10% des TRD-Werts (5 ng/m^3) liegen. Für den Arbeitsplatz kann angesichts des Akkumulationsverhaltens und des reproduktionstoxischen Potenzials kein gesundheitsbasierter Wert für Sanierungsarbeiter vorgeschlagen werden, der auch den Schutz vor entwicklungstoxischen Effekten einschließt. Bei den vorgeschlagenen Innenraumwerten ist der Schutz anderer beruflich exponierter Kollektive (schwangere Lehrerinnen, Hausmeister, Büroarbeiter) in öffentlichen Gebäuden einbezogen.

Zusammenfassung

Anlass und Zielsetzung

Seit 1983 liegt ein „TDI-Wert“ (tolerierbare tägliche Aufnahme) von 1-3 µg/kg Körpergewicht und Tag für Polychlorierte Biphenyle (PCB) vor, der vom ehemaligen Bundesgesundheitsamt ausgewiesen wurde. Auf diesem TDI-Wert basiert der noch heute in mehreren Bundesländern gültige Sanierungszielwert für Innenräume von 300 ng PCB/m^3 bzw. der Interventionswert von 3000 ng PCB/m^3. PCB wurden auch vom Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe (FoBiG) für das untergesetzliche Regelungswerk des Bundesbodenschutzgesetzes bewertet. Dabei wurde eine „tolerierbare resorbierte Körperdosis“ (TRD-Wert) von 15 ng/kg Körpergewicht und Tag für den oralen Aufnahmepfad abgeleitet.

Das Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen weist auf die Widersprüche in der Datengrundlage zu den jeweiligen Ableitungen im Rahmen des Bundes-bodenschutzgesetz bzw. für Innenraumrichtlinien hin und schlägt vor, ein kongruenteres Vorgehen anzustreben.

Der Wunsch nach einer Harmonisierung bietet zugleich den Anlass, zunächst eine aktualisierte toxikologische Bewertung von PCB durchzuführen, um zu prüfen, ob sich seit der TRD-Wert-Ableitung in den Jahren 1994/1995 die Datenlage verbessert hat. Der Innenraumwert für PCB soll nach einer aktualisierten Stoffbewertung neu formuliert oder bestätigt werden. Die hierfür zugrunde gelegten Expositionsbedingungen sind umfassender zu begründen, möglicherweise zu verändern oder zu differenzieren.

Schließlich stellen Bewertungen zur Inhalationstoxizität von PCB nicht nur für die Ableitung eines Innenraumwertes die erforderliche Grundlage dar: auch andere Expositionsszenarien mit inhalativer Aufnahme (Arbeitsplatz, Außenbereich) sind einzuordnen.

Mit Beauftragung vom 19. Juni 2001 durch das Ministerium Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (MUNLV) - vertreten durch das Landesumweltamt NRW (LUA) - wurde der vorliegende Bericht zu den genannten Fragestellungen von FoBiG erstellt. Die Datenrecherche wurde im Sommer 2001 abgeschlossen und eine Anhörung am 9. Oktober 2001 in Essen auf Basis eines entsprechenden Zwischenberichts vorgenommen (vgl. Anhänge C1, C2). Einzelaspekte wurden im Anschluss an die Anhörung vertiefend unter Einschluss neuerer Daten behandelt. Sie sind im vorliegenden Bericht integriert, jedoch besteht kein Anspruch auf einen vollständigen Einschluss jüngster Publikationen.

Stoffidentifikation und physikochemische Eigenschaften

Polychlorierte Biphenyle (PCB) sind synthetische Produkte ohne natürliches Vorkommen. Je nach Chlorierungsgrad und Stellung der Chloratome am Biphenylgerüst sind theoretisch 209 mögliche Vertreter zu unterscheiden. In der Bundesrepublik Deutschland ist heute die Produktion und Anwendung von PCB verboten. Aufgrund ihres früheren Einsatzes in langlebigen Geräten wie Transformatoren, Kondensatoren und Wärmetauschern, als Hydraulikflüssigkeiten und in einer Vielzahl PCB-haltiger Produkte wie etwa Flammschutzmittel und Dichtungsmassen sind PCB jedoch auch heute noch in großen Mengen in der Umwelt (z.B. in Gebäuden) vorzufinden.

PCB können mit Polychlorierten Dibenzodioxinen und -furanen (PCDD/F) kontaminiert sein. Außerdem entfalten auch bestimmte PCB selbst eine dioxinähnliche Wirkung.

PCB sind in Fetten und apolaren Lösemitteln gut löslich. Ihre Flüchtigkeit ist gering (abnehmender Dampfdruck mit dem Chlorierungsgrad), jedoch können PCB dampfförmig und an Partikel gebunden in der Raumluft nachgewiesen werden. DIN 51527 und VDI-Richtlinie 4300 sowie die PCB-Richtlinie NRW liefern die maßgeblichen Standards zur Ermittlung.

Problematik der Bestimmung der Toxizität komplexer PCB-Mischungen

PCB-Gemische können sich in ihrer Zusammensetzung erheblich unterscheiden und sind in ihrer Summe nur sehr aufwändig analytisch zu erfassen. Ein Summenwert (Gesamt-PCB) ist möglicherweise zudem wegen der differierenden Toxizität der Einzelkongenere ein beschränkt aussagefähiger Wert. Aus dem Profil der PCB oder ausgewählter Leitkongenere in bestimmten Zielgeweben (z.B. Fett, Gehirn) exponierter Menschen oder Versuchstiere ist nicht (oder nur mit eingeschränkter Sicherheit) auf das Kongenerenprofil im Expositionsmedium (z.B. Futter, Luft) rückzuschließen *et vice versa*. Auch in der Umwelt reichern sich einzelne PCB-Kongenere unterschiedlich an und ergeben - im Vergleich zu den in die Umwelt emittierten technischen PCB-Gemischen - abweichende Zusammensetzungen in Umweltmedien.

a) Leitsubstanzen und Hochrechnung auf Gesamt-PCB

Nach einem in der Bundesrepublik Deutschland üblichen Verfahren wird der Gesamt-PCB-Gehalt aus der Summe der Konzentration von 6 Leitsubstanzen und Multiplikation mit dem Faktor 5 abgeschätzt. Es sind dies die

PCB-Kongenere 28 52 101 138 153 180

nach der heute gebräuchlichen Nomenklatur von Ballschmiter und Zell (1980; vgl. Anhang A). Dieses Verfahren wurde ursprünglich generell für Verteilungsmuster in der Umwelt verwendet, wird jedoch i.a. nicht für biologische Medien (insbesondere Fett, Muttermilch, Plasma und Vollblut) eingesetzt.

In Umweltmedien und Materialien ergeben sich meist brauchbare Übereinstimmungen mit detaillierten Erfassungen von Gesamt-PCB, wenn über einen Faktor 5 auf Basis der genannten 6 Leitkongenere hochgerechnet wird: der hochgerechnete Wert liegt bei ca. 50 bis 170% des tatsächlichen Werts (abhängig von PCB-haltigem Medium und eingesetzten technischem PCB-Gemisch). Vor allem bei sehr hoch-chlorierten PCB-Gemischen im untersuchten Medium ist mit Überschätzungen zu rechnen. Mäßige Überschätzungen sind aber auch bei PCB-Profilen, wie sie in der Außenluft auftreten, nicht auszuschließen. Bei PCB-Gemischen mit einem höheren Anteil von nieder-

chlorierten PCB als in der Außenluft (z.B. analog Clophen A-30; Aroclor 1016) ist mit einer Unterschätzung bei der Hochrechnung zu rechnen.

Bei Körper- und Milchfett sowie sehr fetthaltigen Nahrungsmitteln führt die Hochrechnung des Gesamt-PCB-Gehalts mit einem Faktor 5 auf Basis der 6 Leitkongenere entsprechend zu einer Überschätzung. Es wird deshalb in der Praxis eine Extrapolation auf Basis von nur 3 Leitkongeneren (PCB 138, 153, 180) mit einem Faktor 1,64 vorgeschlagen. Die entsprechende Ableitung basierte auf einer detaillierten Muttermilch- und Butteranalyse. Entsprechend kann dieses Verfahren als brauchbare Näherung angenommen werden.

Bei anderen (weniger fetthaltigen) Nahrungsmitteln führt jedoch die Anwendung eines Extrapolationsfaktors von 1,64 bei der Basis der genannten 3 Leitkongenere augenscheinlich zu einer deutlichen Unterschätzung der PCB-Menge. Deshalb wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft für diesen Faktor eine Spanne von 1,64 bis 4 benannt und begründet. Berechnungen der Autoren dieses Berichts zeigen, dass möglicherweise auch der oben genannte Faktor 5 auf die 3 Leitkongenere bei vielen Lebensmitteln gerechtfertigt wäre. Die bei Duplikatstudien mehrfach gewählte Hochrechnung über einen Faktor 1,64 ist demnach mit erheblichen Unsicherheiten (mögliche Unterschätzung der Exposition) behaftet.

Bei Blutwerten (Vollblut/Plasma) wird häufig auf die Hochrechnung auf Gesamt-PCB verzichtet (international nicht einheitlich) und nur die Summe der oben genannten Leitkongenere (PCB 138, 153, 180) für Vergleichsbetrachtungen herangezogen, beispielsweise bei den vorläufigen Referenzwerten der Human-Biomonitoring-Kommission.

b) Toxizitätsäquivalente statt oder zusätzlich zu einfacher Summenbildung

Eine wirkungsorientierte Erfassung dioxinähnlicher PCB-Kongenere und deren Bewertung in Form von Toxizitätsäquivalenten (TEQ) wurde häufig versucht, führt jedoch zu einer nur unvollständigen Darstellung der quantitativen PCB-Toxizität: mehrere gesundheitliche Effekte von PCB-Gemischen korrelieren nicht mit den TEQ und sind auch mechanistisch nicht mit einer dioxinartigen Wirkung erklärbar. Somit stellt die Erfassung von dioxinähnlichen PCB-Kongeneren und deren Bewertung in TEQ zwar eine Ergänzung zur oben genannten PCB-Erfassung dar, kann diese jedoch nicht ersetzen: Beide Wirkungen (dioxinartige und PCB-spezifische) können sich zwar beeinflussen, sind jedoch getrennt zu bewerten. Dioxinartige PCB werden bei der Dioxinbewertung eingeschlossen (nicht Gegenstand dieses Dokuments).

Dioxinähnliche PCB sind in der Raumluft nur in geringen - jedoch in stark schwankenden - Konzentrationen vertreten. Aroclorgemische wie 1242 oder 1260 weisen einen Bruchteil an Dioxinäquivalenten auf im Vergleich z.B. zu rekonstituierter Muttermilch bei etwa identischer Wirkstärke. Da demnach bewertungsrelevante Effekte nicht überwiegend den dioxinartigen PCB zugeordnet werden können, wird dieser Aspekt zwar als unbefriedigend, jedoch nicht als ausschlaggebend für die Gesamtbewertung PCB-spezifischer Effekte angesehen.

c) Differierende Kongenerenprofile und Toxizitätsunterschiede von Kongenerengemischen

Es besteht keine einfache Korrelation zwischen Art und Umfang der Chlorierung und der Toxizität verschiedener PCB-Kongenere. Diese kann in Abhängigkeit vom Chlorierungsgrad, der Stellung der Chlorsubstituenten und je nach betrachteten Endpunkt stark differieren. Wechselwirkungen zwischen den Kongeneren beeinflussen die Ausprägung von Effekten.

Während für Kanzerogenität und Hepatotoxizität Hinweise darauf bestehen, dass die Toxizität tendenziell mit zunehmendem Chlorierungsgrad zunimmt, sind die Daten bei unspezifischer Akuttoxizität, Gentoxizität (soweit vorhanden), Neurotoxizität,

Immuntoxizität und Schilddrüseneffekten weniger einheitlich (und teilweise abhängig vom jeweiligen Testsystem).

Ein Vergleich der niedrigsten Effektdosen bei oraler Aufnahme zu identischen Endpunkten bei vergleichbarer Expositionsdauer am gleichen Tierstamm deutet auf eine um den Faktor 2 bis < 4 höhere Effektschwelle bei dem (niederchlorierten) PCB-Gemisch Aroclor 1016 im Vergleich zu Aroclor 1254 oder 1260 (höherchloriert) hin. Der Vergleich von im Chlorierungsgrad näher zusammenliegender technischer PCB-Gemische (z.B. Aroclor 1242 und 1254) zeigt noch geringere (teilweise keine) Toxizitätsunterschiede bei krebserzeugenden und nichtkrebserzeugenden Effekten.

d) Von technischen Gemischen abweichende Kongenerenmuster in Nahrungsmitteln und Luft

Die Kongenerenmuster von belasteten Nahrungsmitteln und Muttermilch weichen von den in experimentellen Systemen untersuchten technischen Gemischen ab. Für den oralen Aufnahmepfad liegen jedoch einerseits Studien mit dem technischen Gemisch Aroclor 1254 und andererseits mit Futter vor, das mit einem Kongenerengemisch analog des PCB-Profils in Muttermilch behandelt wurde. Beide PCB-Mischungen zeigten quantitativ und qualitativ ähnliche Toxizität.

Es wird demnach nicht mit schwerwiegenden Fehleinschätzungen bei der Risikobewertung gerechnet, wenn tierexperimentelle Ergebnisse mit technischen PCB-Gemischen zur Bewertung der oralen Humanexposition herangezogen werden.

PCB-belastete Materialien in Innenräumen weisen unterschiedliche Kongenerenprofile (z.B. Clophen A30, A40 oder A60) auf. Clophen A30 entspricht im Chlorierungsgrad und Kongenerenmuster etwa Aroclor 1016; alle anderen (in Deutschland häufig verwendeten) Gemische enthalten höhere Chlorgehalte im Material, z.B. solche, die Aroclor 1254 ähneln. Auch die in der Raumluft nachgewiesenen PCB-Profile enthalten teilweise Kongenerenzusammensetzungen, die mit Aroclor 1254 vergleichbar sind. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn das Ausgangsmaterial ähnlich Clophen A60 war und/oder wenn die Raumluftanalytik auch

partikelgebundene PCB mit erfasste. Die Außenluft entspricht im Kongenerenmuster relativ gut dem Aroclorgemisch 1242. Nach einer unveröffentlichten Bewertung aus Schleswig-Holstein für das Umweltbundesamt kann dieses Aroclorgemisch auch für Innenraum-Luftbelastungen als Orientierung herangezogen werden. Wenn eine ähnliche relative Toxizität von Aroclor 1242 und 1254 bei Inhalation (analog den Bedingungen bei oraler Aufnahme) unterstellt wird, ergibt sich auch für den Inhalationspfad kein Hinweis auf eine gravierend gegenüber Aroclor 1254 verschobene Toxizität, das den meisten tierexperimentellen Studien zugrunde liegt.

Für komplexe PCB-Gemische werden keine gravierenden Toxizitätsunterschiede gefunden, die Hochrechnungen mit bestimmten Extrapolationsverfahren können als brauchbare Annäherung bezeichnet werden. Es verbleibt eine im Vergleich zur Einzelstoffbewertung relevante Unsicherheit bei der regulatorischen PCB-Bewertung, die derzeit nicht auflösbar ist.

e) Korrelation zu Monitoringbefunden nach Exposition gegenüber PCB im Innenraum

Nach der Veröffentlichung von Neisel et al. (1999) erfolgt nach Monitoringbefunden und Hochrechnungen ein Anstieg der PCB-Konzentration um ca. 3% im Blut, wenn die Luftkonzentration um 1000 ng/m^3 steigt. Basis ist eine Blutmessung 2 oder mehr Wochen nach Expositionsende. Bestätigt sich dieser Befund, erschiene entweder die Halbwertszeit des Kongenerengemischs in der Luft wesentlich geringer als bei PCB aus der Nahrungsaufnahme oder die inhalative Resorption wäre deutlich kleiner als angenommen. Die Aufenthaltsdauer in den Räumen mit hoher Belastung war in der Studie jedoch deutlich geringer als 24 Stunden/Tag, während der (Basis-)wert für den Innenraum auf 24 Stunden zu beziehen ist. Bei kurzer Anwesenheitsdauer ist mit niedrigerer innerer Belastung zu rechnen. Zudem sind die Luftmesswerte häufig unter anderen Bedingungen erhoben, wie sie in der täglichen Exposition nicht vorherrschen (häufigere Lüftung etc.). Die genannten Monitoringdaten können demnach im vorliegenden Zusammenhang nicht ohne Umrechnungen (die bisher nicht vorgenommen wurden) zur Plausibilitätsprüfung herangezogen werden.

Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung, Ausscheidung, Pfad-zu-Pfad-Vergleich

Die orale Aufnahme von PCB wird als sehr hoch charakterisiert: experimentell wird zusammenfassend eine Resorptionsquote von 80-95% genannt, die jedoch bei einzelnen Kongeneren und in Abhängigkeit von den Applikationsbedingungen erheblich variieren kann. Im folgenden wird eine vollständige orale Resorption (100%) angenommen.

Die Datenlage zur inhalativen Aufnahme ist deutlich schlechter. Substanzeigenschaften von PCB, begrenzt quantitativ aussagefähige Daten aus dem Tierexperiment und Analogiebetrachtungen zu Tetrachlordibenzodioxin sprechen jedoch ebenfalls für eine sehr gute Resorption. In Analogie zum Vorgehen beim oralen Pfad ist es gerechtfertigt, eine vollständige Resorption zu unterstellen. Angesichts der hohen Lipophilie, des bei geringer Aktivität geringeren Anteils der Alveolarbelüftung am Atemminutenvolumen und einer im allgemeinen nicht vollständigen systemischen Resorption partikelgebundener PCB dürfte die Annahme einer Resorption von 100% jedoch eine konservative Annahme darstellen. Von Teilnehmern der Anhörung vom 9. Oktober 2001 geäußerte Vermutungen über eine sehr niedrige Resorption lipophiler Substanzen wie PCB in Höhe etwa 30% konnten nicht bestätigt werden.

Die dermale Resorption ist hoch und spielt auch z.B. bei beruflicher Exposition eine Rolle. Eine standardisierte quantitative Angabe liegt nicht vor.

Aufgenommenes PCB wird systemisch verteilt und akkumuliert mit relevanten kongenerenspezifischen Unterschieden vor allem im Fettgewebe. Das prozentuale Verteilungsmuster von PCB-Kongeneren im Hirn oder Fettgewebe kann sich aufgrund des differierenden Anreicherungsverhaltens deutlich von dem Kongenerenmuster in der zugeführten Matrix unterscheiden.

Eine Überprüfung der PCB-Fettkonzentrationen im Speziesvergleich zeigte, dass bei der Ratte vergleichsweise deutlich höhere Dosierungen (mg PCB/kg Körpergewicht und Tag) im Vergleich zu Affe oder Mensch erforderlich sind, um etwa zu gleichen Fettkonzentrationen an PCB zu gelangen (Ratte >> Affe > Mensch).

Das Metabolismusverhalten ist stark kongenerenabhängig. Bei einigen (insbesondere hochchlorierten) Kongeneren ist kein Stoffwechselabbau zu beobachten. Sowohl Metaboliten wie unmetabolisierte Kongenere können relevante Toxizität aufweisen. Auf die Darstellung des Metabolismus wird hier wegen der derzeit noch unzureichenden Verknüpfbarkeit mit regulativen Schlussfolgerungen verzichtet (wenig bekannte Mechanismen, Interaktionen).

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Faeces, ist jedoch ebenso wie die Eliminationshalbwertzeit von PCB kongenerenspezifisch zu differenzieren. Bereits niederchlorierte Kongenere weisen z.T. mehrjährige Halbwertszeiten im Menschen auf. Für Nager, Hunde und Affen werden für ausgewählte PCB-Kongenere mit zunehmender Körpergröße abnehmende biliäre und renale Clearanceraten berichtet. Bei Affen und insbesondere bei Ratten sind die Eliminationshalbwertszeiten somit deutlich kürzer als beim Menschen. Als relevanter geschlechtsspezifischer Ausscheidungspfad ist die Muttermilch zu benennen.

Eine Prüfung auf mögliche Pfad-zu-Pfad-Extrapolation (quantitative Übernahme von wirksamen inneren Belastungen bei oraler Aufnahme nach Aufnahme von PCB mit der Nahrung auf den Inhalationspfad) ergab, dass die pfadspezifische Resorption (oral, inhalativ) als vergleichbar angenommen werden kann: auch wenn die Annahme von 100% Resorption bei Inhalation als sehr konservativ angesehen wird, ist entscheidend, dass sich im Pfadvergleich keine Anhaltspunkte auf wesentliche Differenzen in der prozentualen Resorption ergeben. Ein präsystemischer hepatischer Metabolismus („first pass“- Effekt) nach oraler Aufnahme liegt nicht vor. Nach Aufnahme von PCB über beide Pfade werden qualitativ ähnliche Effekte berichtet (sofern jeweils untersucht). Relevante lokale Effekte im Atemtrakt (außer Sekundäreffekten auf Infektionen) sind nicht bekannt. Möglicherweise werden derzeit nicht näher spezifizierte Mengen von PCB bei Inhalation direkt über das olfaktorische System aufgenommen, was zu einer Risikounterschätzung bei der Übernahme der bei oraler Applikation ermittelten Daten auf den Inhalationspfad führen könnte. Die berichteten epidemiologischen oder tierexperimentellen Effektdosen bzw. -konzentrationen nach

oraler bzw. inhalativer Exposition lassen keine quantitative Überprüfung der Plausibilität eines Pfad-zu-Pfad-Vergleichs zu. Da keine geeigneten quantitativen Inhalationsstudien zur Resorption vorliegen, wird aufgrund der derzeitigen Datenlage eine quantitative Pfad-zu-Pfad-Übertragung für gerechtfertigt erachtet. Die schwache Datenbasis hinsichtlich der inhalativen Aufnahme von PCB zeigt aber auch die Notwendigkeit künftiger Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet.

Toxizität von PCB nach oraler langfristiger Aufnahme

An relevanten toxikologischen Endpunkten der Wirkung von PCB-Gemischen im Tierexperiment und/oder in epidemiologischen Studien nach oraler Aufnahme sind

- Neurotoxizität,
- Immuntoxizität,
- Reproduktionstoxische Effekte,
- Schilddrüseneffekte,
- Hepatotoxizität,
- Hauteffekte

zu diskutieren.

Die neurotoxischen und immuntoxischen Wirkungen sowie Schilddrüseneffekte sind ebenfalls Parameter, die als Aspekte der Entwicklungstoxizität zu bewerten sind und die insbesondere die normale pränatale und frühkindliche Entwicklung beeinflussen können.

a) Neurotoxizität

In Untersuchungen an Human-Kollektiven mit hohem Fischkonsum aus den Großen Seen (Jacobson., 2000; Jacobson und Jacobson, 1996; Rogan et al., 1986; Gladen et al.,1988; Stewart et al. 2000a,b; Lonky et al., 1996), sowie an Kollektiven der Allgemeinbevölkerung in den Niederlanden und Deutschland (Walkowiak et al., 2001; Winneke et al., 1998a; Patandin et al., 1999a,b) wurden altersabhängig Störungen der motorischen und psychomotorischen Entwicklung beobachtet. Bei statistisch signifikanten Zusammenhängen fand sich eine Korrelation mit dem Nabelschnurblut

und/oder dem Muttermilchgehalt an PCB. Der PCB-Gehalt im Milchfettgehalt lag in den Studien von Winneke et al. (1998a) bei 0,4 mg/kg (Summe 3 Kongenere PCB 138, 153, 180, Median).

Verzögerungen der motorischen Entwicklung fanden sich vor allem in der höchstexponierten Gruppe des Kollektivs aus North Carolina (Rogan et al., 1986; Gladen et al., 1988), aber auch zwischen dem 7. und 30. Lebensmonat bei dem niedriger exponierten deutschen Kollektiv (Walkowiak et al., 2001).

Bei Kindern im Alter zwischen 6 und 24 Monaten bestanden analoge Zusammenhänge zwischen verzögerter psychomotorischer und mentaler Entwicklung und PCB-Exposition, wie in mehreren Studien gezeigt wurde. Wiederum war der Zusammenhang nicht in allen Studien statistisch signifikant; bei fehlender Signifikanz fand sich jedoch eine Assoziation der Parameter. Unterschiede zwischen den Studien lassen sich durch unterschiedliche Expositionshöhe, teilweise auch durch methodische Probleme erklären.

Die Intelligenzentwicklung ist bis zum Alter von 4 Jahren in den Studien nicht einheitlich gestört. Wenn ein Zusammenhang zwischen PCB-Exposition und Intelligenzentwicklung gefunden wurde, bestand eine Korrelation mit der prä- und/oder perinatalen Exposition (Jacobson, 2000; Weisglas-Kuperus, 2000; Winneke et al., 1998a; Walkowiak et al., 2001), was die Bedeutung sehr früher Entwicklungsprozesse unterstreicht.

Sekundärauswertungen zur Epidemiologie gehen davon aus, dass subtile neurologische Effekte mit adversem Charakter bereits bei PCB-Belastungen, wie sie auch die Allgemeinbevölkerung erfährt, auftreten können (Boersma, 2001; Rice, 2001; Ribas-Fitó et al., 2001).

Verzögerte motorische und psychomotorische Reifung wurde im Tierversuch an exponierten Affen beobachtet (Rice, 1999). In dieser Studie an insgesamt 8 Tieren, mit einem Kongenerengemisch, welches sich an demjenigen in kanadischen Muttermilchproben orientiert, wird ein Effekt bereits bei 7,5 µg/kg · d PCB

beobachtet. Störungen höherer kortikaler Funktionen werden übereinstimmend mit mehreren unabhängigen Tests belegt.

Bei Ratten zeigen sich Effekte (Hyperaktivität) bei ca. 40 µg/kg und Tag nach Exposition von heranwachsenden Ratten gegenüber Aroclor 1248 über 30 Tage (Berger et al., 2001), die PCB-Belastung im Körperfett der Tiere lag bei 1,05 mg/kg. Bei Einzelkongeneren wurden ab 36 µg/kg · d PCB (PCB 28; subchronische Expositionsdauer) herabgesetzte Dopamin-Konzentrationen im Gehirn (Chu et al., 1996a,b; 1998) beobachtet.

b) Immuntoxizität

Aus mehreren Studien an Mutter-Kind-Paaren (Dewailly et al., 2000; Weisglas-Kuperus et al., 2000; Smith, 1984) wurden erhöhte Infektionsneigungen bei erhöhter PCB-Belastung beschrieben. Die Milchfettkonzentrationen von PCB lagen im Bereich der derzeit üblichen ubiquitären Belastungswerte (ca. 0,62 mg PCB/kg Milchfett, 26 Kongenere). In einer Studie wurde eine verminderte Immunantwort bei Impfungen belegt (Weisglas-Kuperus et al., 2000). Die Beobachtungen werden durch gleichartige Effekte bei den hoch exponierten (erwachsenen) Personen der Yusho und Yu Cheng-Kollektive unterstützt. Eine noch unveröffentlichte Studie bei postnataler PCB-Exposition von Kindern (Abraham, 2001) und eine Bewertung immuntoxikologischer Effekte nach beruflicher Exposition (Daniel et al., 2001) zeigte keinen deutlichen Zusammenhang zwischen postnataler bzw. erwachsener PCB-Exposition und immuntoxikologischen Parametern.

Tierexperimente zum Nachweis von Störungen des Immunsystems wurden an Rhesus- und Cynomolgus-Affen durchgeführt. Tryphonas et al. (1989, 1991) fütterte Rhesusaffen mit 5 - 80 µg/kg · d Aroclor 1254. Die Tiere wurden mit Schafserythrozyten (sheep red blood cells, SRBC) immunisiert und die SRBC-spezifischen Antikörper IgM und IgG bestimmt. Im Jahre 2000 wurde dieser Test und der ebenfalls auf einer SRBC-Impfung mit späterer TH1-vermittelter Rosettenbildung beruhende Plaque-forming Assay von der amerikanischen Umweltbehörde EPA für

die Bestimmung der primären humoralen Immunantwort empfohlen. In PCB-exponierten Rhesusaffen nahm die Konzentration an SRBC-spezifischem IgM und IgG konzentrationsabhängig ab im Sinne einer verminderten Immunantwort; ein NOAEL wurde nicht gefunden. Von den Autoren der Primatenstudien zu immuntoxischen Effekten (Tryphonas et al.) konnte eine klarstellende Erläuterung eingeholt werden, die für die Validität der vorgenommenen immuntoxikologischen Untersuchungen an dieser Spezies sprechen. Wurden neugeborene Rhesus- bzw. Cynomolgus-Affen mit dem in der Muttermilch vorhandenen Kongenerengemisch exponiert, zeigte sich ein gleichartiger Einfluss auf die SRBC-spezifische Bildung von IgM und IgG (Arnold et al., 1999). Qualitativ analoge Effekte wurden nach hohen PCB-Expositionen auch bei Nagern nachgewiesen. Die quantitativen Unterschiede zwischen Nager und Primaten können zur Zeit nicht hinreichend begründet werden.

Die Befunde bei Affen unterstützen die aus Humanstudien zu vermutenden Störungen des Immunsystems (verminderte Immunantwort auf Antigene); innerhalb des untersuchten Dosisbereiches zeigt sich eine dosisabhängige Abnahme beider Immunglobuline. Auch bei der niedrigsten untersuchten Konzentration (5 µg/kg · d) findet sich bereits eine deutliche, für IgM statistisch signifikante Abnahme.

c) Reproduktionstoxizität

Die Humandaten zum Zusammenhang zwischen PCB-Belastung und Schwangerschaftsdauer und kindlichem Wachstum sind zum Teil widersprüchlich. Ein Zusammenhang zwischen verkürzter Schwangerschaft und PCB-Exposition ist bei Yusho- und Yu Cheng-Patienten (Aoki, 2001) sowie beruflich Exponierten (Taylor et al., 1989) deutlich, in Kohortenstudien unregelmäßig belegt. Ein unabhängiger Effekt der PCB-Belastung auf das Geburtsgewicht der Kinder ist derzeit nicht abzusichern. Zusammengefasst legen die Humandaten nahe, dass ein Zusammenhang zwischen PCB-Exposition und Schwangerschaftslänge besteht.

An Affen zeigten sich erhöhte intrauterine Letalität und verminderte Geburtsgewichte ab einer PCB-Konzentration von 20 µg/kg · d (Arnold et al., 1995, 1997) bzw.

30 µg/kg · d (Barsotti und van Miller, 1984). Der NOAEL in diesen Studien betrug 5 bzw. 7 µg/kg · d Aroclor 1254 bzw. Aroclor 1016. Dies wird durch zwei weitere Studien an Affen mit gleichartigen Effekten gestützt, bei denen 100 µg/kg · d Aroclor 1248 bzw. 1254 als niedrigste Dosierung getestet wurde und in denen kein NOAEL gefunden wurde. Studien an Nagern zeigen ebenfalls eine erhöhte fetale Mortalität sowie Veränderungen von Organgewichten; die getesteten Dosierungen liegen aber wesentlich höher.

Kaya et al. (2002) dokumentieren eine Studie mit weiblichen Ratten (PCB-Gemisch entsprechend rekonstituierter Muttermilch). Deren männliche Nachkommen zeigten nach in utero-Exposition dosisabhängig (LOAEL: 500 µg/kg und Tag; maternale Fettkonzentration 26,8 mg/kg) und persistierend Testosteronherabsetzung und Verhaltensveränderungen auf mit veränderter Süß-Präferenz. Dies verweist auf eine Feminisierung der Nachkommen.

Der Parameter „verkürzte Trächtigkeitsdauer“ wurde im Tier nicht untersucht. Aufgrund der in der Literatur sehr stark divergierenden Angaben über die normale Trächtigkeitsdauer bei Affen erscheint der Nachweis einer Störung durch PCB bei Affen schwierig. Das auch bei Affen beobachtete verminderte Geburtsgewicht und die erhöhte peri- und postnatale Mortalität entsprechen qualitativ den Befunden, die sich aus Humanstudien ergeben.

d) Schilddrüseneffekte

Schwellenwerte für eine Schilddrüsentoxizität beim Menschen lassen sich aus den bisherigen epidemiologischen Studien nicht ableiten. Einige Untersuchungen an Kindern zeigen geringe Erhöhungen des TSH, manche auch von T4. Eine Zunahme des Schilddrüsenvolumens findet sich bei Yu Cheng-Patienten (Aoki, 2001) und in einer Studie an beruflich Exponierten (Langer et al., 1998).

Aus Tierversuchen mit dem Endpunkt „deutliche Schilddrüsenhypertrophie“ ergibt sich für Ratten ein LOAEL von 90 µg/kg · d (Byrne et al., 1987), für Affen ein

LOAEL von 200 µg/kg · d (Arnold et al., 1993). Ein NOAEL von 80 µg/kg · d wird von Arnold et al. (1993) für Affen angegeben. Diese Werte liegen somit wesentlich (>10fach) über den für neurotoxische oder immuntoxische Wirkungen angegebenen Schwellen.

e) Hepatotoxizität

In einer neuen Kanzerogenitätsstudie an Ratten (Mayes et al., 1998) bewirkte die 2-jährige Gabe von 25 - 200 mg/kg Aroclorgemischen im Futter jeweils in der niedrigsten getesteten Dosis (1 - 2,8 mg/kg · d, je nach Aroclorgemisch und Geschlecht) histologische Leberveränderungen, bei weiblichen Tieren auch hepatokanzerogene Wirkung. Angesichts der Effektschwere wird damit der NOAEL für Hepatotoxizität von 100 µg PCB/kg und Tag aus der Studie von Chen und Dubois (1973) in dieser Höhe in Frage gestellt. Bei Einzelkongeneren wurde Hepatotoxizität bereits in einem Dosisbereich zwischen 40 und 400 µg/kg und Tag (Ratte, subchronische Verabreichung; NOAEL für PCB 105: 3,9 µg/kg und Tag) vorgefunden (Chu et al., 1996a,b; 1998).

Bei 80 µg/kg · d Aroclor finden sich in Affen gering erniedrigte Serumspiegel an Carnitin, Bilirubin und Globulinen (Arnold et al., 1997); diese Befunde können als hepatische Effekte interpretiert werden.

f) andere Effekte

Tryphonas et al. (1989, 1991) fand bei Rhesusaffen ab 5 µg/kg · d Entzündungen und Verdickungen der Meibom-Drüsen (Talgdrüsen) am Auge. Den in Affen nachweisbaren Veränderungen der Meibom'schen Drüsen entspricht kein direktes Korrelat beim Menschen. Da entsprechende Beobachtungen beim Menschen (Hauteffekte) erst in sehr hohen Konzentrationen berichtet wurden (Yusho; Aoki, 2000), wird dieser Beobachtung derzeit keine Relevanz beigemessen.

Ableitung einer tolerierbaren täglichen Aufnahme als zugeführte und resorbierte Dosis bei oraler Aufnahme

Die niedrigste dokumentierte Effektdosis im Tierversuch (Affe, Immuntoxizität) liegt bei 5 µg PCB/kg und Tag (Tryphonas et al., 1989; 1991). Bei Neurotoxizität liegt die niedrigste Effektdosis bei 7,5 µg PCB/kg und Tag (Rice, 1999) und somit nahezu in gleicher Höhe. Die zugeführte Dosis entspricht - bei 100%-iger Aufnahme - der resorbierten Dosis.

Die Effekte (Neurotoxizität, Immuntoxizität) werden durch Humanbefunde im vergleichbaren Dosisbereich gestützt: eine Milchfettkonzentration von ca. 0,7 mg Gesamt-PCB/kg (errechnet auf Basis der Angaben von Winneke et al. (1998a) lässt sich überschläglich auf eine maternale zugeführte PCB-Dosis von ca. 40 - 85 ng/kg und Tag umrechnen (LOAEL). Die Effektschwelle (tolerierbare zugeführte bzw. aufgenommene Dosis) wäre danach deutlich unter diesem LOAEL anzunehmen.

Der tierexperimentellen Ableitungsbasis wird wegen der definierten Bedingungen (Dosis, Expositionspfad etc.) der Vorzug gegeben, jedoch der LOAEL zunächst als Spanne von 5 bis 7,5 µg PCB/kg und Tag angegeben (Endpunkt: Neurotoxizität). Wegen der ungenügenden Angaben zur Dosis-Wirkungsbeziehung wird der Defaultfaktor von 10 verwendet, um eine Dosis ohne adverse Effekte (NAEL) auf Basis des tierexperimentellen LOAEL abzuschätzen. Es wird angenommen, dass gleiche Fettkonzentrationen etwa gleiche Wirkung bei verschiedenen Spezies besitzen. Daraus ergibt sich ein Interspeziesfaktor von 15 zwischen Affe und Mensch. Da einerseits empfindliche Tiere getestet wurden, anderseits aber auch empfindliche Personengruppen die Zielgruppe darstellen, kann der Extrapolationsfaktor für innerartliche Empfindlichkeitsunterschiede von 10 auf 3 reduziert werden. Es ergibt sich ein Gesamtextrapolationsfaktor von 10 x 15 x 3 = 450. Bei einem LOAEL von 5 bis 7,5 µg PCB/kg und Tag resultiert eine tolerierbare resorbierte Dosis (TRD-Wert) von 11-17 ng/kg · d, der für eine Punktschätzung auf 15 ng/kg · d gerundet wird. Dieser TRD-Wert liegt um den Faktor 3 bis 5 unterhalb des oben abgeschätzten LOAEL aus Humanstudien. Auch Extrapolationen auf Basis von neurotoxischen

Effekten, wie sie bei Ratten beobachtet wurden, unterstützen den abgeleiteten Wert quantitativ.[1]

Nach Rundung lässt sich somit ein

TRD-Wert von 15 ng PCB /kg und Tag (Gesamt-PCB)

vorschlagen und damit der bestehende Wert (Untergesetzliches Regelungswerk zum Bundesbodenschutzgesetz) bestätigen. Dieser Wert entspricht auch der analog abgeleiteten Referenzdosis der U.S. EPA für Aroclor 1254 und dem „minimal risk level“ der amerikanischen Altlastenbehörde ATSDR. Damit ist eine Bewertung der Europäischen Union kongruent, die festhält: „bei Kindern, die in utero einer ... PCB-Exposition ausgesetzt waren, wurden bei Expositionen in ungefährer Höhe der Hintergrundwerte Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung, das neurologische Verhalten ... beobachtet.“ (EU, 2001)

Für dioxinähnliche Wirkungen wird eine tolerierbare Dosis von 1 pg TEQ/kg und Tag (entsprechend Schneider und Kalberlah, 1999) ohne aktuelle Neubewertung der Datenlage vorgeschlagen. Dieser Wert sollte die nach WHO bewerteten dioxinähnlichen PCB-TEQ einschließen.

Toxizität von PCB nach inhalativer langfristiger Aufnahme

Es liegen nur wenige Studien mit inhalativer PCB-Belastung mit Humankollektiven vor. Die Daten sind nicht für die Ableitung einer tolerierbaren Luftkonzentration geeignet, da entweder die geprüften Toxizitätsendpunkte beschränkt waren und/oder das exponierte Kollektiv von Erwachsenen weniger empfindlich war.

[1] Ableitungsbasis (Neurotoxizität statt Immuntoxizität als zentraler kritischer Endpunkt, Höhe/ Zusammensetzung der Extrapolationsfaktoren und Hinweis auf Stützung durch Rattendaten) wurden gegenüber Vorläuferfassung dieses Gutachtens auf Grund der Anhörung am 9.10.01 und der folgenden Ausarbeitungen angepasst.

Tierexperimentelle Studien weisen widersprüchliche Größenordnungen in den Effektkonzentrationen auf. In einer älteren Studie von Treon et al. (1956) wurden bei subchronischer Exposition von Ratten (und anderen Spezies) gegenüber 1,5 mg/m^3 Aroclor 1254 hepatotoxische und nephrotoxische Effekte gefunden, nicht jedoch nach Exposition gegenüber 1,9 mg/m^3 Aroclor 1242. Demgegenüber berichten Casey et al. (1999) eine Effektkonzentration von 0,9 µg/m^3 in Ratten (Neurotoxizität, Schilddrüsenhormonveränderungen, Thymusatrophie, Hyperplasie des Blasenepithels) bei subakuter Exposition gegenüber Aroclor 1242. Die Berichterstattung enthält jedoch relevante Mängel und weist eine für die Expositionsdaten nicht plausible resorbierte PCB-Menge aus.

Ableitung einer tolerierbaren täglichen Aufnahme als zugeführte und resorbierte Dosis bei inhalativer Aufnahme

Die Datenlage aus Inhalationsstudien lässt somit insgesamt keine Ableitung einer Effektschwelle für den Menschen zu.

Wie ausgeführt, ist jedoch die Durchführung von Pfad-zu-Pfad-Extrapolationen bei PCB grundsätzlich möglich, wenn auch mit relevanter Unsicherheit verbunden.

Somit kann der TRD-Wert für orale Aufnahme (siehe oben) auch für den Inhalationspfad übernommen werden. Es gilt der TRD-Wert von 15 ng/kg und Tag, was bei 100% Resorption einer Luftkonzentration von 52 ng/m^3 (20 m^3 Atemrate pro Tag und ein Körpergewicht von 70 kg unterstellt) entspricht (oder 25 ng/m^3 bei Bezug auf Kleinkinder). Dieser Wert ist keine tolerierte Innenraumkonzentration, sondern entspricht einer 100%-Auffüllung des TRD-Werts über den Inhalationspfad (zur Ableitung einer tolerierten Innenraumkonzentration siehe unten).

Kanzerogene Wirkung

Nach PCB-Exposition des Menschen liegen für einige Tumorlokalisationen (Haut, Leber, Gastrointestinaltrakt, Nervensystem, hämatopoetisches System, Brusttumoren) Hinweise auf krebserzeugende Effekte vor, die jedoch keinen eindeutigen kausalen

Zusammenhang belegen. Die amerikanische Umweltbehörde EPA wertet die Humanbefunde zur Kanzerogenität beim Menschen als „inadequate, but suggestive".

Tierexperimentelle Studien (Mayes et al., 1998) zeigen für weibliche Sprague-Dawley-Ratten eindeutig erhöhte Leberkrebsraten nach 104 Wochen Exposition gegenüber 25-100 (Aroclor 1254, 1260) bzw. 50-100 mg PCB/kg Futter (bei Aroclor 1242) bzw. 50-200 mg PCB/kg Futter (Aroclor 1016). Die Potenz war bei Aroclor 1260 und 1254 deutlich höher als bei Aroclor 1016, die Potenz von Aroclor 1242 und Aroclor 1260 unterschied sich nur unwesentlich. Bei männlichen Tieren war nur für Aroclor 1260 die Lebertumorrate in der höchsten Dosis signifikant erhöht. Auch Schilddrüsentumoren zeigten sich bei männlichen Tieren (Aroclor 1260, 1254, 1242, ohne deutliche Unterschiede nach Chlorierungsgrad). Eine Erklärung der Lebertumoren mit dioxinartiger Wirkung ist nach einer Tumorpromotionsstudie mit nichtkoplanaren PCB nicht plausibel.

Die Weltgesundheitsorganisation stuft PCB in die Kanzerogenitätsgruppe 2A (wahrscheinliches Humankanzerogen), die EPA bewertet PCB als Kanzerogen der Gruppe B2 (wahrscheinliches Humankanzerogen). Eine EU-Einstufung zur Kanzerogenität liegt nicht vor. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe wertet PCB als Kanzerogenitätsverdachtsstoff (Kategorie 3B).

Eine neue Risikoabschätzung der EPA differenziert das angenommene kanzerogene Risiko nach Expositionsszenarien und gibt einen slope-factor (ein Steigungsmaß) von

- 0,07 pro mg PCB/kg und Tag (Gehalte von weniger als 0,5 % Kongeneren mit mehr als 4 Chloratomen) bis zu
- 2 pro mg/kg und Tag (bei inhalativem Kontakt mit Aerosolen und Stäuben und mittlerem oder hohem Chlorierungsgrad)

an. Danach wäre bei inhalativer Exposition gegenüber PCB unter Einschluss von Aerosolen und Staub ein zusätzliches Lebenszeitrisiko von 5×10^{-5} bei 100 ng/m^3 zu erwarten. Die Abschätzung mit linearer Extrapolation von den tierexperimentellen

Befunden wird jedoch wegen Unsicherheiten (Dosis-Wirkungsbeziehung, fraglicher Einflusses der Gentoxizität) für nur schlecht abgesichert gehalten.

Hintergrundbelastung

Die folgenden Aussagen gelten für Deutschland. Die Hintergrundbelastung mit PCB hat sich gegenüber der Schätzung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1988) heute deutlich reduziert. Sie wurde Mitte der 80er Jahre mit 60-120 ng/kg Körpergewicht und Tag angenommen und war zu diesem Zeitpunkt im wesentlichen durch Aufnahme PCB-belasteter Lebensmittel bestimmt.

Auf Basis von Duplikatstudien lässt sich für Ende der 90er Jahre beim Erwachsenen eine durchschnittliche

Hintergrundbelastung über Nahrungsmittel von 30 - 80 ng/kg und Tag

abschätzen (Der Schwankungsbereich ist durch Unsicherheiten die der Hochrechnung von gemessenen PCB-Kongeneren auf Gesamt-PCB mit dem üblichen Faktor 1,64 begründet. Dieser Faktor führt möglicherweise zu einer Unterschätzung der Exposition).

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation liegt die Aufnahme dioxinähnlicher (vgl. Anhang A) PCB bei Erwachsenen bei durchschnittlich 0,8-1,8 pg TEQ/kg Körpergewicht und Tag. Größenordnungsmäßig entspricht dieser Anteil von dioxinähnlichen PCB an der TEQ-Summe (PCDD/F und PCB) entspricht ca. 50-60 %.

Auch die Belastung des Säuglings über die Muttermilch hat gegenüber den Schätzungen der DFG (1988) entsprechend abgenommen (damals: im Mittel 7 µg/kg und Tag) und kann heute mit ca. 3 µg/kg und Tag (Gesamt-PCB) angegeben werden. Dies lässt sich mit den reduzierten Muttermilchgehalten (im Milchfett: 1997 ca. 0,5 mg/kg im Vergleich zu 1985 mit ca. 1 mg/kg) begründen. Nach Lackmann et al. (2001) hat sich die Nabelschnurbelastung zwischen 1984 und 1998 um 75% reduziert.

Für die Luft ergeben sich unter Ausschluss von Räumen mit spezifischen PCB-Quellen als

Hintergrundbelastung in Innenräumen

etwa 10 ng/m^3 (Median) bis 100 ng/m^3 (95-Perzentil) Gesamt-PCB.

Die Außenluftkonzentration kann im Jahresmittel (Städte) mit etwa 1,5 ng/m^3 angenommen werden.

Zur Beurteilung der Hintergrundbelastung von PCB-Kongeneren im Blut (Vollblut, Plasma) liegen vorläufige Referenzwerte der Human-Biomonitoring-Kommission und weitere relevante Datensätze vor (Werte im Berichtsteil). Aus diesen zeigt sich:

- Die PCB-Konzentration steigt mit dem Alter.
- Geschlechtsspezifisch liegt die Belastung bei Männern etwas höher als bei Frauen (nur bei „Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktoren Analytik (VERA)“ ausgewiesen).
- Die dokumentierten Hintergrundwerte sind z.T. widersprüchlich, was die Interpretation der Daten von belasteten Kollektiven erschwert: je nach Vergleichsbasis ergeben sich z.B. für Kindergärtnerinnen in PCB-belasteten Räumen erhöhte bzw. vom Hintergrund nicht unterscheidbare Plasmawerte.
- Tetrachlorierte PCB (PCB 52 als eines der 6 Leitkongenere) wurden in mehreren kleineren Kollektiven nicht gefunden, konnten aber in der sehr umfangreichen VERA-Studie im Plasma bei Erwachsenen gezeigt werden.

Der teilweise in der Literatur postulierte geringe oder nicht nachweisbare Einfluss der inhalativen Exposition auf die Gesamtbelastung kann nicht als abgesichert gelten:

- Die Nachweisversuche erfolgten meist über einen Vergleich von Blutwerten unbelasteter oder belasteter Kollektive. Aufgrund des hohen Blut:Fett-Transfers ist bei relevanten Raumbelastungen zwar mit einer Erhöhung im Körperfett, jedoch nur mit einer marginalen Erhöhung im Blut zu rechnen, die nur bei entsprechender Nachweisempfindlichkeit belegbar ist und nicht immer signifikant sein dürfte.
- Einige Datensätze zeigen durchaus einen relevanten Einfluss der Innenraumbelastung auf PCB-Blutkonzentrationen.
- Wie angesprochen, ergeben sich Hinweise, dass erhöhte Vergleichswerte in der (möglicherweise ungeeigneten) Kontrollgruppe Erhöhungen im belasteten Kollektiv verdecken.

Expositionsszenarien

Im Innenraum steht die Inhalationsbelastung im Vordergrund, ist aber nicht notwendigerweise der einzige szenariospezifische Aufnahmepfad: so ist bei Kleinkindern auch im Spielzimmer mit oraler Aufnahme von (ggf. schadstoffbelastetem) Staub zu rechnen. Eine dermale Aufnahme kann bei bestimmten Stoffen (z.B. bei Hautkontakt mit kontaminierten Flächen und Staub) relevant werden. Im allgemeinen werden diese Pfade bei den vorliegenden gängigen Szenarien bei der Ableitung von Innenraumluft-Empfehlungs- oder Richtwerten jedoch nicht berücksichtigt. Hierfür wird im folgenden kein genereller Lösungsansatz vorgeschlagen - es wird jedoch empfohlen, die anteilige Belastung über den oralen und dermalen Pfad bei künftigen Ableitungen zu erörtern und ggf. quantitativ zu berücksichtigen. Zu PCB erfolgt unten ein entsprechender Vorschlag zur Vorgehensweise.

Die folgenden Überlegungen zur Exposition betreffen den Inhalationspfad.

In öffentlichen Gebäuden sind sehr unterschiedliche Nutzungsszenarien möglich; diese reichen von der Hausmeisterwohnung bis zum nur stundenweise genutzten Funktionsraum. Innerhalb eines Raumes können sich wiederum verschiedene

Personengruppen (vom Säugling und Kleinkind bis zum Sportler und der schwangeren Lehrerin) aufhalten. Folglich lassen sich zahlreiche Aktivitätsprofile erfassen.

Solche alters- und nutzerspezifischen Aktivitätsprofile wurden von den Autoren dieses Berichts in Anlehnung an die Daten des Ausschusses für Umwelthygiene der Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamtinnen und -beamten der Länder (AGLMB) zusammengestellt und mit den vom AGLMB benannten Atemraten verknüpft. Es ergaben sich über den Tag gemittelte

körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemraten

[in der Einheit m^3/kg Körpergewicht und Tag].

Mit dieser Einheit konnten die verschiedenen Szenarien eindimensional dargestellt werden und entsprechende „Cluster“ gebildet werden: Bei Kindertagesstätten und Halbtageskindergärten sowie für sportliche Aktivitäten genutzte Räumen einerseits sind (auf den Tag umgerechnet) regelmäßig jeweils niedrigere körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemraten anzunehmen als andererseits bei Nutzungen, bei denen diese Rate über längere Tagesabschnitte (> 7 Stunden) zu mitteln ist, also Wohnungen und Internate. Die Büronutzung kann auch bei 8-stündiger Nutzung der ersten Gruppe zugeordnet werden.

Hier übernommene Voraussetzung für diese Einteilung ist die Annahme, dass eine Person nicht gleichzeitig in einem kontaminierten Raum zur Schule geht oder arbeitet/spielt und zusätzlich auch die häuslichen Umgebung (oder das Außengelände) kontaminiert wäre.

Um eine unübersichtliche Vielfalt zu vermeiden, werden folglich vereinfachend nur zwei Innenraumszenarien vorgeschlagen:

- Wohnungen, Hausmeisterwohnungen, Internate (hier gelten Kleinkinder mit einer körpergewichts- und aktivitätsbezogenen Atemrate von ca. 0,6 m^3/kg und Tag als kritische Gruppe) mit einer Regelaufenthaltsdauer von > 7 Stunden,

- Ganz- und Halbtagesschulen, Kindertagesstätten und Kindergärten, Sportstätten und Büros (hier gelten heranwachsende Kinder mit einer körpergewichts- und aktivitätsbezogenen Atemrate von ca. 0,2 m^3/kg und Tag als kritische Gruppe) mit einer Regelaufenthaltsdauer von ≤ 7 Stunden.

Im Vergleich ergibt sich ein Faktor 3 in der zulässigen Schadstoffkonzentration in Innenräumen auf Basis dieser Unterscheidung (Atemrate 0,6 m^3/kg und Tag vs. 0,2 m^3/kg und Tag). Der Wert von 0,6 m^3/kg und Tag liegt um den Faktor ca. 2 höher als der Wert, der üblicherweise bei Ganztagesexposition von Erwachsenen für Innenräume angenommen wird: nämlich 70 kg Körpergewicht und 20 m^3 Atemrate/Tag entsprechend: 20/70 = 0,29 m^3/kg und Tag. Dieser Vorschlag entspricht dem Vorgehen der Innenraumlufthygiene-Kommission, die ebenfalls einen Faktor 2 wegen der höheren körpergewichtsbezogenen Atemrate für Kinder vorsehen (es ist jedoch zu bedenken, dass Kinder in der Regel gleichzeitig eine schnellere Schadstoffumsetzung und -ausscheidung über den Tag haben, so dass Kinder in Hinsicht auf die Toxikokinetik nicht generell als empfindlichere Personengruppe zu gelten haben).

Ableitung einer tolerierbaren Innenraumkonzentration

Es besteht im Grundsatz die Möglichkeit, bei der Ableitung eines Innenraumwertes für PCB

- den Vorgaben der Innenraumlufthygiene - Kommission (IRK) zu folgen,
- die Methodik des Bundesbodenschutzgesetzes sinngemäß auch für die Ableitung des Innenraumwertes zu übernehmen,
- das für PCB vom damaligen Bundesgesundheitsamt gewählte Ableitungsschema für den Innenraumwert heranzuziehen.

Alle drei Ansätze sehen die (mögliche) Berücksichtigung der Hintergrundbelastung vor, wobei bei der IRK keine strikte Quotierung (z.B. 20% der tolerierbaren Gesamtkörperbelastung werden der möglichen Innenraumbelastung bei der Ableitung eines Innenraumrichtwerts zugeordnet) erfolgt.

Aus den Ausführungen zur Hintergrundbelastung (siehe oben) wird für den Ist-Zustand eine Dosis von 50 ng Gesamt-PCB /kg und Tag im folgenden angenommen.

Diese Hintergrundbelastung übersteigt derzeit jedoch den TRD-Wert für PCB so deutlich, dass eine Quotierung und formale Ableitung nach den oben genannten Schemata nur auf dem Gefahrenniveau („Interventionswert“ (RW II) nach IRK, „Prüfwert“ bei einem Vorgehen analog Bundesbodenschutzgesetz, nicht jedoch auf dem Vorsorgeniveau („Sanierungszielwert“ (RW I) nach IRK, „Besorgniswert“ in Anlehnung an Bodenschutzgesetz) erfolgen kann.

Als umweltpolitisches Ziel kann die Reduzierung der Hintergrundbelastung, z.B. auf ≤ 80% des TRD-Werts (12 ng Gesamt-PCB/kg und Tag) angestrebt werden. Erst wenn dieses Ziel erreicht wäre, könnte zusätzlich ein Wert auf Vorsorgeniveau (RW I bzw. ein dem „Besorgniswert“ analoger Wert) ausgewiesen werden. Bei diesen reduzierten Hintergrundbelastungen ergäben sich auch auf Gefahrenniveau (RW II, „Prüfwert“) veränderte Innenraumwerte.

Da für die Gegenwart demnach kein realistischer toxikologisch begründeter Innenraumwert auf Vorsorgeniveau ableitbar wäre, könnte hier der „Status quo“ als 95%-Perzentil der Hintergrundbelastung in Innenräumen mit 100 ng/m^3 als Wert herangezogen werden, unterhalb dessen derzeit keine Maßnahmen vorgenommen werden müssen. Für diesen Fall wäre keine Differenzierung nach Wohnraum und Räumen mit geringerer Nutzung vorzunehmen. Die Ausweisung dieses Wertes könnte auch als Konkretisierung des „ALARA“-Prinzips („as low as reasonably achievable“) interpretiert werden.

Ein zur Zeit anwendbarer Interventionswert („sofortige Sanierungsmaßnahmen“) würde im zu erwartenden Bereich toxikologischer Effekte bei empfindlichen Personengruppen liegen und könnte in einer Abwägung zwischen ökonomischen Kriterien und Effektschwere aufgestellt werden. Die Ausweisung dieses Wertes ist nicht Gegenstand dieses Gutachtens.

Gleichzeitig könnten toxikologisch gestützte Zielwerte für die Zukunft ausgewiesen werden, die zugleich als Maßstab für umweltpolitisches Handeln herangezogen werden könnten. Es wird hierbei die Methodik der Innenraumlufthygiene-Kommission mit Einschluss einer Hintergrundbelastung von 12 ng/kg und Tag herangezogen. Die weitergehende Harmonisierung der methodischen Vorgehensweise im Vergleich zum Bundesbodenschutzgesetz ist nicht Aufgabe dieser Bewertung - ein Procedere analog Bundesbodenschutzgesetz würde zu nicht wesentlich anderen Werten führen.

Der methodische Ansatz, wie er bei der Ableitung der derzeit gültigen Innenraumkonzentration (3000 bzw. 300 ng/m^3) von PCB verfolgt wurde (vgl. PCB-Richtlinie des Landes Nordrhein-Westfalen), würde bei Aktualisierung der toxikologischen Basis mit der hier genannten Effektdosis bzw. dem abgeschätzten Schwellenwert zu vergleichbaren Werten führen, wie sie in der folgenden Tabelle genannt werden und wird im folgenden nicht weiter diskutiert.

Tabelle 1: Vorschläge für Innenraumwerte (jeweils gerundet)

Keine regulatorischen Maßnahmen (nicht toxikologisch begründet; Istzustand) bei Wohnräumen mit einer Nutzung von > 7 Stunden/Tag	100 ng/m^3
Keine regulatorischen Maßnahmen (nicht toxikologisch begründet; Istzustand) bei Räumen mit einer Nutzung von ≤ 7 Stunden/Tag	100 ng/m^3
Interventionswert (nicht toxikologisch begründet; Istzustand) bei Räumen mit einer Nutzung von > 7 Stunden/Tag	behördlich festzulegen
Interventionswert (nicht toxikologisch begründet; Istzustand) bei Räumen mit einer Nutzung von ≤ 7 Stunden/Tag	behördlich festzulegen
RW II-Wert (toxikologisch begründet; Zielwert) bei Räumen mit einer Nutzung von > 7 Stunden/Tag	70 ng/m^3
RW II-Wert (toxikologisch begründet; Zielwert) bei Räumen mit einer Nutzung von ≤ 7 Stunden/Tag	200 ng/m^3
RW I-Wert (toxikologisch begründet; Zielwert) bei Räumen mit einer Nutzung von > 7 Stunden/Tag	10 ng/m^3
RW I-Wert (toxikologisch begründet; Zielwert) bei Räumen mit einer Nutzung von ≤ 7 Stunden/Tag	20 ng/m^3

Innenraumwerte für Dioxine und dioxinartige PCB als TEQ werden im vorliegenden Dokument nicht abgeleitet.

Wie oben ausgeführt (vgl. Exposition), ist der möglichen oralen Staubaufnahme Rechnung zu tragen. Bei PCB wird angesichts der hohen Auslastung des TRD-Werts durch den (von der konkreten Belastungsquelle unabhängigen) Hintergrund vorgeschlagen, dies durch Zusatzauflagen zu erreichen. Z.B. könnte bei Innenraumstaubbelastungen über 3 mg PCB /kg Staub (angelehnt am 95-Perzentil der Hintergrundwerte) grundsätzlich eine regelmäßige gründliche Reinigung von öffentlichen Gebäuden, in denen sich Kinder aufhalten können, angeordnet werden.

Der möglichen zusätzlichen dermalen PCB-Aufnahme wird im oben vorgestellten Vorschlag im Rahmen der inhärenten konservativen Annahmen Rechnung getragen. Insbesondere stellt die Unterstellung einer 100% Resorption bei Inhalation einen vorsichtigen Ansatz dar, der die mögliche zusätzliche dermale PCB-Aufnahme abdecken dürfte.

Kritische Zielgruppe bei den abgeleiteten Innenraumwerten sind Frauen (mit der Möglichkeit der Schwangerschaft) und Kleinkinder.

Die vorgeschlagenen Werte liegen auf der vorsichtigen Seite insofern als:

- hohe körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemraten von Kleinkindern ohne Saldierung mit einer eventuell erhöhten Clearance bei dieser Bevölkerungsgruppe in die Rechnung eingingen,
- verbleibende Unsicherheiten bei den epidemiologischen Befunden und bei den tierexperimentellen Ergebnissen im Sinne einer hier unterstellten Adversität und Kausalität mit der PCB-Belastung interpretiert wurden,
- bei der TRD-Berechnung eine multiplikative Verknüpfung der Extrapolationsfaktoren (teilweise nicht reduzierte Defaultwerte) ohne Bewertung mit einer probabilistischen Extrapolationsmethode erfolgte.

Andererseits ist keine sehr konservative Herangehensweise gewählt worden, da

- bei der Bewertung des Hintergrunds Mittelwerte (keine höheren Perzentile) und relativ niedrige Hochrechnungen von Leitkongeneren auf Gesamt-PCB erfolgten,
- keine Extremaktivitäten in den Expositionsszenarien einbezogen wurden,
- weniger abgesicherte Verdachtsmomente aus der Epidemiologie und schlecht nachvollziehbare niedrige Effektkonzentrationen aus dem Tierexperiment unbeachtet blieben,
- die grundsätzliche Annahme eines fehlenden Schwellenwerts und das Minimierungsprinzip bei krebserzeugender Wirkung im Falle dieser PCB-Bewertung nicht umgesetzt wurde,
- keine pauschalen Modifikationsfaktoren für die unsichere Datenlage und eventuelle Kombinationseffekte in die Ableitungen eingingen.

Die Vorschläge beziehen somit toxikologische Erkenntnisse und realistische Daten zur Exposition ein, ohne dass die immer noch relevanten Restunsicherheiten behoben werden können, die insbesondere liegen

- in der Gültigkeit der toxikologischen Ableitungen für das im konkreten Falle relevante PCB - Kongenerengemisch,
- in der vorzunehmenden Pfad-zu-Pfad-Extrapolation von oraler auf inhalative Belastung.

Angesichts der ausgewiesenen hohen Hintergrundbelastung ist zur Frage des Stillens klarzustellen: Die vielen nachweisbaren Vorteile des Stillens für das Kind, nicht zuletzt der hierbei erhaltene relative Infektionsschutz durch mütterliche Antikörper, die für die Entwicklung notwendige Zuwendung der Mutter und die optimale Ernährung des Kindes lassen trotz der nachweisbaren Entwicklungsverzögerungen bei höheren PCB-Gehalten die Empfehlung für das Stillen derzeit unangetastet.

Abschätzung einer tolerierbaren Außenluftkonzentration (Langzeitwert)

Aufgrund der derzeitigen hohen Hintergrundbelastung über die orale Aufnahme von PCB sollte die ubiquitär zulässige inhalative PCB-Belastung so niedrig wie möglich sein. Es wird daher vorgeschlagen, dass die Einhaltung bzw. Unterschreitung des derzeitigen Jahresmittelwerts als Ziel gewählt wird. Es ergäbe sich somit ein Zielwert von 1,5 ng/m^3 für regulatives Handeln. Die Benennung eines Interventionswertes stellt ein Quotierungsproblem dar (Welcher Anteil der Gesamtbelastung darf durch die Außenluft ausgefüllt werden?); dieser Wert kann derzeit nicht nur toxikologisch begründet werden. Eine pragmatische Lösung wäre es, 10% des TRD-Werts entsprechend 5 ng/m^3 als Obergrenze für den Außenluftbeitrag festzulegen (Interventionswert als „relevanter Einzelbeitrag zur Gesamtbelastung“), was zugleich ca. 300% des Jahresmittelwerts darstellt. Die juristische Bewertung eines solchen Interventionswerts steht aus.

Hinweise für die Exposition am Arbeitsplatz

Der Arbeitsschutz für schwangere Lehrerinnen und für Lehrer/Hausmeister sowie sonstiger beruflich in öffentlichen Gebäuden tätiger Personen ist in den oben ausgewiesenen Innenraumwerten einbezogen.

Für Sanierungsarbeiten sind die gültigen und auch auf Basis des vorliegenden Gutachtens bestätigten Regeln zu beachten, die in der PCB-Richtlinie des Landes bereits ausgeführt sind. Ferner gelten die folgenden Überlegungen:

Die Datenlage zur Toxizität von PCB bei beruflicher Belastung ist äußerst begrenzt und die Ableitung eines nur für Erwachsene gültigen Arbeitsplatzgrenzwerts stößt auf erhebliche Schwierigkeiten. Grundsätzlich kann eine geringere Toxizität für den erwachsenen Menschen als für den sich entwickelnden Menschen angenommen werden. Allerdings ist die Reproduktionstoxizität zu bedenken, die sich in der Kategorie 2 der Europäischen Union (Kat. Repr. 2) niederschlägt bzw. in Schwangerschaftsgruppe B der Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Arbeitsstoffen. Auch ist in diesem Zusammenhang das Akkumulationsverhalten

von PCB zu beachten (höhere innere Belastung mit steigendem Alter). Inwieweit eine nur geschlechtsspezifische Exposition zugelassen werden oder der Endpunkt der Reproduktionstoxizität am Arbeitsplatz ausgeklammert werden soll, übersteigt den Rahmen dieser gutachterlichen Stellungnahme. Die Eingrenzung des Expositionsverbots auf werdende und stillende Mütter (vgl. PCB-Richtlinie NRW) scheint angesichts des Akkumulationsverhaltens von PCB problematisch.

Die zuständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe strebt derzeit eine Überprüfung der Maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Wert) für Chlorierte Biphenyle an.

Es wird vorgeschlagen, beim Umgang mit PCB bei Sanierungen

- umfangreiche technische, organisatorische und persönliche Schutzmaßnahmen regelmäßig vorzusehen (hier nicht näher spezifiziert; vgl. PCB-Richtlinie NRW),
- Arbeitsplatzmessungen und Vorsorgeuntersuchungen vorzunehmen (auch wenn letztere derzeit nicht vorgeschrieben sind) und
- beobachtete Effekte im Sinne epidemiologischer Untersuchungen auszuwerten, um bessere Humanaussagen an beruflichen Kollektiven zu gewinnen.

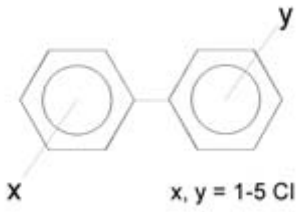
Freiburg, im Mai 2002

Dr. Fritz Kalberlah
Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe (FoBiG) GmbH

1. Stoffidentifikation und physikochemische Eigenschaften

1.1 Stoffidentifikation

Polychlorierte Biphenyle (PCB) sind synthetische Produkte ohne natürliche Vorkommen. Die Herstellung erfolgt durch Chlorierung von Biphenyl. Die PCB können sich in ihrem Chlorierungsgrad sowie der Stellung der Chloratome am Biphenylgerüst unterscheiden. Die Summenformel der PCB ist $C_{12}H_{10-(x+y)}Cl_{x+y}$, wobei x und y Werte von 1 - 5 annehmen können.



Aus den unterschiedlichen möglichen Varianten der Substituierung resultiert eine Verbindungsklasse mit 209 theoretisch möglichen Vertretern, die als Kongenere bezeichnet werden. Ihre Auflistung findet sich in Anhang A. Zum Einsatz kommen PCB-Gemische mit ca. 20 - 68 % Chlorierungsgrad. Oft ist im Handelsnamen der Produkte der Chlorgehalt kodiert (z.B. Aroclor 1248: 48 % Chlorgehalt).

CAS-Nr. für verschiedene typische Vertreter:

Allgemein für PCB-Gemische	[1336-36-3]
Aroclor 1221	[11104-28-2] Chlorgehalt: 21 %
Aroclor 1232	[11141-16-5] Chlorgehalt: 32 %
Aroclor 1016	[12674-11-2] Chlorgehalt: 41 % (aber gegenüber Aroclor 1242 vermehrt niederchlorierte Kongenere)
Aroclor 1242	[53469-21-9] Chlorgehalt: 42 %
Aroclor 1248	[12672-29-6] Chlorgehalt: 48 %
Aroclor 1254	[11097-69-1] Chlorgehalt: 54 %
Aroclor 1260	[11096-82-5] Chlorgehalt: 60 %

Weitere Handelsnamen für kommerzielle PCB-Gemische sind Clophen, Kanechlor, Fenclor, Pyralen (alle Angaben: ATSDR, 2000; DFG, 1988).

1.2 Vorkommen und Verwendung

In der Bundesrepublik Deutschland ist die Anwendung von PCB in offenen Systemen seit 1978 verboten, seit 1989 die Verwendung PCB-haltiger Produkte untersagt. Nach internationalen Vereinbarungen der OECD dürfen seit dem 1. Januar 1989 PCB, PCB-haltige Produkte und Geräte weder hergestellt noch gehandelt werden (o.V., 1996). Aufgrund ihres früheren Einsatzes in langlebigen Geräten wie Transformatoren, Kondensatoren und Wärmetauschern, als Hydraulikflüssigkeiten und in einer Vielzahl PCB-haltiger Produkte wie etwa Flammschutzmittel und Dichtungsmassen sind PCB jedoch auch heute noch in großen Mengen in der Umwelt (z.B. in Gebäuden) vorzufinden.

Freigesetzt werden PCB vor allem durch unsachgemäße Entsorgung sowie aus Lecks in geschlossenen Systemen, weiterhin durch die frühere Verwendung in offenen Systemen (Lacke, Flammschutzmittel, Dichtungsmassen) (ATSDR, 2000; DFG, 1988). Hinzuweisen ist auf eine mögliche Kontamination von PCB durch weitaus toxischere polychlorierte Dibenzodioxine und insbesondere -furane (PCDD/F). Außerdem entfalten auch bestimmte PCB eine dioxinähnliche (vgl. Anhang A) Wirkung. Entsprechend ist neben der Kontrolle der PCB-Belastung begleitend auch die Überprüfung von Dioxinen (als Toxizitätsäquivalente zu TCDD) erforderlich.

1.3 Physikochemische Eigenschaften

PCB sind Flüssigkeiten von heller Farbe. Die Wasserlöslichkeit ist üblicherweise gering und nimmt mit zunehmendem Chlorgehalt ab; die Spanne der Wasserlöslichkeit bei 25 °C reicht von 0,016 µg/l (Decachlorbiphenyl) bis 640 µg/l (2,5,2'-Trichlorbiphenyl; Fiedler et al., 1989). Sie kann durch gelöste organische Verbindungen stark erhöht werden. Gut löslich sind PCB in apolaren Lösemitteln und in Fetten.

PCB sind relativ wenig flüchtig, der Dampfdruck nimmt mit zunehmendem Chlorierungsgrad ab (ATSDR, 2000). Er beträgt bei Raumtemperatur 0,133 - 0,000133 $\cdot 10^{-3}$ Pa. Die Verteilungskoeffizienten n-Octanol/Wasser bewegen sich im Bereich log $P_{O/W}$: 5,68 - 6,42 (alle Angaben: Fiedler et al., 1989).

2. Problematik der Bestimmung der Toxizität komplexer PCB-Mischungen

PCB-Gemische können sich in ihrer Zusammensetzung erheblich unterscheiden und sind in ihrer Summe nur sehr aufwändig analytisch zu erfassen. Ein Summenwert (Gesamt-PCB) ist möglicherweise wegen der differierenden Toxizität der Einzelkongenere ein nur beschränkt aussagefähiger Wert. Aus dem Profil der PCB oder ausgewählter Leitkongenere in bestimmten Zielgeweben (z.B. Fett, Gehirn) exponierter Menschen oder Versuchstiere ist nicht (oder nur mit eingeschränkter Sicherheit) auf das Kongenerenprofil im Expositionsmedium (z.B. Futter, Luft) rückzuschließen *et vice versa*. Auch in der Umwelt reichern sich einzelne PCB-Kongenere unterschiedlich an und ergeben - im Vergleich zu den in die Umwelt emittierten technischen PCB-Gemischen - abweichende Zusammensetzungen in Umweltmedien.

2.1 Leitsubstanzen und Hochrechnung auf Gesamt-PCB

Die Messung der Konzentrationen aller potentiell auftretenden 209 PCB-Kongenere in Umweltmedien und im Organismus wäre sehr aufwändig und deshalb in der Praxis nicht sinnvoll. Daher wurden verschiedene Versuche unternommen, geeignete Leitsubstanzen auszuwählen, die eine Extrapolation auf den PCB-Gesamtgehalt erlauben.

2.1.1 Das DIN- (auch: DIN-LAGA-) Verfahren

Nach einem in der Bundesrepublik Deutschland üblichen Verfahren wird der Gesamt-PCB-Gehalt aus der Summe der Konzentration von 6 Leitsubstanzen und Multiplikation mit dem Faktor 5 abgeschätzt. Es sind dies die

PCB-Kongenere 28 52 101 138 153 180

nach der heute gebräuchlichen Nomenklatur von Ballschmiter und Zell (1980). Sie sollten ursprünglich als „...Indikatoren für die Verteilungsmuster der in der Umwelt vorkommenden PCB dienen“ (DFG, 1988).

Das DIN-Verfahren ist mittlerweile als Standard bei der Ermittlung von Gesamt-PCB-Gehalten (Luft, auch Materialien) in der DIN-Norm 51527 und der VDI-Richtlinie 4300 festgelegt (DFG, 1988; Roth, 1992; VDI, 1997).

Prinzipiell wurde die Auswahl der genannten Indikatorsubstanzen kritisiert, da bei der gaschromatographischen Auftrennung weitere Kongenere koeluiert werden können, so dass die Konzentration der Leitsubstanz überschätzt und toxischere Komponenten mengenmäßig unterschätzt werden können (Fiedler et al., 1989).

Unsicherheiten des DIN-Verfahrens

Generelle Unsicherheiten in der Bewertung mittels Leitsubstanzen ergeben sich auch durch die mögliche Anwesenheit toxikologisch relevanter Kongenere, die mit den Auswahlkriterien für Leitsubstanzen nicht erfasst werden. So werden z.B. die besonders toxischen koplanaren PCB Nr. 77, 126 und 169 mit den 6 Leitkongeneren nach DIN nicht erfasst. Die Analytik nach dem DIN-Verfahren erlaubt deshalb keine Abschätzung des Beitrags der PCB zu einer Gesamtbelastung des Organismus mit Dioxinäquivalenten auf der Basis von Toxizitätsäquivalentfaktoren: von den 6 DIN-Leitsubstanzen ist nach WHO (van den Berg et al., 2000) keinem Kongener ein TEF zuzuordnen.

Das DIN-Verfahren kann bei der Hochrechnung von PCB-Konzentrationen ausgehend von den 6 Leitsubstanzen zu Fehlabschätzungen führen: Die Hochrechnung kommt bei technischen Gemischen je nach Chlorierungsgrad zu Unter- oder Überschätzungen: bei niedrigchlorierten kommerziellen PCB-Gemischen (Clophen A30, Aroclor 1016) resultiert eine Unterschätzung des Gesamtgehaltes um ca. 50 %, bei hochchlorierten (Clophen A60, Aroclor 1260) dagegen eine Überschätzung um das 1,7-fache.

In PCB-belasteten Innenräumen können die Zusammensetzungen der ursächlichen PCB-Quellen und damit auch das PCB-Profil in der Raumluft deutlich differieren (vgl. hierzu auch Kapitel 4.5). Bei Luftmessungen in Räumen mit PCB-Quellen (Dichtungsmassen) unterschiedlichen Chlorgehaltes führt das DIN-Verfahren je nach PCB-Quelle zu unterschiedlichen Tendenzen der Abschätzungen: bei niedriger chlorierten PCB in der Dichtungsmasse ergab sich mit 88 % der tatsächlichen PCB-Konzentration in der Raumluft noch eine relativ gute Übereinstimmung (leichte Unterschätzung), bei hochchlorierten PCB eine Überschätzung um den Faktor 1,5 (Sagunski et al.,1997). Bei Apfelbach et al. (1998) wurde in einem Tierstall eine PCB-Exposition aus unbekannter Quelle nachgewiesen. Vermutlich war die PCB-Quelle für die Raumluft eine Dichtungsmasse. Die Abschätzung aus der Summe der Luftkonzentrationen der Leitkongenere, multipliziert mit 5, ergab eine gute Übereinstimmung mit der tatsächlichen Luftkonzentration von 260 µg/m^3 (bestimmt als Summe der Tri- bis Deca-CB).

Von LUA (2000) konnten auch Außenluftkonzentrationen von mehreren Messstationen zum Vergleich der Validität des DIN-Verfahrens bei der Abschätzung von Gesamt-PCB herangezogen werden. Auf Basis der 5-fachen Summe der Konzentrationen der 6 Leitkongenere resultiert hier eine Überschätzung der tatsächlichen Luftkonzentration (als Summe der Tri- bis Deca-CB) um das 1,35- bis 1,67-fache, also ca. um 50%.

Fazit: Die Hochrechnung nach dem DIN-Verfahren ermöglicht eine grobe Abschätzung der Gesamt-PCB-Konzentration (Bestimmung experimenteller Aerosole,

Ausgasungen aus Dichtungsmassen oder Außenluftbestimmungen). Zur umfassenden Bewertung einer Gesamtbelastung mit PCB wird von anderen Autoren die Einführung weiterer toxikologischer und/oder umweltrelevanter Leitsubstanzen vorgeschlagen (DFG, 1988; Fiedler et al., 1989; Jones, 1988; McFarland und Clarke, 1989). Dennoch bietet das DIN-Verfahren den Vorteil einer Vergleichbarkeit verschiedener Werte, wenn die 6 Leitkongenere erfasst sind.

Der mittels DIN-Verfahren hochgerechnete Wert liegt bei ca. 50 bis 170% des tatsächlichen Werts für Gesamt-PCB (abhängig von PCB-haltigem Medium und eingesetzten technischem PCB-Gemisch). Vor allem bei sehr hoch chlorierten PCB-Gemischen im untersuchten Medium ist mit Überschätzungen zu rechnen. Mäßige Überschätzungen sind aber auch bei PCB-Profilen, wie sie in der Außenluft auftreten, nicht auszuschließen. Bei PCB-Gemischen mit einem höheren Anteil von niederchlorierten PCB als in der Außenluft (z.B. analog Clophen A-30; Aroclor 1016) ist mit einer Unterschätzung bei der Hochrechnung zu rechnen.

2.1.2 Hochrechnung in Nahrungsmitteln

In lipidreichen Medien sind höherchlorierte PCB überrepräsentiert: die Summe der Kongenere 138, 153 und 180 entsprechen nach DFG (1988) bereits ca. 60 % des Gesamtgehaltes der im Organismus gespeicherten PCB. Die angegebenen ca. 60% basieren auf einer Untersuchung von Schulte und Malisch (1984) zum Kongenerenmuster in 8 Muttermilchproben aus dem Jahr 1983. Sie fanden einen Anteil der drei Kongenere von durchschnittlich 61 % (Spanne: 55-70 %) und leiteten daraus den Faktor 1,64 (100/61) ab. Für andere Lebensmittel hält jedoch auch die DFG diese Hochrechnung nicht für sicher und schlägt einen Faktor 4 auf die genannten 3 Kongenere vor. Der Faktor 4 basiert auf Hochrechnungen im technischen Gemisch Clophen A-60.

Auch eine Hochrechnung in diesem Bericht mit Hilfe der in Duplikatstudien vorgefundenen PCB-Gehalte belegt, dass dort der Faktor 1,64 zu einer Unterschätzung

führt. Die entsprechenden Kalkulationen (vgl. Kapitel 4) legen einen Extrapolationsfaktor von 4 bis 5 auf Basis der 3 Kongenere nahe.

Fazit: Die von der deutschen Forschungsgemeinschaft vorgeschlagene Spanne von 1,64 bis 4 zur Hochrechnung von den Leitkongeneren 138, 153 und 180 wird bestätigt und sollte möglicherweise auf den Bereich 1,64 bis 5 ausgedehnt werden. Nur für sehr fetthaltige Lebensmittel ist der Faktor 1,64 gerechtfertigt, in anderen Fällen ist mit einer Unterschätzung zu rechnen.

2.1.3 Bestimmung in anderen Medien

Für die Bestimmung von PCB in Innenraumluft wurde in der Vergangenheit ein weiteres Verfahren propagiert, bei dem die PCB 28, 52, 101 und 138 als Indikator dienen. Die Summe der 4 Einzelkongeneren wäre mit dem Faktor 6 zu multiplizieren, um die Gesamt-PCB-Konzentration zu erhalten. Dieses Verfahren sollte verstärkt jene PCB berücksichtigen, die bei inhalativer Exposition in Innenräumen von Relevanz sind (Lukassowitz, 1990), ist aber ebenfalls mit den bereits beim DIN-Verfahren geschilderten Schwierigkeiten behaftet. Bei VDI (1997) findet dieses Verfahren keine Anwendung. Auch Sagunski et al. (1997) geben dem DIN-Verfahren den Vorzug.

Bei Körperbelastungen (Blut-, Fettwerte) wird, analog zu Nahrungsmitteln (s.o.), mittlerweile die Auswertung überwiegend auf die höherchlorierten PCB-Kongenere 153, 138 und 180 beschränkt, nachdem in vielen Fällen ohne erkennbare Zusatzbelastungen nur diese drei der 6 Leitkongenere nach DIN nachweisbar waren. Für sie hat die Kommission „Human-Biomonitoring“ vorläufige Referenzwerte im Blut abgeleitet (siehe Kapitel 4.4.1). Zu einem Vergleich von Werten aus verschiedenen Studien besteht deshalb häufig nur die Möglichkeit, die Summe der 3 höherchlorierten Kongenere zu bilden, auch wenn dies im Hinblick auf den absoluten Gesamtgehalt möglicherweise eine Fehleinschätzung bedingt. Die Verfahrensweisen bei der Angabe von Gesamt-PCB im Blut sind international nicht einheitlich. Daher sind Vergleiche ohne Kenntnis der gemessenen Kongenere und ggf. der Hochrechnungsmethode nicht möglich.

2.2 Toxizitätsäquivalenzfaktoren

Aufgrund von Daten zur Toxizität sowie biochemischer Eigenschaften von einzelnen Kongeneren in Verbindung mit Überlegungen zu Struktur-Wirkungs-Analogien wurden von mehreren Autoren Vorschläge zu einer systematischeren Bewertung der Toxizität von PCB-Kongeneren vorgestellt.

Die Basis der meisten Ansätze ist die quantitative Bewertung einzelner Kongenere durch Zuordnung von Toxizitätsäquivalenzfaktoren (TEF), wie sie bereits für Dioxine durchgeführt wurde (Kutz et al., 1990). Die vorliegenden Modelle berücksichtigen die Ähnlichkeit von Struktur und Wirkungen vor allem der „koplanaren PCB“ zu den polychlorierten Dioxinen und Furanen (PCDD, PCDF). Als solche werden PCB-Kongenere bezeichnet, bei denen die zwei Phenylringe in einer Ebene liegen können. Dies ist wegen sterischer Hinderung nicht oder nur unter großem Energieaufwand möglich bei PCB-Molekülen, bei denen alle ortho-Positionen (2, 2', 6 und 6' in den Strukturformeln) mit Chloratomen besetzt sind. Typischerweise handelt es sich bei koplanaren PCB um Moleküle, bei denen alle vier ortho-Positionen der zwei Phenylringe nicht mit Chloratomen besetzt sind. Zu koplanaren PCB werden auch noch die Kongenere gerechnet, bei denen die ortho-Positionen einmal pro Molekül oder einmal pro Phenylring chloriert sind. Diese PCB können alle aufgrund ihrer Struktur mit dem Ah-Rezeptor wechselwirken. Die Bindung an diesen Rezeptor wird als erster zentraler Schritt für multiple systemtoxische und zelluläre Wirkungen von PCDD und PCDF angesehen (vgl. ATSDR, 2000; Safe, 1994). Von unterschiedlichen Autoren wurden verschiedene TEF abgeleitet, wobei in allen Fällen 2,3,7,8-TCDD als Referenzsubstanz ein Wert von 1 zugeordnet ist. Auf dieser Basis kann in Verbindung mit gemessenen Gewebekonzentrationen für einzelne PCB-Kongenere eine Gesamtbelastung des Organismus mit Dioxinäquivalenten abgeleitet werden.

Safe (1990) leitete aufgrund von in vitro- und in vivo-Ergebnissen für insgesamt 16 PCB-Kongenere vorläufige Dioxin-TEFs ab. Von Safe (1994) wurde eine erweiterte und aktualisierte Datenbasis für die einzelnen Kongenere zugrundegelegt, der Autor kam so zu teilweise modifizierten TEF-Vorschlägen mit einer Spannbreite von 0,1 bis

0,00005 für 9 Kongenere. Safe verweist aber selbst auf wesentliche Einschränkungen dieses Konzepts (Beschränkung auf Ah-Rezeptor-vermittelte Wirkungen, spezies- und wirkungsabhängige Schwankungen etc., siehe im folgenden).

Auch die WHO/IPCS leitete in Gesamtbetrachtung der in vitro und in vivo Daten zunächst vorläufige TEFs für insgesamt 13 Kongenere ab, die eine Spannbreite von 0,1 bis 0,00001 aufwiesen (Ahlborg und Hanberg, 1994), sich aber z.T. von denen von Safe abgeleiteten unterschieden. Diese TEF wurden mit zunehmendem Wissensstand mehrmals modifiziert, die aktuellen TEF für PCB von der WHO (van den Berg et al., 2000) sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 2: Toxizitätsäquivalenzfaktoren für PCB-Kongenere im Bezug zur Referenzsubstanz 2,3,7,8 TCDD (TEF: 1)

Nicht ortho-substituierte PCB		**Mono-ortho-substituierte PCB**		**Di-ortho-substituierte PCB**
PCB 77	0,0001	PCB 105	0,0001	früher für PCB 170 und PCB 180 abgeleitete Werte wurden zurückgezogen (keine quantifizierbaren dioxinähnlichen Wirkungen)
PCB 81	0,0001	PCB 114	0,0005	
PCB 126	0,1	PCB 118	0,0001	
PCB 169	0,01	PCB 123	0,0001	
		PCB 156	0,0005	
		PCB 157	0,0005	
		PCB 167	0,00001	
		PCB 189	0,0001	

Quelle: van den Berg (2000)

Die TEF der WHO umfassen die meisten koplanaren Kongenere (vgl. auch Anhang A). Die Ableitung der TEF beinhaltet eine Gesamtbetrachtung und Abwägung aller vorliegenden Daten, auch zu mehreren Wirkungsendpunkten. Aus diesem Grund scheinen sie derzeit die beste Basis zur Bewertung der dioxinähnlichen Wirkungen. Auch van den Berg et al. (2000) verweisen aber auf die Einschränkungen des TEF-Konzeptes (siehe im folgenden).

Weitere Autoren veröffentlichten TEF auf der Basis einzelner Endpunkte, diese sind deshalb für die Risikobewertung nur von geringerer Bedeutung:

- Auf der Basis von in vivo-Studien an Ratten berechnete van Birgelen et al. (1992) für drei Kongenere (126, 153, 156) TEFs relativ zu TCDD, mit Spannbreiten von über einer Größenordnung (Endpunkte: Körper- und Organgewichtsveränderungen, CYP-Induktion, Schilddrüsenveränderungen)
- Smith et al. (1990) ermittelte Dioxin-TEFs von 0,4 bis 0,0000072 für PCB-Kongenere auf der Basis von in vitro-Studien zur Enzyminduktion in Mäusen.
- EPA (1994) bewertete Akutstudien zu immuntoxischen Effekten in Mäusen und errechnete TEFs für Einzelkongenere (0,001 bis $< 2 \times 10^{-6}$) und kommerzielle PCB-Gemische ($1,5 - 6,7 \times 10^{-6}$).

EPA verweist aber auf die Beschränkungen des Endpunktes „Immuntoxizität“ sowie auf die Unsicherheiten der zugrundeliegenden Daten und bemerkt, dass „die Datenbasis beträchtlich erweitert werden muss, bevor TEFs verlässlich in der Risikobewertung angewandt werden können“.

Einschränkungen der Verwendbarkeit des TEF-Konzeptes

Ein Vergleich der TEF-Werte der verschiedenen Autorengruppen für das selbe Kongener weist Unterschiede bis zum Faktor >100, häufig 2 - 10 auf. Dies beruht z.T. auf der unterschiedlichen zugrundeliegenden Datenbasis, verdeutlicht jedoch auch die Schwankungsbreite der zur Erstellung einzelner TEFs zugrundegelegten Effektdosen und damit die diesen Ableitungen innewohnenden Unsicherheiten (Erickson, 1991). Generell ist die Anwendbarkeit von TEFs beschränkt auf „dioxinähnliche“ Effekte, die über den Ah-Rezeptor vermittelt werden. Dies trifft vor allem auf die koplanaren PCB zu.

Weitere toxische Effekte über andere Mechanismen bleiben unberücksichtigt. Dies gilt speziell (kein Anspruch auf Vollständigkeit) für die Endpunkte

- Neurotoxizität und endokrine Disruption: Giesy und Kannan (1998), verweisen in einer aktuellen Arbeit auf die Endpunkte "Neurotoxizität" und „endokrine Disruption", die mit TEF-Faktoren nur unzureichend erfasst werden; dies unterschätzt das durch PCB vermittelte Risiko. Die Autoren dokumentieren die vorliegenden Befunde zu ortho-substituierten, niederchlorierten Kongeneren mit einem hohen neurotoxischen Potenzial in vitro und in vivo. Hierbei zeigt sich nochmals, dass die neurotoxisch hochwirksamen Kongenere nicht die nach dem TEF-Konzept hochpotenten Kongenere sind. Dies gilt auch für mehrfach ortho-substituierte, nicht koplanare PCB mit östrogener Wirkung (Jansen et al., 1993; EPA, 1994).
- Immuntoxizität: Ganey et al. (1993) zeigten in einer vergleichenden Studie mit reinen Kongeneren eine Beeinträchtigung der Aktivität neutrophiler Granulozyten in vitro, die nicht mit der Affinität des entsprechenden Kongeners zum Ah-Rezeptor korrelierte. Auch die Befunde zur Immuntoxizität bei Ratten gehen in diese Richtung: bei dem dioxinähnlichen nicht ortho-substituierten Kongeneren 126 zeigte sich eine toxische Wirkung auf den Thymus, nicht aber beim gleichfalls dioxinähnlichen PCB 77. Bei einer weiteren in vitro-Studie verursachten alle getesteten ortho-substituierten Kongenere den Zelltod von Thymozyten, während die nicht-ortho-substituierten Kongenere 77 und 81 ohne Wirkung waren (Tan et al., 2001).
- Kanzerogenität/tumorpromovierende Wirkung: Das hepatokanzerogene Potential von Aroclor 1260 im Vergleich zu 2,3,7,8-TCDD korreliert im gleichen Rattenstamm nicht mit den Toxizitätsäquivalenten für Aroclor 1260 (Safe, 1994). Van der Plas (2000) untersuchte tumorpromovierende Effekte von getrennten koplanaren und nicht-koplanaren Fraktionen eines kommerziellen PCB-Gemisches (Aroclor 1260) nach subkutaner Exposition. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass überwiegend die nicht Dioxin-ähnlichen, ortho-substituierten PCB für die tumorpromovierende Aktivität der PCB

verantwortlich sind und die tumorpromovierende Aktivität von PCB-Gemischen durch die Anwendung von TEF unterschätzt werden könnte.

Die genannten Befunde stehen nicht mit einer alleinigen Wirkung von PCB für die betrachteten Wirkungen über eine Bindung an den Ah-Rezeptor in Einklang. Ahlborg (1992) vermutet, dass wahrscheinlich die meisten Kongenere, auch die mit den höchsten Konzentrationen im Körper, über andere Mechanismen wirken können. Auf einem workshop der EPA zur Festlegung von TEF für PCB wurde angeregt, nichtdioxinartige Effekte verschiedener PCB-Kongenere mittels eines anderen TEF-Ansatzes zu erfassen (EPA, 1991). Entsprechende Umsetzungen liegen aber bis heute nicht vor.

Ein weiteres Problem stellen Wechselwirkungen von PCB-Kongeneren dar, die spezies- und wirkungsspezifische Verstärkungen oder Abschwächungen bewirken können (ATSDR, 2000; Safe, 1994). Bei der Risikoabschätzung alleine auf Basis der Konzentration und TEF der Einzelsubstanzen werden diese Kombinationseffekte nicht berücksichtigt. Dies führt zu Fehleinschätzungen, die auf Unzulänglichkeiten des TEF-Konzeptes beruhen.

Von deutschen Behörden wird die Methode der Toxizitätsbewertung der PCB mittels TEF-Konzept kritisch gesehen und auf die bestehenden Unsicherheiten verwiesen (o.V., 1993; Beck et al., 1996; Sagunski et al., 1997).

Fazit: Eine wirkungsorientierte Erfassung dioxinähnlicher PCB-Kongenere und deren Bewertung in Form von Toxizitätsäquivalenten (TEQ) wurde häufig versucht, führt jedoch zu einer nur unvollständigen Darstellung der quantitativen PCB-Toxizität: mehrere gesundheitliche Effekte von PCB-Gemischen korrelieren nicht mit den TEQ und sind auch mechanistisch nicht mit einer dioxinartigen Wirkung erklärbar. Somit stellt die Erfassung von dioxinähnlichen PCB-Kongeneren und deren Bewertung in TEQ zwar eine Ergänzung zur oben genannten PCB-Erfassung dar, kann diese jedoch nicht ersetzen: Beide Wirkungen (dioxinartige und PCB-spezifische) können sich zwar

beeinflussen, sind jedoch getrennt zu bewerten. Dioxinartige PCB werden bei der Dioxinbewertung eingeschlossen (nicht Gegenstand dieses Dokuments).

2.3 Chlorierungsgrad und Wirkung von PCB-Gemischen

Es besteht keine einfache Korrelation zwischen Art und Umfang der Chlorierung und der Toxizität verschiedener PCB-Kongenere. Diese kann in Abhängigkeit vom Chlorierungsgrad, der Stellung der Chlorsubstituenten und je nach betrachteten Endpunkt stark differieren. Im folgenden werden (vor allem) Daten zu Struktur und Wirkungen zusammengefasst, die generell oder im Zusammenhang mit der Diskussion der bewertungsrelevanten Endpunkte von Bedeutung sind und z.T. in den Kapiteln 3.2 ff noch ausführlicher behandelt werden. Eine vollständige Darstellung der vorliegenden Daten ist im gegebenen Rahmen nicht vorgesehen (Übersichten z.B. in ATSDR, 2000; WHO, 1993a).

Folgende Untersuchungen zu Kongeneren-spezifischen Unterschieden sind für die inhalative Aufnahme und die Bewertung toxischer Effekte von besonderer Relevanz:

- Bei den leichter abbaubaren, niedrigchlorierten PCB ist mit geringerer Akkumulation, aber mit verstärktem Auftreten von Metaboliten und deren Wirkungen zu rechnen. Bei den höher chlorierten und lange persistenten Kongeneren sind dagegen vermutlich eher die Muttersubstanzen für die Wirkungen verantwortlich (ATSDR, 2000).
- Hydroxylierte Metaboliten von niederchlorierten PCB binden an Enzyme, die bei der Regulation von Schilddrüsenhormonen eine Rolle spielen. Die Hydroxy-PCB binden auch an Östrogen-Rezeptoren und zeigen in einigen (nicht allen) Testsystemen östrogene Wirkung (ATSDR, 2000)
- Für akut toxische Effekte findet sich keine Korrelation zum Chlorierungsgrad bei kommerziellen PCB-Gemischen (Safe, 1994).
- In Mäusen nahm die immuntoxische Wirkung (Hemmung der Zellproliferation von Milz-Lymphozyten nach Immunisierung mit Schaferythrozyten) mit steigendem Chlorierungsgrad der getesteten PCB-Kongenere zu (Davis und Safe 1990; Safe, 1994). In Ratten war im Gegensatz zu den Untersuchungen bei

Mäusen kein Zusammenhang zum Chlorgehalt oder zur Substitutionsposition ersichtlich. Bei dieser Spezies zeigten sich Thymusveränderungen nach oraler Gabe niedriger Dosen des Kongeners 126, während die Kongenere 28, 77, 105, 118, 128 und 153 nicht oder kaum aktiv waren (vgl. ATSDR, 2000). Die Kongenere 77 und 126 sind nicht ortho-substituiert, 28 und 118 einfach, 128 und 153 zweifach. Die molekulare Ursache für immuntoxische PCB-Effekte ist demnach derzeit unklar.

- In vivo Studien von Seegal (Seegal et al., 1991a; Seegal, 1993) zur Neurotoxizität kamen zu dem Ergebnis, dass Aroclor 1016 (41 % Chlor) und Aroclor 1260 (60 % Chlor) eine vergleichbare Wirkung bezüglich dieses Endpunktes bei längerfristiger Exposition von Affen aufweisen, vermutlich als Folge einer Kompensation von unterschiedlicher Akkumulation und Wirkungsstärke. Ortho-substituierte PCB zeigten hierbei zudem stärkere neurotoxische Wirkungen als nicht-ortho-substituierte Kongenere mit gleichem Chlorgehalt. Bei Untersuchungen der Neurotoxizität in Tierversuchen (Seegal et al., 1991a) und bei in vitro-Studien zeigte sich (z.B. Seegal et al., 1991b; Shain et al., 1991), dass niederchlorierte (vor allem ortho-substituierte) Kongenere toxischer als höherchlorierte meta- und para-substituierte Kongenere wirken. Für Neurotoxizität wird ein anderer Wirkungsmechanismus als für die anderen Endpunkte postuliert (ATSDR, 2000; Beck et al., 1996).
- In der Leber zeigte sich eine verstärkte Wirkung mit zunehmendem Chlorierungsgrad: bei längerfristiger inhalativer Exposition wirkte Aroclor 1254 bei Ratten toxischer als Aroclor 1242 (Treon et al., 1956). Mayes et al. (1998) wiesen in einer Studie zu kanzerogenen Effekten verschiedener kommerzieller PCB-Gemische an Ratten nach, dass die höher chlorierten Aroclorgemische in der Leber stärker tumorigen wirkten.
- Gentoxische Effekte wurden praktisch ausschließlich bei niedrigchlorierten PCB beobachtet, möglicherweise sind Arenoxide reaktive Intermediate (ATSDR, 2000).

Anhand der geschilderten Beispiele ist ersichtlich, dass die relative Wirkungsstärke verschiedener PCB-Gemische je nach betrachtetem Endpunkt variieren kann. Als Ursache für diese unterschiedlichen Befunde wird der wechselnde Anteil verschiedener struktureller Subklassen von PCB und deren Wechselwirkungen untereinander diskutiert, die für verschiedene Wirkungen unterschiedliche Effektstärken haben (ATSDR, 2000; Safe, 1994). Möglicherweise sind Struktur-Wirkungsbeziehungen auch für toxische Wirkungen verantwortlich, in denen sich verschiedene Spezies unterscheiden. Sowohl koplanare als auch nicht koplanare Kongenere scheinen im Tierexperiment zur Immuntoxizität beizutragen; die Datenlage hierzu ist derzeit sehr lückenhaft (ATSDR, 2000).

Die oben erwähnten Beispiele zu Struktur-Wirkungsbeziehungen werden in der folgenden Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Teilaspekte der Struktur-Wirkungsbeziehung: Chlorierungsgrad

Endpunkt	**Korrelation des Chlorierungsgrades zur Wirkungsstärke**
Akute toxische Wirkungen	keine Korrelation
Neurotoxizität	nicht einheitlich, abhängig vom betrachteten Parameter bei Vergleich technischer Gemische keine Unterschiede; für einzelne Kongenere mit zunehmender Chlorierung abnehmende Neurotoxizität, modifiziert durch die Substitutionsposition (ortho vs. nicht-ortho)
Immuntoxizität	nicht einheitlich, abhängig vom betrachteten Test Maus: zunehmende Toxizität, modifizierender Einfluss der Substituentenposition (ortho vs. nicht-ortho; Proliferation von Milzzellen); Ratte: keine Abhängigkeit vom Chlorierungsgrad
Gentoxizität	nicht einheitlich; überwiegend negative Korrelation des Chlorierungsgrades zur Wirkungsstärke
Hepatotoxizität (nichtkanzerogen/kanzerogen)	mit zunehmendem Chlorierungsgrad Wirkungsverstärkung

Ein Vergleich der niedrigsten Effektdosen bei oraler Aufnahme zu identischen Endpunkten bei vergleichbarer Expositionsdauer am gleichen Tierstamm deutet bei nichtkanzerogener Wirkung auf eine um den Faktor 2 höhere Effektschwelle bei dem

(niederchlorierten) PCB-Gemisch Aroclor 1016 im Vergleich zu Aroclor 1254 oder 1260 (höherchloriert) hin. Der Faktor liegt im Falle von krebserzeugender Wirkung und im Schaferythrozytentest (Mäuse) bei Aroclor 1016 zu Aroclor 1254 oder 1260 etwas höher (< Faktor 4), liegt jedoch somit ebenfalls in der gleichen Größenordnung. Der Vergleich von im Kongenerenmuster ähnlicher technischer PCB-Gemische (z.B. Aroclor 1242 und 1254) zeigt noch geringere Toxizitätsunterschiede bei krebserzeugenden und nichtkrebserzeugenden Effekten. Die Datenauswertung für diesen Vergleich wurde mit Hilfe der von ATSDR dokumentierten und bewerteten Daten vorgenommen (vgl. Tabelle 4), jedoch nicht durch eine Originaldatenanalyse im Detail abgesichert.

Interessanterweise unterschiedet sich auch die Wirkung verschiedener technischer Aroclorgemische nicht wesentlich von der Wirkung von PCB-belasteter Muttermilch, wie dies durch verschiedene tierexperimentelle Studien mit rekonstituierter Muttermilchexposition gezeigt wurde (vgl. Kapitel 3.2, z.B. Arnold et al., 1999, Kaya et al., 2002). Andererseits weisen rekonstituierte Muttermilch und Aroclorgemische sehr unterschiedliche Gehalte dioxinartiger PCB auf (vgl. Anhang B3 und Kapitel 4.5), so dass dieser Vergleich die Vermutung nahelegt, dass die Menge an Dioxinäquivalenten einen weniger bedeutenden Einfluss auf die Effektdosis besitzt als üblicherweise angenommen.

Tabelle 4: Unterschiede in der Toxizität verschiedener technischer PCB-Gemische (Basis: ATSDR, 2000; Einheit: mg/kg und Tag)

	Aroclor- bzw. Clophen-Gemisch (sortiert nach Chlorierungsgrad)						
	1221	**1016**	**A30**	**1242**	**1248**	**1254**	**1260**
LD50, Sherman-Ratte						1295	1315
LD50, Nerz	750					4000	
2 Monate, Rhesus-Affe, Dermal- u. Augeneffekte, LOAEL				0,12	0,1		
8 Monate, Sherman-Ratte, Hepatotox., NOAEL						1,6	1,4
6 Monate, Maus, Empfindlichkeit gegenüber Virus-Infektion	4,9 NOAEL			4,9 LOAEL		4,9 LOAEL	
1 Jahr, S-D-Ratte, Neurotox., NOAEL		14,1		7,5		6,9	6,7
80 bzw. 42d; Wistar-Ratte, Neurotox.			2,4 AEL			1,3 LOAEL	
39 bzw. 35w; Nerz, Reproduktionstox., schwere Effekte		0,9				0,4	
186 bzw. 129d, Sherman-Ratten, Entwicklungstox., NOAEL						0,32	0,39
24 m; S-D-Ratten; Lebertox., LOAEL		2		2		1	1
24 m; S-D-Ratten; Endokrineffekte; Weibchen, NOAEL		11,2		5,7		6,1	5,8
24 m; S-D-Ratten; Körpergewicht, Männchen, NOAEL		8,0		4,0		1,0	4,1
23 bzw. 18,2 Monate; Rhesus-Affe; Neurotox.		0,03 LOAEL			0,1 AEL		
24 Monate; S-D-Ratten; Reproduktionstox., NOAEL		8,0			4,0	4,3	4,1
ED50;SRBC bei Mäusen		408		391	190	118	104
18,2 Monate; Rhesus-Affe, Entwicklungstox.		0,03 LOAEL			0,1 AEL		
24 Monate; S-D-Ratte; Kanzerogenität; CEL (Leber-Adenome)		5,4		2,8		1,4	1,4

Anmerkung/Legende: : Aroclor 1016 hat einen dem Aroclor 1242 vergleichbaren Chlorgehalt (ca. 41 %), ist jedoch bei höheren Anteilen niederchlorierter Kongenere dem Profil von Clophen A30 ähnlich. AEL = „serious effect level“ nach ATSDR, 2000; CEL = carcinogenic effect level bei Kanzerogenitätsstudien (entsprechend niedrigster Dosis mit beobachteter Kanzerogenität), NOAEL, LOAEL entsprechend üblicher Terminologie.

2.4 Übertragung der Befunde aus Tierstudien auf Exposition in der Umwelt

Tierstudien werden meist mit kommerziellen Mischungen, also definierten Gemischen, durchgeführt. Die in der Umwelt, z.B. Nahrung oder Luft vorkommenden PCB-Profile unterscheiden sich von denen in den Tierstudien eingesetzten Gemischen und variieren in der Zusammensetzung (Einflüsse physikalischer und chemischer Umwandlungen, von Abbau-Prozessen sowie der Anreicherung über die Nahrungskette). Ein Überblick über verschiedene PCB-Profile und deren Variationsbreite in unterschiedlichen Umweltmedien findet sich in Kapitel 4.

Voraussagen über eine Vergleichbarkeit der toxischen Wirkungen von PCB-Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung sind also mit Unsicherheiten behaftet. Mehrfach findet sich deshalb in der Literatur die Frage, inwieweit bei der Bewertung der gesundheitlichen Risiken der PCB für den Menschen die Befunde aus Tierstudien herangezogen werden können (z.B. Sagunski et al., 1997). Diese Unsicherheiten wurden bereits in früheren Bewertungen gesehen, jedoch wurde mangels geeigneter Humandaten die Tierstudien als Basis zur Ableitung von Richtwerten herangezogen, wobei vermutet wurde, dass Aroclorgemische und die PCB-Profile der Humanexposition vergleichbare Toxizität besitzen (Beck et al.,1996; DFG, 1988; Hassauer et al., 1993; Roßkamp und Rotard, 1991). Auch aktuelle Bewertungen basieren auf diesem Postulat (ATSDR, 2000; EPA, 2000a; Sagunski et al., 1997).

2.4.1 Orale Exposition

Bei einem Vergleich der Profile technischer PCB-Gemische (z.B. Aroclor 1254) und dem Profil in der Nahrung zeigt sich ein höherer Anteil höher chlorierter Kongenere in der Nahrung, was aufgrund einer Anreicherung der metabolisch resistenteren Kongenere plausibel ist. Dies führt zu Unsicherheiten bei der Übertragung der Tierbefunde auf den Menschen (s.o.). Eine entsprechende Profilverschiebung findet sich aber auch direkt in Geweben nach Exposition gegenüber Aroclor-Gemischen (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: PCB-Kongenerenzusammensetzung in technischen Gemischen, Muttermilch, sowie in ausgewählten Geweben (alle Angaben in % des Gesamtgehaltes; in der letzten Zeile ist der Gesamtgehalt der Proben bzw. Geweben an allen PCB-Kongeneren in µg/kg angegeben)

Kongener	Aroclor 1254	Muttermilch (Rice und Hayward, 1999)	Blut (Kodavanti et al., 1998)	Fett (Kodavanti et al., 1998)	Hirn (Kodavanti et al., 1998)
52	2,86	1	0	1,14	0
66	5,53[1]	2	1,53[1]	3,17[1]	1,17[1]
74	1,26[1]	8,8	1,33[1]	1,84[1]	0,66[1]
105	4,38	3	8,32	7,58	4,79
118	9,81	10,3	13,63	17,8	11,63
138	7,87[1]	14,8	22,62[1]	18,24[1]	18,43[1]
153	4,52[1]	15,1	18,59[1]	12,41[1]	16,57[1]
156	1,16[1]	3,3	0,61[1]	0,41[1]	11,12[1]
157	n.a.	1	n.a.	n.a.	n.a.
180	0,68	10,3	3,80	2,01	2,39
183	0,19	1,8	0,58	0,34	0,56
187	0,19[1]	3,8	0,83[1]	0,47[1]	0,71[1]
189	n.a.	0,3	n.a.	n.a.	n.a.
194	0,02	2	0,24	0	0,05
203	0,02[1]	1,8	0,06[1]	0	0,15[1]
Summe	38,49	79,3	72,14	65,41	68,23
Summe		50 µg/kg	1 550 µg/l	551 550 µg/kg	15 120 µg/kg

[1] Angabe als koeluierender Peak (163 + 138; 153 + 132; 74 + 94; 171 + 156; 187 + 182; 203 + 196; 66 + 95)

Allerdings liegen zunehmend Daten vor, die die Annahme einer vergleichbaren Toxizität von technischen Gemischen und Gemischen, die einer Umweltexposition entsprechen, gerechtfertigt erscheinen lassen. Es finden sich mehrere neuere Arbeiten mit Exposition gegenüber PCB-Mischungen in Zusammensetzungen ähnlich denen, wie sie in der Muttermilch vorliegen (bei Ratten: Altmann et al., 2001; Hany et al., 1999; bei Affen: Arnold et al, 1999). Diese können mit bereits erschienen Arbeiten mit Exposition gegenüber technischen Aroclorgemischen verglichen werden.

Für Affen ist der Endpunkt Immuntoxizität zum Vergleich geeignet. Arnold et al. (1999) untersuchten Effekte bei Affen, die ab Geburt 20 Wochen gegenüber

7,5 µg/kg · d PCB in Zusammensetzung ähnlich der in der Muttermilch exponiert waren (keine niedrigere Dosis getestet). Es zeigten sich immuntoxische Effekte in Form trendmäßiger Reduktion von IgM und IgG-Titern gegen Schafserythrozyten. Gleichartige Effekte traten nach Exposition gegenüber 5 µg/kg · d Aroclor 1254 in der Studie von Tryphonas et al. (1989; 1991) auf. Effekte und Wirkungsdosis sind also sehr ähnlich.

Bei Ratten können Befunde zu neurotoxischen Effekten verglichen werden. Eltern und Nachkommen von Tieren, die in parallelen Studien gegenüber Aroclor 1254 oder gegenüber PCB mit einer Zusammensetzung wie Muttermilch exponiert waren, wiesen nach beiden Expositionen persistente neurochemische Veränderungen in Cortexschnitten auf (verringerte Langzeit-Potenzierung und NMDA-Rezeptorbindung in Cortex, aber nicht Hippocampus). Bei beiden Expositionen war die Dosis 4 mg/kg · d (Altmann et al., 2001). Die Messung der Aromatase-Aktivität im Gehirn neugeborener Ratten ergab etwas stärker ausgeprägte Verminderung für das PCB-Gemisch, das nach dem Muster der in Muttermilch vorhandenen Kongenere rekonstituiert war, als nach Exposition gegenüber Aroclor 1254 (Hany et al., 1999). Der LOAEL für endokrine Wirkungen betrug 0,5 mg/kg · d (Kaya et al., 2000). Auch hier traten also vergleichbare Effekte bei identischen Dosen auf.

Die Art der Effekte und die Dosisbereiche dieser unterschiedlichen Expositionen waren also bei diesen Wertepaaren jeweils vergleichbar. Auch die zunehmende epidemiologische Datenbasis zu den Effekten von PCB-Exposition in der Umwelt steht in guter Übereinstimmung mit der Vermutung, dass sich die Wirkungen von technischen Gemischen und Umweltexposition nicht deutlich unterscheiden (die ausführlichere Datendarstellung findet sich in den Kapitel 3.2 - 3.6).

2.4.2 Inhalative Exposition

Für den Inhalationspfad liegen wesentlich weniger Studien für als für orale Exposition vor. Es kann kein direkter Vergleich der Toxizität wie beim Oralpfad erfolgen. Es müssen jedoch einige Hypothesen diskutiert werden, die häufig im Zusammenhang mit Luftbelastungen mit PCB genannt werden.

Hypothese: Das PCB-Profil in der Raumluft enthält überwiegend niederchlorierte PCB, es unterscheidet sich deutlich von dem der Primärquellen (technische Gemische)

Häufig wird die Vermutung geäußert, dass sich die PCB-Profile bei Luftbelastung deutlich von denen der technischen Gemische unterscheiden, wobei mehr niedrigchlorierte PCB in der Luft im Vergleich zu technischen Gemischen zu finden seien (z.B. bei Roßkamp und Rotard, 1991).

Bestätigung findet die Hypothese u.a. durch die Untersuchungen von Ewers et al. (1998) und auch in zwei der drei von Gabrio et al. (2000) untersuchten Schulen. Grund für diese Annahme ist die Tatsache, dass die Flüchtigkeit der Kongenere mit steigendem Chlorgehalt abnimmt (ATSDR, 2000) und deshalb niedrigchlorierte PCB bevorzugt aus Primärquellen ausgasen.

Dies kann aber nicht als allgemein gültig betrachtet werden, wie beispielsweise eines der PCB-Profile bei Gabrio et al. (2000) sowie die von Neisel et al. (1999) publizierten Daten zur Innenraumbelastung in Schulen zeigen. In beiden Fällen war der Anteil der höherchlorierten Kongenere deutlich vermehrt gegenüber z.B. dem Profil bei Ewers et al. (1998) und entsprach für die 6 Leitsubstanzen in etwa der Kongenerenverteilung in Aroclor 1254 (vgl. Abbildung 2 in Kapitel 4). Einer der Koautoren der Studie von Gabrio et al. (2000) verwies in einer mündlichen Mitteilung auf deutliche Variationen der Profile in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Primärquellen (Prof. Schwenk, Landesgesundheitsamt, Stuttgart). Auch die Daten von Sagunski et al. (1997) lassen auf relevante Unterschiede im Kongenerenprofil in der Raumluft bei unterschiedlichen PCB-Quellen (Dichtungsmassen mit Clophen A40 und A60) schließen. Die PCB-Pro-

filunterschiede sind nur indirekt über die Abweichungen von tatsächlicher PCB-Konzentration und der Abschätzung durch das DIN-Verfahren ersichtlich, sind aber eindeutig: bei der A40-Quelle ergab der Vergleich der nach DIN-Verfahren hochgerechneten mit der tatsächlichen Belastung eine Unterschätzung (Faktor 0,88), bei der A60-Quelle (unabhängig, ob Dichtungsmasse oder Deckenplatte) eine Überschätzung um einen Faktor von ca. 1,5. Nach den in 2.1.1 genannten Tendenzen zu Fehlschätzungen des DIN-Verfahrens bei technischen Gemischen ist also im ersten Fall (A40) vom Vorliegen eines eher niedrig chlorierten PCB-Profils auszugehen, im zweiten Fall (A60Unter) von einem hochchlorierten Profil. Damit ist auch hier eine direkte Korrelation des PCB-Profils in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Primärquelle gegeben.

Möglicherweise spielen auch bei realer Nutzung zusätzlich Unterschiede der Staubbelastung eine Rolle, da im Staub eine Anreicherung höherchlorierter, weniger flüchtiger PCB gezeigt wurde (ARGUK, 1998). Bei den Untersuchungen von Neisel et al. (1999) wurde mittels Luftumwälzung eine Nutzungssimulation mit erhöhter Staubaufwirbelung vorgenommen. Da unter üblichen Nutzungsbedingungen mit inhalativer (und bei Kleinkindern auch oraler) Staubaufnahme zu rechnen ist, kann dieser Expositionspfad nicht vernachlässigt werden. Außenluftmessungen von LUA (2000) lagen etwa in der Mitte der Spanne der Profilzusammensetzung von Ewers et al. (1998) und Neisel et al. (1999). Die Kongenere 28 und 52 überwogen, jedoch waren die Anteile der höherchlorierten Kongenere relevant (siehe auch Kapitel 4). Tabelle 6 zeigt einen Vergleich zwischen Außenluftprofilen und Aroclor 1242 sowie den niedriger chlorierten technischen Gemischen. Dieser Vergleich gewinnt an Bedeutung, wenn eine Auswertung des Landes Schleswig-Holstein beinbezogen wird, nach der auch Innenraumprofile im allgemeinen dem Aroclor 1242 stark ähneln (vgl. Kapitel 4.5).

Tabelle 6: Ungefähre Gewichtsprozente von PCB-Homologen in verschiedenen technischen PCB-Gemischen und der Außenluft

	Außenluft (LUA, 2000)	**Clophen A30 (DFG, 1988)**	**Aroclor 1016 (ATSDR, 2000)**	**Aroclor 1242 (ATSDR, 2000)**
Mono-	nicht angegeben	-	0,7	0,75
Di-	nicht angegeben	20	17,53	15,04
Tri-	35-46	52	54,67	44,91
Tetra-	22-41	22	22,07	20,16
Penta-	13-19	5	5,07	18,85
Hexa-	6-17	<1	-	0,31
Hepta-	2-7	Spur	-	-
Octa-	Spur	Spur	-	-
Chlorgehalt		41,3%	41,5%	41,5%

Fazit: Die Annahme von deutlichen Unterschieden in den Kongenerenprofilen von technischen Gemischen zu belasteter Innenraumluft kann nicht generalisiert werden, da in einigen Fällen praktisch identische Muster der Leitkongenere gefunden wurden und da z.B. die häufig vorgefundenen Innen- und Außenluftprofile einen ähnlichen Chlorierungsgrad wie Aroclor 1242 aufweisen.

Hypothese: Die Toxizität der in Tierstudien verabreichten Gemische unterscheidet sich deutlich von den Effekten bei inhalativer Exposition des Menschen

Für die orale Exposition ergaben sich keine Hinweise, dass sich die Wirkungen von technischen PCB-Gemischen in Tierstudien und die Wirkungen von PCB-Profilen, die für Humanexposition relevant sind, deutlich unterscheiden (siehe oben, Tabelle 4). Alle Vergleiche der Ergebnisse von Studien mit Exposition gegenüber PCB-Gemischen, die der Muttermilch nachempfunden wurden, mit bereits vorliegenden Daten zur Toxizität technischer Gemische liefern Argumente für eine Vergleichbarkeit der Wirkungen der unterschiedlichen PCB-Profile.

Der Vergleich zwischen den beiden Expositionspfaden (oral und inhalativ) zeigt für die Endpunkte Hepatotoxizität, Neurotoxizität, Schilddrüseneffekte, möglicherweise auch Immuntoxizität, eine qualitativ gute Übereinstimmung der toxischen Wirkungen

der PCB. Quantitativ können mangels geeigneter Daten keine Aussagen gemacht werden (siehe ausführlicher Kapitel 3.2 und 3.3).

Fazit: Ein Vergleich von Effekten bei inhalativer und oraler Exposition unterstützt qualitativ die Annahme der Übertragbarkeit von Befunden aus Studien mit technischen Gemischen auf den Menschen auch für den inhalativen Pfad.

Hypothese: Die zusätzliche Exposition über Luft ist gegenüber der oralen Exposition zu vernachlässigen

Häufig konnten in Untersuchungen an Kollektiven, die sich in PCB-belasteten Räumen aufgehalten hatten, keine erhöhten PCB-Belastungen im Blut nachgewiesen werden (z.B. bei Ewers et al., 1998; Heudorf et al., 1996). Dies führte u.a. bei Ewers et al. (1998) oder Sagunski et al. (1997) zu der Aussage, dass die PCB-Verunreinigungen der Innenraumluft nicht wesentlich zur gesamten PCB-Belastung beigetragen haben. Es zeigt sich aber bei einer Auswertung aller vorliegenden Hintergrunddaten (Göen et al., 1998; Neisel et al., 1999; Flieger et al., 1999; Suchenwirth und Dunkelberg, 1998; vgl. auch z.B. http://umweltdaten.nuernberg.de/info/v013_02_01.html und „Nürnberger Zeitung“ v. 18.1.2002), dass bei ausreichend empfindlicher Nachweisgrenze ein Einfluss der Luftbelastung zu zeigen ist. Die Summe der Mediane der 6 DIN-Kongenere lag bei unbelasteten Personen bei 1,65 µg/l, die der belasteten bei 5,4 µg/l (siehe ausführlich unter Kapitel 4.4.1). Dies erscheint auch angesichts der Tatsache plausibel, dass die Zusatzbelastung eines Erwachsenen bei einer Luftkonzentration von z.B. 100 ng/m^3, dem oberen Rand der Hintergrundbelastung in Innenräumen (vgl. Kapitel 4.3.2) bei einem Erwachsenen ca. 30 ng/kg · d beträgt (Annahme 20 m^3/d Atemvolumen, 70 kg Gewicht), also in vergleichbarer Höhe wie die Hintergrundbelastung über Nahrung. Interessanterweise zeigen die Untersuchungen mit sensitiven Methoden (Göen et al., 1998; Neisel et al., 1999; Flieger et al., 1999; Suchenwirth et al., 1998) übereinstimmend einen Anstieg der Blutwerte der 3 höherchlorierten Kongenere 138, 153 und 180 bei hohen Innenraumbelastungen. Nachdem die PCB-Profile in der Luft nicht nur niedrigchlorierte Kongenere enthalten (s.o.), ist dies auch nicht, wie man vermuten könnte, nur auf erhöhte orale Exposition zurückzuführen

(vgl. Kapitel 4.4.3). Eine weitere Möglichkeit zur Charakterisierung einer Luftbelastung besteht in der analytischen Bestimmung von Metaboliten niederchlorierter PCB, was in keiner der gesichteten Studien erfolgte (zur toxikologischen Relevanz von PCB-Metaboliten siehe unter Kapitel 2.3).

Fazit: Die Zusatzexposition durch PCB in der Raumluft ist bei adäquater Analytik nachzuweisen und stellt auch bei relativ geringen Luftkonzentrationen einen relevanten Anteil der Gesamtbelastung dar. Auch durch Luftbelastung können sich hochchlorierte PCB im Organismus anreichern.

Hypothese: Die Belastung mit den niedrig chlorierten Kongeneren 28, 52 und 101 ist zu vernachlässigen, da diese Kongenere auch bei hoher inhalativer Aufnahme im Blut nicht immer nachweisbar sind.

Ewers et al. (1998) fanden in einigen hoch exponierten Schulräumen bis zu 1200 ng/m^3 der Kongenere 28 und 52 sowie bis zu 170 ng/m^3 des Kongeners 101. Andererseits waren in den Blutproben für diese Kongenere keine Konzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze von 0,1 µg/l nachweisbar. Die Autoren erörtern, ob ein schneller Metabolismus hierfür verantwortlich sei, und forderten eine Blutentnahme während oder unmittelbar nach der Exposition, obwohl die von ihnen analysierten Blutproben im wesentlichen diesem Kriterium entsprachen (1 Tag nach Expositionsende).

Eine Abschätzung der zu erwartenden Serumkonzentrationen für diese Leitkongenere kann anhand der bekannten Anreicherungskoeffizienten Fett/Blut und den für den Menschen abgeschätzten Halbwertszeiten vorgenommen werden. Bei einer angenommenen Aufenthaltsdauer von 12 Stunden pro Tag in den belasteten Räumen (maximal angegebene Aufenthaltsdauer 70 Stunden/Woche) und einem Atemvolumen von 20 m^3/d werden 12 µg/d der Kongenere 28 und 52 aufgenommen (1 200 ng/m^3 x 20 m^3/d x 0,5 = 12 000 ng/d). Die Halbwertszeiten beider Kongenere werden mit 40 Tagen angegeben (ATSDR, 2000); im Verteilungsgleichgewicht sollte der Körperbestand dieser Isomere dem Doppelten der innerhalb einer Halbwertszeit aufge-

nommenen Menge entsprechen. Demnach errechnet sich der Körperbestand im Verteilungsgleichgewicht für PCB 28 zu 960 µg, für PCB 52 zu 9 600 µg.

Für den Menschen werden etwa 20% Fettanteil am Körpergewicht angegeben (einschließlich des Fettgehaltes in Muskulatur und anderen Organen; Forth et al., 1997), entsprechend einer Menge von 15 kg Fett bei 75 kg Körpergewicht. Unter der Annahme der Gleichverteilung der Kongenere im Körperfett errechnen sich Fettkonzentrationen von 64 µg/kg bzw. 640 µg/kg Fett. Diesen Fettkonzentrationen entsprechen, unter Verwendung eines Blut-Fett-Koeffizienten von 1 : 345 (Kodavanti et al., 1998) Serumkonzentrationen von 0,185 µg/l bzw. 1,85 µg/l.

Unter denselben Randbedingungen errechnet sich für PCB 101 eine Tagesaufnahme von 1,7 µg und ein Körperbestand von 68 µg (Halbwertszeit 20 Tage). Dies ergibt eine Fettkonzentration von 4,5 µg/kg und eine Serumkonzentration von 0,01 µg/l.

Berücksichtigt man, dass die angenommene Aufenthaltsdauer die maximale Verweilzeit in der Schule (70 Stunden/Woche) übersteigt, die übrigen gemessenen, belasteten Räume der Schule 1/3 bis 1/2 der angenommenen Luftkonzentrationen enthielten, und für den Körperfettgehalt Idealgewicht zugrunde gelegt wurden, erscheint es für die Kongenere 28 und 101 mit kurzen Halbwertszeiten nicht überraschend, dass die Nachweisgrenze (0,1 µg/l) im Blut nicht überschritten wurde.

Unklar ist, warum das Kongener 52 in den Blutproben nicht nachgewiesen werden konnte; mögliche Ursachen können stark von den getroffenen Annahmen abweichende Randbedingungen sein, aber auch Unsicherheiten in der Angabe der Bluthalbwertszeiten beim Menschen [100 Tage und 1 500 Tage, zwei Abschätzungen für den Menschen (ATSDR, 2000); aber keine starke Gewebeanreicherung dieses Kongeners bei der Ratte (Kodavanti et al., 1998; Casey et al., 1999)]. Eine bessere Abschätzung der Halbwertszeit für den Menschen erscheint für eine Kongeneren-spezifische Interpretation von Serum-PCB-Gehalten notwendig.

Fazit: Der Nachweis der niedrig chlorierten Kongenere ist bei einer Nachweisgrenze von 0,1 µg/l Blut erst bei sehr hoher inhalativer Exposition zuverlässig möglich. Die Modellrechnung ergibt, dass für die Kongenere mit relativ kurzen Halbwertszeiten (<100 Tage) die Nachweisgrenze auch bei Inhalation von 1000 ng/m^3 nicht überschritten werden muss.

2.5 Schlussfolgerung

Die Hochrechnung nach dem DIN-Verfahren ermöglicht eine grobe Abschätzung der Gesamt-PCB-Konzentration (Bestimmung experimenteller Aerosole, Ausgasungen aus Dichtungsmassen oder Außenluftbestimmungen). Zur umfassenden Bewertung einer Gesamtbelastung mit PCB wird von anderen Autoren die Einführung weiterer toxikologischer und/oder umweltrelevanter Leitsubstanzen gefordert und vorgeschlagen (DFG, 1988; Fiedler et al., 1989; Jones, 1988; McFarland und Clarke, 1989). Dennoch bietet das DIN-Verfahren den Vorteil einer Vergleichbarkeit verschiedener Werte, wenn die 6 Leitkongenere erfasst sind.

Der hochgerechnete Wert liegt bei ca. 50 bis 170% des tatsächlichen Werts (abhängig von PCB-haltigem Medium und eingesetzten technischem PCB-Gemisch). Vor allem bei sehr hoch chlorierten PCB-Gemischen im untersuchten Medium ist mit Überschätzungen zu rechnen. Mäßige Überschätzungen sind aber auch bei PCB-Profilen, wie sie in der Außenluft auftreten, nicht auszuschließen. Bei PCB-Gemischen mit einem höheren Anteil von niederchlorierten PCB als in der Außenluft (z.B. analog Clophen A-30; Aroclor 1016) ist mit einer Unterschätzung bei der Hochrechnung zu rechnen.

Die von der deutschen Forschungsgemeinschaft vorgeschlagene Spanne von 1,64 bis 4 zur Hochrechnung von den Leitkongeneren 138, 153 und 180 für Nahrungsmittel sollte möglicherweise auf den Bereich 1,64 bis 5 ausgedehnt werden. Nur für sehr fetthaltige Lebensmittel und Muttermilch ist der Faktor 1,64 gerechtfertigt, in anderen Fällen ist mit einer Unterschätzung des Gesamt-PCB-Gehaltes zu rechnen.

Eine wirkungsorientierte Erfassung dioxinähnlicher PCB-Kongenere und deren Bewertung in Form von Toxizitätsäquivalenten (TEQ) wurde häufig versucht, führt jedoch zu einer nur unvollständigen Darstellung der quantitativen PCB-Toxizität: mehrere gesundheitliche Effekte von PCB-Gemischen korrelieren nicht mit den TEQ und sind auch mechanistisch nicht mit einer dioxinartigen Wirkung erklärbar. Somit stellt die Erfassung von dioxinähnlichen PCB-Kongeneren und deren Bewertung in TEQ zwar eine Ergänzung zur oben genannten PCB-Erfassung dar, kann diese jedoch nicht ersetzen: Beide Wirkungen (dioxinartige und PCB-spezifische) können sich zwar beeinflussen, sind jedoch getrennt zu bewerten. Dioxinartige PCB werden bei der Dioxinbewertung eingeschlossen (nicht Gegenstand dieses Dokuments).

Die Annahme von deutlichen Unterschieden in den Kongenerprofilen von technischen Gemischen zu belasteter Innenraumluft kann nicht generalisiert werden, da in einigen Fällen praktisch identische Muster der Leitkongenere gefunden wurden und da z.B. die häufig vorgefundenen Innen- und Außenluftprofile einen ähnlichen Chlorierungsgrad wie Aroclor 1242 aufweisen.

Ein Vergleich von Effekten nach inhalativer und oraler Exposition unterstützt qualitativ die Annahme der Übertragbarkeit von Befunden aus Studien mit technischen Gemischen auf den Menschen auch für den inhalativen Pfad.

Die Zusatzexposition durch PCB in der Raumluft ist bei adäquater Analytik nachzuweisen und stellt auch bei relativ geringen Luftkonzentrationen einen relevanten Anteil der Gesamtbelastung dar. Auch durch Luftbelastung können sich hochchlorierte PCB im Organismus anreichern.

Auch wenn die Toxizitätsunterschiede im Kongenerenmuster aufgrund dieser Analyse nur eingeschränkt darzustellen sind und die Hochrechnungen mit bestimmten Extrapolationsverfahren als brauchbare Annäherung bezeichnet wurden, verbleibt eine im Vergleich zur Einzelstoffbewertung relevante Unsicherheit bei der regulatorischen PCB-Bewertung, die derzeit nicht auflösbar ist.

EXKURS:Modellrechnung der zu erwartenden Serumkonzentrationen bei inhalativer Exposition

Modellrechnung der zu erwartenden Serumkonzentrationen bei inhalativer Exposition unter Annahme der Luftwerte in einer hoch belasteten Schule nach Ewers et al. (1998).

Prinzipieller Rechenweg:

Die tägliche Aufnahme der PCB-Kongeneren wird aus der Konzentration, Aufenthaltsdauer und dem Atem-Zeit-Volumen berechnet. Der Körperbestand wird aus der täglichen Aufnahme und der Halbwertszeit (ATSDR, 2000, Humandaten aus Blutproben von exponierten Personen, Annahme eines mittleren Wertes) berechnet; der Körperbestand wird als die während zweier Halbwertszeiten aufgenommene Gesamtmenge angenommen. Die Halbwertszeit ist die auf dieser Stufe kritische Größe und beeinflusst wesentlich das Ergebnis.

Der Serumspiegel wird abgeschätzt unter der Annahme eines Verteilungsquotienten Fett/Blut von 345 (Rattendaten; Kodavanti et al., 1998) bzw. 1000 (Humandaten; Arnold et al., 1999, Bandbreite 300 - 1 300) unter der Vernachlässigung von PCB-Gehalten in anderen Organen. Angenommen wird ein Fettvolumen von 15 kg (=l) und ein Blutvolumen von 6 l, bei einem Körpergewicht von 75 kg (Erwachsener).

Tabelle 7: Modellrechnung der zu erwartenden Serumkonzentrationen (angegeben ist jeweils der verwendete Wert und (in Klammern) die Schwankungsbreite).

Kongener	**28**	**52**	**101**
Luftkonzentration (ng/m^3)	1 200 (411-1245)	1 200 (402-1253)	100 (65 - 169)
Aufenthaltsdauer (h/d)	12 (2,5 - 10)	12	12
Inhalationstiefe (m^3/d)	20	20	20
Tagesaufnahme (µg/d)	12	12	1
Serum-HWZ (Tage)	40 (18 - 500)	400 (100/1500)	20 (18 - 36)
Körperbestand (µg)	960	9 600	40
Fettkonzentration (µg/kg)	64	640	26,6
Serumkonzentration (ng/l)	192[1] / 64[2]	1 920[1] / 192[2]	80[1] / 26,6[2]
Nachweisgrenze (ng/l) (Mittelwert)	100	100	100

[1]: Annahme eines Blut-Fett-Quotienten von 345, nach Kodavanti et al. (1998) aus Rattendaten

[2]: Annahme eines Blut-Fett-Quotienten von 1000, nach Arnold et al. (1999) aus Humandaten

Anmerkung: In einer Auswertung der Blutkonzentrationswerte aus Nürnberger Schulen konnten (bei ebenfalls z.T. verzögerter Probenahme nach der letzten Exposition) für alle drei PCB-Kongenere 28, 52 und 101 erhöhte Belastungen bei exponierten Kindern festgestellt werden (vgl. http://umweltdaten.nuernberg.de/info/v013_02_01.html und „Nürnberger Zeitung“ v. 18.1.2002).

Es zeigt sich, dass die Kongenere 28 und 101 bei den angenommenen Luftkonzentrationen nicht oder nicht sicher bei der angegebenen Nachweisgrenze von 100 ng/l im Blut gefunden werden können. Bei PCB 52 ist unsicher, weshalb kein Nachweis erfolgte (eine Überprüfung der angenommenen Halbwertszeiten und Anreicherungskoeffizienten wäre erforderlich).

Ende des EXKURSES

3. Toxikologische Bewertung

3.1 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Elimination und Pfad-zu-Pfadvergleiche

3.1.1 Aufnahme

Über die Nahrung

Die orale Aufnahme von PCB erfolgt im wesentlichen mit der Nahrung. Die Kongenerenzusammensetzung dieser PCB-Quellen, sowie die Zusammensetzung von technischen PCB-Gemischen sind an anderer Stelle (siehe Kapitel 4) ausführlich beschrieben.

PCB werden als stark lipophile Substanzen enteral sehr gut aufgenommen. Die Daten zur enteralen Resorption von PCB und PCB-Kongeneren sind anderenorts zusammengefasst; die Resorptionsquote wird experimentell zu 80 - 95% ermittelt (ATSDR, 2000). Allerdings wurden diese Werte nach Schlundsondenapplikation ermittelt und wiesen kongenerspezifische Schwankungen auf (ATSDR, 2000).

Im folgenden wird eine vollständige orale Resorption (100%) angenommen.

Pulmonal

PCB werden über die Lunge gut aufgenommen, wie dies nahegelegt wird aus

- Studien mit inhalativer PCB-Exposition,
- den stoffspezifischen Eigenschaften,
- dem Vergleich mit verwandten Stoffen.

Studien mit inhalativer PCB-Exposition zeigten:

- Bei beruflich PCB-exponierten Arbeitern wurden erhöhte PCB-Serumspiegel im Vergleich zu nicht exponierten Personengruppen nachgewiesen (z.B. Emmett et al., 1988b); allerdings ist hierbei eine teilweise perkutane PCB-Aufnahme nicht auszuschließen.

- Benthe et al. (1972) zeigten das rasche Anfluten von PCB in der Leber, nachdem Ratten ein *Aerosol* mit 30 mg/l PCB eingeatmet hatten; die Anflutung wurde über zwei Stunden gemessen.
- Casey et al. (1999) exponierten Ratten über 30 Tage mit 900 ng/m^3 Aroclor 1242 entsprechend 0,46 µg/kg · d in der Atemluft. Sie analysierten die Absolutmenge und die relative Kongeneren-Verteilung in der Luft, sowie in Fettgewebe, Hirn, Leber und Lunge nach 30 Tagen Expositionszeit. Die Autoren haben nicht versucht, eine Bilanz der inhalierten PCB-Mengen zu erstellen; sie gehen von einer 100%-igen Resorption der inhalierten PCB-Menge aus, ohne diesen Wert zu begründen. Aus den Gewebekonzentrationen errechnen sich Werte, die eine Gesamtaufnahme >100% nahelegen:
  Unter der Annahme der von den Autoren zugrundegelegten Atemrate von 107 l/d und einem mittleren Körpergewicht von 200 g errechnet sich die oben angegebene Tagesexposition; über einen Zeitraum von 30 Tagen inhalierten die Tiere eine Gesamtmenge von 2,76 µg Aroclor 1242. Am Ende des Versuches fanden sich 386 ng PCB pro Gramm Fettgewebe; die insgesamt inhalierte PCB-Menge wäre demnach bereits in 7 g Fettgewebe, entsprechend 3,5% des Körpergewichtes enthalten. Üblicherweise werden etwa 20% des Körpergewichtes als Fett angegeben, einschließlich des Fettanteils in Muskulatur und inneren Organen (Forth et al., 1997; Marquardt und Schäfer, 1994; Klaassen, 1995).

  Die Daten legen neben der vollständigen inhalativen Resorption eine beträchtliche zusätzliche PCB-Aufnahme (oral und/oder dermal) nahe (die zugleich gemessenen Gewebespiegel nach oraler Aufnahme führen zu ungewöhnlich geringen Gewebekonzentrationen, die von den Autoren nicht näher kommentiert werden).

- Stoffspezifische Eigenschaften
  Die Annahme einer hohen Resorption von PCB über die Lunge entspricht der hohen pulmonalen Resorption anderer lipophiler Substanzen:

In Review-Arbeiten der amerikanischen Altlastenbehörde ATSDR zu verschiedenen lipophilen Substanzen wurde die dort aufgeführte inhalative Resorptionsquote zusammen mit Angaben über a) die Retention, b) die körperliche Aktivität, c) den Oktanol-Wasser-Koeffizienten ermittelt (Tabelle 8; Quellen vgl. jeweilige ATSDR-Stoffmonographie).

Tabelle 8: Resorption lipophiler Substanzen nach inhalativer Aufnahme

Stoff	**Resorption (Mensch) inhalativ**	**log $K_{o/w}$**
Toluol	50-83%	2,72
Styrol	59-70%	2,95
Ethylbenzol	64% (Retention) 49% (Retention)	3,15-4,3
Xylole	63,6% (Retention) 49,8-72,8% “physical exercise can increase the amount retained”	3,12-3,3
Tetrachlorethylen	75% anfänglich; "absorption activity affected"	3,4
Pentachlorphenol	76-88%; evtl. inklusive dermaler Aufnahme	5,01
TCDD	hoch (je nach Matrix etc.)	6-7
PCB	Angenommen 100% inkl. dermal (FoBiG)	4,7-6,2

- Für 2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin wird nach intratrachealer Gabe eine höhere Resorption (95%) als nach oraler Gabe (88%) beschrieben (Diliberto et al., 1996). Auch wenn der quantitative Wert je nach der Struktur der Einzelverbindung und je nach Applikationsart schwanken dürfte, legt dies eine relevante inhalative Aufnahme nahe (ATSDR, 1998). Zusätzlich wurde ein pharmakokinetisches Modell zu Styrol ausgewiesen, bei dem 66% Resorption bei sechsstündiger täglicher Exposition einherging mit einem proportionalen Anstieg der Inputrate mit der Respirationsrate (Ramsey und Andersen, 1984).

Mit der Annahme einer 100% Resorption wird ggf. ein geringer (< Faktor 2) oder ein vernachlässigbarer (vgl. Pentachlorphenol) Fehler in Kauf genommen.

Diskussion[2]:

Die Annahme, dass mit der Atemluft aufgenommenes PCB quantitativ resorbiert wird, ist mit etlichen Unsicherheiten behaftet. Hierzu gehören:

- Lipophile gasförmige Substanzen werden überwiegend alveolär resorbiert; der Anteil der alveolären Belüftung am gesamten Atemvolumen ist abhängig von der Atemtiefe und beträgt in Ruhe etwa 40% (Isselbacher et al., 1997). Er nimmt mit zunehmender Aktivität zu und erreicht bei intensiver Belastung etwa 80%.
- Im Atemvolumen, welches der Totraumbelüftung dient (Trachea, Bronchien), wird ein wechselnder Anteil über die Schleimhaut aufgenommen.
- PCB werden zusätzlich an Staubpartikel gebunden und aufgenommen (siehe Kapitel 4). Für Staubpartikel hängt die Niederschlagung im Atemtrakt von der Partikelgröße ab. Größere Partikel werden im oberen Atemtrakt niedergeschlagen und durch den ziliären Transport effektiv wieder ausgeschieden (Kalberlah et al., 1999a), während kleinere Staubpartikel in tiefere Bereiche aufgenommen werden und eine längere Verweilzeit im Organismus haben. Für PCB wird diesem Weg eine wesentliche Rolle zugeschrieben (siehe Kapitel 4, Aufnahme mit Hausstaub).

Bei der Anhörung am 9. Oktober 2001 in Essen wurde die hier angenommene inhalative Resorptionsquote in Frage gestellt:

- bei lipophilen Substanzen sei ohne näheres Wissen (default) von einer Resorptionsquote von 30% auszugehen,
- dies sei unter anderem an der deutlich lipophilen Substanz D4 (Octamethyl-Cyclotetrasiloxan) erkennbar, bei der nur 12% resorbiert würden,
- Untersuchungen von Fiserova-Bergerova et al. lieferten auch den Hintergrund für diese Aussage.

[2] Diese Diskussion wurde gegenüber Vorläuferfassung dieses Gutachtens auf Grund der Anhörung am 9.10.01 und der folgenden Ausarbeitungen in relevantem Umfange ausgebaut.

Diese Einwände (Korrektur auf Resorptionsquote um 30%) würde ggf. eine Korrektur der tolerierbaren zugeführten Dosis bzw. der tolerierbaren Luftkonzentration um den Faktor 3 bedeuten und ist daher bewertungsrelevant. Sie wurden daher überprüft,

- durch Sammlung der ausgewiesenen Resorptionsquoten lipophiler Substanzen in der Übersichtsliteratur (vgl. Tabelle 8),
- durch Diskussion des Ansatzes von Fiserova-Bergerova et al. (1984) und Anwendung auf PCB (siehe unten),
- durch Prüfung der Übertragbarkeit der Aussagen zu D4 auf PCB (siehe unten).

Abschätzung der inhalativen Resorptionsquote von PCB nach dem Ansatz von Fiserova-Bergerova

Die inhalative Aufnahme von PCB ist bisher nicht quantifiziert. Für eine Abschätzung müssen folgende Parameter berücksichtigt werden:

a) Konzentration in der Alveolarluft

Der Anteil der alveolären Belüftung am Atemminutenvolumen ist abhängig von der körperlichen Belastung und nimmt mit dieser zu. Von Fiserova-Bergerova et al. (1984) wird in Ruhe eine alveoläre Belüftung von 5,8 l/min angegeben; dies entspricht etwa 350 l/h. Bei 50 W Belastung steigt diese auf 14,5 l/min (870 l/h) und bei 100 W Belastung auf 30 l/min (1 800 l/h) an; Csanády und Filser (2001) verwenden in Ruhe eine alveoläre Belüftung von 300 l/h, bei 50 W 1170 l/h und bei 100 W 2010 l/h.

b) Übergang aus der Alveolarluft in das pulmonal-kapilläre Blut

Für die Geschwindigkeit des Überganges gasförmiger Substanzen in das Blut wird zur Abschätzung der Blut/Luft-Quotient (blood gas-partition coefficient) herangezogen. Hierbei bleiben alle Effekte, die durch den Durchtritt durch Surfactant und das pulmonale Epithel entstehen, unberücksichtigt. Blut/Luft-Quotienten wurden für Anästhetika und einige flüchtige Aromaten (Benzol, Toluol) direkt gemessen sowie aus strukturellen Parametern berechnet (Fiserova-Bergerova et al., 1984). Die Berechnung führt zu guten Übereinstimmungen mit den experimentell ermittelten

Werten für strukturell ähnliche Substanzen; die Einführung von Chlorid als Substituent, sowie bei veränderter chemischer Grundstruktur (Aromaten vs. Aliphaten) erlaubt nur noch eine qualitative Abschätzung der Blut/Luft- bzw. Blut/Gewebe-Koeffizienten.

c) Abtransport und Verteilung durch die Zirkulation

Bei länger dauernder inhalativer Exposition kann der Transport der aufgenommenen Substanzen durch den Blutstrom limitierend wirken für die inhalative Resorptionsquote (auch als „alveoläre Clearance“ oder „pulmonale Clearance“ bezeichnet). Csanady und Filser (2001) und Fiserova-Bergerova et al. (1984) zeigen mit Modellrechnungen für hydrophile und lipophile Substanzen, basierend auf PBPK-Modellen, dass der Einfluss des Abtransportes von der Lipophilie der Substanz abhängt; während für hydrophile Substanzen (Verteilungskoeffizient $p_{Blut/Luft}$ <<1; Csanady und Filser 2001; Verteilungskoeffizient Öl-Wasser < 1; Fiserova-Bergerova et al., 1984) die alveoläre Clearance schnell limitierend wird, spielt diese für sehr lipophile Substanzen auch bei langer Expositionsdauer (Modellrechnungen für 8-stündige Exposition über 1 Jahr) keine wesentliche Rolle.

d) Ausscheidung über die Lunge

Prinzipiell können alle Substanzen in Korrelation zu ihrer Flüchtigkeit (Verteilungskoeffizient $p_{Blut/Luft}$, Dampfdruck der Substanz über einer Flüssigkeit) über die Lunge abgeatmet werden. Dieser Weg ist quantitativ für hydrophile Substanzen (Anästhetika) sehr wichtig, für lipophile Substanzen verliert er zunehmend an Bedeutung ($VK_{Öl/Luft}$ 0,1: 90%, $VK_{Öl/Luft}$ 10 000: 10%, Fiserova-Bergerova et al., 1984). Für PCB liegen derzeit keine Daten zur pulmonalen Ausscheidung vor.

Das Ausmaß der pulmonalen Resorption in Abhängigkeit von der Lipophilie wird von Fiserova-Bergerova et al. (1984) berechnet. Der Vergleich experimentell ermittelter Verteilungskoeffizienten Gewebe/Luft für die Systeme Blut, Hirn, Niere, Leber, Lunge, Muskel und Fettgewebe mit dem Verteilungskoeffizienten Öl/Gas ergibt eine

gute Übereinstimmung zwischen experimentellen Werten und den nach einer einfachen Formel

$$\log \lambda_{Gewebe/Luft} = k_1 \cdot \log \lambda_{Öl/Luft} + k_2 \qquad \text{(Formel 1)}$$

errechneten Werten; der Regressionskoeffizient k_1 für verschiedene Gewebe schwankt zwischen 0,644 (Lunge) und 0,901 (Fettgewebe), die Konstante k2 zwischen -1,124 und 0,150. Dagegen lässt sich eine Korrelation zwischen den Gewebe/Luft-Quotienten und dem häufig angegeben Oktanol/Wasser-Quotienten nur schlecht errechnen; die Notwendigkeit der Einführung eines nicht experimentell begründbaren zweiten Terms verschlechtert die prädiktive Potenz der auf diesem Wege errechneten Werte.

Alle für Anästhetika und andere halogenierte Aliphaten experimentell ermittelten Verteilungskoeffizienten Gewebe/Luft korrelieren sehr gut miteinander sowie mit dem Öl/Luft-Verteilungskoeffizienten; dementsprechend lassen sich Gewebekonzentrationen durch PBPK-Modelle abschätzen, wenn ein Öl/Luft-Koeffizient bekannt ist (Fiserova-Bergerova et al., 1984).

Die Anwendung dieses Modells auf inhalierte Substanzen verschiedener Polarität erlaubt es, die inhalative Aufnahme abschätzen. Für Substanzen mit einem Öl/Luft-Koeffizienten von 1000, wie es etwa für Benzol und Toluol zutrifft, ergibt die Modellrechnung bei 8-stündiger Exposition eine 50%ige Resorption, bei etwa gleich hoher Exhalation (Randbedingungen: kein wesentlicher Metabolismus). Auch bei angenommener kompletter Extraktion des hepatischen Blutflusses steigt die resorbierte Dosis auf etwa 70%. Diese Werte entsprechen in etwa den Resorptionsquoten, die bei Inhalation von Trimethylbenzolen (48 - 60%; Järnberg et al., 1996) oder Toluol (48 - 50%; Hjelm et al., 1994) in Freiwilligen gemessen wurden.

Für CF2=CHCl ($\lambda_{Öl/Luft}$ 14) wird eine Retention von etwa 5% (kein Metabolismus) bis 10% (vollständiger hepatischer Metabolismus) errechnet (Fiserova-Bergerova et al., 1984). Für das ähnliche Vinylchlorid wird in Affen eine Retentionsrate von 26 - 28%

ermittelt, bei Menschen 31% (Krajewski et al., 1980, unter Auslassung eines „Ausreissers“ mit zweifach erhöhter Resorptionsquote).

Für PCB sind keine Öl/Luft-Koeffizienten publiziert. Die für Aroclor-Gemische und für wenige Kongenere berichteten Oktanol-Wasser-Koeffizienten (log K_{OW}) betragen 4,7 (Aroclor 1221) bis 6,8 (Aroclor 1260) und steigen tendenziell mit dem Chlorierungsgrad an; gleiches gilt für die Kongenere 77, 138, 153, 169 und 180 (ATSDR, 2000). Sie sind damit wesentlich lipophiler als Benzol (log K_{OW} 1,5 - 2; WHO, 1993b) oder Toluol (log K_{OW} 2,69; WHO, 1985). Für entsprechend lipophile Substanzen ergibt sich aus dem PBPK-Modell von Fiserova-Bergerova eine Resorptionsquote nach Inhalation von >90%. Des weiteren lassen sich eine terminale Halbwertszeit von >> 50 Tagen sowie ein noch nicht gesättigtes Fettdepot auch nach sehr langer Expositionszeit abschätzen. Diese Daten stimmen mit den für PCB und einzelne Kongenere abgeschätzten Werten gut überein.

Die Verwendung von Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten für die quantitative Abschätzung von Serum- und Gewebekonzentrationen ist nur eingeschränkt möglich. Fiserova-Bergerova et al. (1984) zeigen, dass nur durch Einfügen einer stoff-spezifischen Konstante gute quantitative Aussagen möglich sind; Parham et al. (1997) finden einen Korrelationskoeffizienten von 0,38 zwischen dem Oktanol/Wasser- und dem Plasma/Fett-Verteilungskoeffizienten für einzelne PCB-Kongenere. Andererseits sind die Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten für Benzol und Toluol um mindestens 2 Potenzen niedriger als für PCB, so dass von einer wesentlich besseren inhalativen Resorption ausgegangen werden kann. Die Annahme einer weitgehend vollständigen Resorption aus der alveolären Luft erscheint demnach vernünftig.

Resorption von Octamethyl-Cyclotetrasiloxan (D4)

Utell et al. (1998) beschreiben Versuche zur quantitativen Deposition von D4 in Freiwilligen. Diese Substanz wird als Vorprodukt von Implantaten und als Zusatz zu Kosmetika und Körperpflegemitteln wie Haarspray und Deodorantien verwendet. Bei einer hohen Lipophilie (log K_{OW} 4,5) und einer extrem niedrigen Wasserlöslichkeit von 56 ppb werden nach Inhalation von 122 µg/l D4 über 1 Stunde nur 12% der Dosis resorbiert (Quotient $[C_i - C_e]/C_i$).

Neue Untersuchungen zeigen, dass D4 einzigartige physikochemische Eigenschaften hat, die ein qualitativ unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten belegen (Luu und Hutter, 2001). Die Substanz hat einen niedrigen Blut/Luft-Verteilungsquotienten bei einem hohen Fett/Blut-Quotienten. Dementsprechend wird D4 nur schlecht inhalativ aufgenommen und schnell auf diesem Wege ausgeschieden; für die Erstellung eines PBPK-Modells sind größere Abwandlungen notwendig: Einbeziehen eines tiefen Kompartimentes in Leber und Lunge, ein lipophiles Transport-kompartiment im Blut sowie ein zweites Fettkompartiment.

Dieses Beispiel belegt, dass bei strukturell unterschiedlichen Substanzen eine Übertragbarkeit von Resorptionsquoten alleine auf Basis der Lipophilie nicht immer gegeben ist.

Fazit: In Ermangelung an Daten, die eine bessere Einschätzung der Fehlerfaktoren ermöglichen, erscheint zur Zeit die Annahme einer vollständigen Resorption der in der Atemluft enthaltenen PCB-Menge gerechtfertigt; die pulmonale Resorption wird mit 100% angenommen.

- In der Literatur ausgewiesene Resorptionsquoten für lipophile Substanzen von meist >50% deuten auf einen nur geringen möglichen Fehler (≤ Faktor 2) hin.
- Die Anwendung von Modellierungen anhand physikochemischer Daten (Fiserova-Bergerova; Csanady und Filser) bestätigen eine anzunehmende relevante inhalative Aufnahme.

- Die Erkenntnisse zu Octamethylcyclotetrasiloxan (ebenfalls lipophile Substanz mit geringer inhalativer Resorption) sind nur sehr eingeschränkt auf PCB übertragbar.

Diese Annahme erscheint auch deshalb angemessen, weil keine gesonderte quantitative Erfassung der dermalen Resorption erfolgt, diese jedoch relevant sein kann (siehe unten).

Damit wird für eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation von einer gleichen Resorptionsquote bei oraler wie bei inhalativer (einschließlich dermaler) Aufnahme ausgegangen.

Dermal

Die dermale Resorption von PCB wurde an menschlicher Leichenhaut nach der Applikation ^{14}C-PCB an Erdpartikeln, in Öl und Wasser bestimmt (Wester et al., 1993); nach 24 Stunden Einwirkungszeit wurden 1,6 (Erdpartikel) bis 44% (Wasser) der Dosis in der Haut wiedergefunden. In Rhesusaffen lag die kutane Resorption von ^{14}C-Aroclor 1242 und 1254, gelöst in unpolaren Lösungsmitteln, in vivo zwischen 14 und 20%, berechnet aus der fäkalen und renalen Ausscheidungsquote (Wester et al., 1993). In Meerschweinchen und Affen wurde ^{14}C-Aroclor 1242 in Aceton für 24 Stunden appliziert. Die Absorptionsrate betrug 15 - 34% in Affen und 33 - 56% in Meerschweinchen. Da sich nach 24 Stunden nur 1% der applizierten Radioaktivität wieder abwaschen ließen, im Vergleich zu 59% sofort nach der Applikation, gehen die Autoren davon aus, dass PCB in der Haut oder im subkutanen Fettgewebe zurückgehalten wird, bevor es umverteilt wird.

Zahlreiche Berichte zur beruflichen Exposition (z.B. Lees et al.,1987) ordnen der dermalen Aufnahme eine zentrale Rolle zu.

Ein allgemeiner Resorptionsquotient für die dermale Resorptionsquote wird für PCB nicht angegeben.

3.1.2 Verteilung

Inhaliertes PCB flutet schnell an und ist nach Applikation eines Aerosols nach 30 Minuten in der Rattenleber nachweisbar (keine Messung bei früheren Zeitpunkten; Benthe et al., 1972). Für gasförmiges PCB liegen keine entsprechenden Angaben vor.

Selektive Anreicherung von niedrigchlorierten PCB-Isomeren im Organismus wird von Apfelbach et al. (1998) beschrieben. Frettchen inhalierten über 5 Jahre 260 ng/m^3 PCB aus Fugendichtungsmasse. PCB-Kongenere wurden in der Luft sowie im Bulbus olfactorius, im Gehirn, Leber und Fettgewebe gemessen. Während die Verteilung der Kongenere im *Fettgewebe und Gehirn* mit einem hohen Anteil an hexa- bis oktachlorierten Biphenylen eine Anreicherung aus oral aufgenommenem PCB nahelegt, findet sich im Bulbus olfactorius eine deutliche Verschiebung zu niedriger chlorierten Kongeneren, wie sie auch in der Raumluft nachgewiesen werden konnten. Trotz der beobachteten großen interindividuellen Streuung der Messwerte (bis zu 50 %) lassen die Daten den Schluss zu, dass im Bulbus olfactorius eine wesentliche Akkumulation von PCB aus der Raumluft erfolgt ist. Die Daten lassen keine quantitativen Schlüsse auf das Ausmaß der Selektion zu.

Nach oraler Aufnahme wird PCB primär in das Fettgewebe umverteilt; die PCB-Gehalte anderer Organe entsprechen in etwa dem Fettgehalt dieser Gewebe, lediglich im Hirn wird ein geringerer PCB-Gehalt gemessen, als es dem Lipidanteil entsprechen würde (zusammengefasst in ATSDR, 2000). Dies wurde an Autopsieproben von Grönländern (Dewailly et al., 1999) für z.B. subkutanes Fett, Hirn und Leber gefunden; in Frettchen (Apfelbach et al., 1998), und Ratten (Kodavanti et al., 1998; Casey et al., 1999) wurden gleichartige Verteilungsmuster gefunden.

Bei dermaler Resorption wirkt das subkutane Fettgewebe als Zwischenspeicher mit einer langsamen, aber quantitativ effektiven Aufnahme von PCB in die Subkutis (Wester et al., 1993; Garner und Matthews, 1998). Die Umverteilung in die Körperfett-Depots erfolgt sehr langsam.

3.1.3 Metabolismus

In Abhängigkeit von der chemischen Struktur werden PCB-Kongenere unterschiedlich schnell verstoffwechselt. Der oxidative Stoffwechsel ist komplex und beinhaltet Hydroxylierung, bevorzugt in der para-Position des am wenigsten chlorierten Ringes. Diese werden direkt oder nach Kopplung mit Glukuronsäure oder Sulfat fäkal oder renal ausgeschieden (zusammengefasst in ATSDR, 2000). Bei einigen (insbesondere hochchlorierten) Kongeneren ist kein Stoffwechselabbau zu beobachten.

Sowohl Metaboliten wie unmetabolisierte Kongenere können relevante Toxizität aufweisen.

Auf die detaillierte Darstellung des Metabolismus wird hier wegen der derzeit noch unzureichenden Verknüpfbarkeit mit regulativen Schlussfolgerungen verzichtet (wenig bekannte Mechanismen, Interaktionen).

3.1.4 Elimination

PCB werden über den Urin und den Kot ausgeschieden. Im Frettchen (Bleavins et al., 1984) und Ratten (Tuey und Matthews, 1977) werden nach oraler Gabe von ^{14}C-Aroclor 1254 mehr als 90% mit dem Kot ausgeschieden. Nach dermaler Aufnahme scheiden Affen etwa 60% der applizierten Radioaktivität mit dem Urin aus (Wester et al., 1993); zu diesen Unterschieden werden neben Pfad-spezifischen Besonderheiten (längere Retentionszeit von PCB im subkutanen Fettgewebe) auch speziesspezifische Unterschiede der biliären Ausscheidung (niedrigere Gallenschwelle in Ratten im Vergleich zu Menschen) beitragen (Forth et al.,1997).

Derzeit gibt es keinen Hinweis auf einen enterohepatischen Kreislauf von PCB. TCDD, ein größenmäßig vergleichbares Molekül mit ebenfalls extrem geringem Metabolismus, hat keinen enterohepatischen Kreislauf (Ramsey et al., 1982).

Nach Gabe von ^{14}C-Aroclor 1242 scheiden Rhesusaffen etwa 50% der Dosis in der ersten Woche wieder aus, von Aroclor 1254 werden 25% innerhalb von 30 Tagen

ausgeschieden (Lutz und Dedrick, 1987). Der Rest verleibt lange im Organismus und wird mit sehr langen Halbwertszeiten eliminiert; diese wurden im Menschen für die Aroclor-Gemische 1242, 1248, 1254 und 1260 zwischen 0,5 und 65 Jahre abgeschätzt (Zusammenfassung der Studien in ATSDR, 2000). Die großen Variabilität der Serumhalbwertszeiten, sowohl bei den Abschätzungen für Menschen (ATSDR, 2000) als auch für Affen (Mes et al., 1995), macht einen Vergleich publizierter Zahlenangaben schwierig. Für Nager, Hunde und Affen werden für ausgewählte PCB-Kongenere mit zunehmender Körpergröße abnehmende spezifische renale und biliäre Clearanceraten (ml/min · kg) berichtet (Lutz und Dedrick, 1987). Die Zuverlässigkeit der Angaben zu Halbwertszeiten von PCB wird durch die starke Anreicherung in Fett bzw. Freisetzung von PCB aus Fettgeweben bei Gewichtsreduktion beträchtlich eingeschränkt.

In einer Zusammenstellung von ATSDR (2000) werden Kongeneren-spezifische Halbwertszeiten angegeben, die beim Menschen für niedrig chlorierte PCB zwischen 0,02 und 3 Jahren, für hochchlorierte Kongenere zwischen 0,3 Jahren und ∞ betragen. Dies ist weit höher als die Abschätzungen für Ratten (Tanabe et al., 1981) mit Halbwertszeiten von 1 - 2 Tagen für Di- und Trichlorbiphenyle, 2 - 10 Tagen und >90 Tagen für Tetrachlorobiphenyle und höherchlorierte Kongenere. Für Affen werden ebenfalls deutlich niedrigere Halbwertszeiten als beim Menschen publiziert (15 bis 100 Wochen für höher chlorierte Kongenere; Arnold et al., 1999; Mes et al., 1995).

Für Ratten kann ein direkter Vergleich gemacht werden zwischen den Expositionshöhe und dem PCB-Gehalt in Organen nach inhalativer und oraler Aufnahme. Trotz hoher Exposition werden viele Kongenere im Gewebe nur in geringen Mengen bzw. gar nicht gefunden; die Anreicherung erfolgt selektiv für wenige Kongenere, die sich auch in der Nahrung bzw. in der Muttermilch nachweisen lassen (Casey et al., 1999; Kodavanti et al., 1998).

Neben der Ausscheidung über Urin und Kot werden beträchtliche PCB-Mengen mit der Muttermilch ausgeschieden (siehe Kapitel 3 und 4 für PCB-Gehalte in Muttermilch).

3.1.5 Gesichtspunkte bei einem Pfad-zu-Pfad-Vergleich

Bei systemisch wirkenden Stoffen ist eine Extrapolation von Daten nach oraler Verabreichung auf die inhalative Belastung möglich, wenn keine Hinweise auf wesentliche Unterschiede hinsichtlich Resorption und Metabolismus bestehen und die oral aufgenommene Stoffmenge die gleiche Wirksamkeit wie die inhalativ aufgenommene Stoffmenge besitzt. Hinweise auf derartige Unterschiede können beispielsweise aus dem Vergleich der akuten oralen und inhalativen Toxizität oder Strukturüberlegungen erhalten werden. Bei lokal wirksamen und/oder schwer löslichen Stoffen ist eine quantitative Übertragung der Effektdosen nicht möglich (Kalberlah und Schneider, 1998).

Die Daten zur pfadspezifischen Toxizität lassen keinen quantitativen Vergleich zu, qualitativ treten bei beiden Aufnahmepfaden ähnliche Wirkungen auf (soweit untersucht). Entscheidend scheinen die Fragen nach

- der pfadspezifischen Resorption,
- den ggf. vorhandenen lokalen Effekten.
- dem pfadspezifischen Metabolismus

zu sein:

a) Unterschiede in der Resorption

Die pfadspezifische Resorption (oral, inhalativ) kann als vergleichbar angenommen werden. Auch wenn die Annahme von 100% Resorption bei Inhalation als sehr konservativ ist angesehen wird, ist entscheidend, dass sich im Pfadvergleich keine Anhaltspunkte auf wesentliche Differenzen in der prozentualen Resorption ergeben. Möglicherweise werden derzeit nicht näher spezifizierte Mengen von PCB bei Inhalation direkt über das olfaktorische System aufgenommen (ATSDR, 2000), was zu einer Risikounterschätzung bei der Übernahme der bei oraler Applikation ermittelten

Daten auf den Inhalationspfad führen könnte. Auch könnte eine gewisse dermale Aufnahme über deponierte PCB-belastete Staubpartikel die resorbierte Menge erhöhen (dieser Pfad wurde im folgenden nicht quantitativ berücksichtigt).

b) Lokale Wirkung in der Lunge

Spezifische Lungenschädigungen sind bisher aus Studien mit oraler Gabe von PCB nicht bekannt. Im toxikologischen Profil für polychlorierte Biphenyle (ATSDR, 2000) werden auch bei chronischer Gabe höherer PCB-Konzentrationen keine toxischen Wirkungen an der Lunge beschrieben. Dies gilt sowohl für tierexperimentelle Studien zur Toxikologie als auch für epidemiologische Studien.

Die erhöhte Neigung zu broncho-pulmonalen Infekten, die bei Nachuntersuchungen der hoch exponierten Yu-Cheng und Yusho-Kohorten gefunden wurden (ATSDR, 2000), sind auf eine Beeinflussung der Infektabwehr (siehe Kapitel 3.2) zurückzuführen, und entsprechen keinen spezifischen PCB-Wirkungen an der Lunge.

In der Inhalationsstudie von Casey et al. (1999) werden ebenfalls keine adversen Effekte an der Lunge beschrieben. Eine histologische Untersuchung der Lunge wurde nicht durchgeführt, da die Autoren nach der bisherigen Datenlage die Lunge nicht als Zielorgan für PCB-Wirkungen ansehen. Dem entspricht auch die Datenlage epidemiologischer Befunde.

c) Unterschiede im Metabolismus

Für die Beurteilung der Übertragbarkeit zwischen den Aufnahmepfaden „oral“ und „inhalativ“ ist es wichtig zu beurteilen, ob wesentliche metabolische Schritte vor der Aufnahme von PCB in die systemische Zirkulation erfolgen (präsystemischer Metabolismus – „first pass“-Effekte in der Leber oder Lunge). Fette und fettlösliche Substanzen werden nach der Absorption im Darm weitgehend über den Lymphweg transportiert; daher ist ein *hepatischer präsystemischer Metabolismus* unwahrscheinlich (Hansen, 1999), obwohl ein direkter Nachweis hierfür fehlt.

Es gibt derzeit keinen Hinweis auf einen erhöhten Metabolismus von PCB in der Lunge nach inhalativer Aufnahme, oder auf Pfad-spezifische Unterschiede der PCB-Wirkungen. Die von Casey et al. (1999) publizierten PCB-Konzentrationen nach oraler und inhalativer Exposition sprechen gegen eine spezifische Anreicherung von inhaliertem PCB in der Lunge.

Da das gesamte Blut durch die Lunge zirkuliert, ist davon auszugehen, dass auch auf nicht inhalativem Wege aufgenommenes PCB in die Lunge transportiert wird. Ein Unterschied zwischen den Aufnahmewegen ist nur dann zu erwarten, wenn PCB eine hohe Verweilzeit in der Lunge (wie es für die Haut nachgewiesen wurde, siehe oben) besitzen. Die von Casey et al. (1999) für inhalativ und oral aufgenommenes PCB gemessenen Verhältnisse der Organkonzentrationen geben keinen Hinweis auf einen erhöhten pulmonalen Metabolismus; im Gegenteil ist das Verhältnis der PCB-Konzentration (inhalativ/oral) in der Lunge deutlich kleiner als in den anderen untersuchten Organen Fettgewebe, Hirn und Leber.

Das Ausmaß des pulmonalen Umsatzes von inhaliertem PCB kann derzeit nicht angegeben werden.

Da keine geeigneten Inhalationsstudien vorliegen, wird aufgrund der geschilderten Datenlage eine quantitative Pfad-zu-Pfad-Übertragung vorgenommen und für gerechtfertigt erachtet.

3.2 Nichtkanzerogene Wirkungen nach oraler Aufnahme

Relevante toxikologische Endpunkte der Wirkung von PCB-Gemischen im Tierexperiment und/oder in epidemiologischen Studien nach oraler Aufnahme sind

- Neurotoxizität,
- Immuntoxizität,
- Reproduktionstoxische Effekte,
- Schilddrüseneffekte,

- Hepatotoxizität (aus Vergleichsgründen zur bisherigen Ableitung des TDI-Werts),
- Hauteffekte.

In einzelnen Fällen wurden in der folgenden Dokumentation auch Daten nach Inhalation ergänzend einbezogen, um die Parallelität der beobachteten Effekte bei beiden Expositionspfaden zu prüfen.

3.2.1 Neurotoxizität

Humanbefunde und tierexperimentelle Daten (Tabellarische Zusammenfassung)

Neurotoxische Effekte an Nachkommen PCB-exponierter Mütter werden bereits seit über 15 Jahren und mittlerweile an mehreren voneinander unabhängigen Kollektiven untersucht. Im wesentlichen handelt es sich dabei um:

1. Michigan-Mutter-Kind-Studie, Kinder von Fischkonsumenten
2. Oswego-Mutter-Kind-Studie (New York), Kinder von Fischkonsumenten
3. North Carolina-Studie, Allgemeinbevölkerung, Mutter-Kind-Paare
4. Niederlande, Allgemeinbevölkerung, Mutter-Kind-Paare
5. Deutschland, Allgemeinbevölkerung, Mutter-Kind-Paare
6. Michigan-Kollektiv, Erwachsene, Fischkonsumenten
7. Yusho-/Yu-Cheng-Exponierte
8. beruflich exponierte Kollektive

In der Michigan- und Oswego-Studie wurden Mutter-Kind-Paare untersucht, bei denen angenommen wurde, dass ein hoher Konsum an Fischen aus den Großen Seen zu einer erhöhten PCB-Belastung führt. Als Kontrollgruppen wurden Mutter-Kind-Paare aus derselben Gegend untersucht, deren Mütter wenig bzw. keinen Fisch verzehrt hatten.

In North Carolina, den Niederlanden und Deutschland wurden Mutter-Kind-Paare der Allgemeinbevölkerung untersucht. Außer einer Stadt-Land-Verteilung (Niederlande) gab es keinen Hinweis auf eine mögliche hohe Belastung einer Gruppe durch Besonderheiten wie Verzehrgewohnheiten.

In Michigan liegen auch Daten vor zum neurologischen Status von Erwachsenen, bei denen eine erhöhte PCB-Belastung über die Nahrung angenommen wurde. Zusätzliche, unterstützende Daten wurden an beruflich Exponierten erhoben (Arbeiter bei der Herstellung von PCB-haltigen Geräten bzw. bei der Entsorgung tätig), die, anders als die vorherigen Kollektive, in wesentlich stärkerem Maße inhalativ exponiert waren.

In Japan und Taiwan kam es zu Vergiftungen mit Reisöl, welches höhere Mengen an PCB enthielt. Diese Personen - Yusho bzw. Yu Cheng - hatten vermutlich die höchsten Belastungen; bei ihnen fanden sich erhebliche Begleitkontaminationen mit polychlorierten Dibenzofuranen und -Chinonen, so dass die beobachteten Effekte als Kombinationswirkung bzw. durch die Begleitkontamination hervorgerufen sein können.

Die Ergebnisse der Untersuchungen auf Neurotoxizität in den jeweiligen Kollektiven sind im folgenden (Tabelle 9) knapp charakterisiert.

Zum Vergleich sind die tierexperimentellen Daten in Tabelle 10 zusammengefasst, unter Einschluss einer Studie von Casey et al. (1999) zur Neurotoxizität bei Ratten nach inhalativer Aufnahme.

Tabelle 9: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Humandaten zur Neurotoxizität

Kollektiv	Studienkonzeption	Untersuchungsparameter zur Neurotoxizität	Ergebnisse	Bemerkungen
Michigan Mutter-Kind-Studie; oral (Fischkonsumenten); Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Jacobson, 2000; Jacobson und Jacobson, 1996 und Zusammenfassung in ATSDR, 2000]	Prospektive Untersuchung 313 Neugeborene: 242 hoher Fischkonsum (Lake Michigan), 71 kein Fischkonsum; Untersuchung späterer Altersstufen an Teilkollektiven.	**Neugeborene:** Ballard Examination for Fetal Maturity; Neonatal Behavioural Assessment Scale (NBAS) (7 Summenparameter aus 44 Tests) **Alter 7 Monate**: Fagan Test of Infant Intelligency FG II (visuelles Erkennungsgedächtnis) **4 Jahre:** McCarthy Scales of Children's Abilities (kognitive Leistung, Verbal-Gedächtnis-Test, motorische Untersuchung, Aktivität), Sternberg-Test (Visual Search und Recognition Memory), Kagan's Matching Familiar Figures - Test, Streissguth Vigilance Paradigm-Test **11 Jahre:** Wechsler Intelligence Scales, Wide Range Achievement-Test, Woodcock Mastery-Test	**Neugeborene:** verringerte neuromuskuläre Reife korreliert signifikant mit Fischkonsum, aber nicht mit Nabelschnurgehalten an PCB (< oder > 3 µg/l PCB); im NBAS: signif. häufiger hypoaktive Reflexe, mehr motorische Unreife, weniger Haltungstonus und stärkerer Moro-Reflex bei „Fischessern". **7 Monate:** schlechteres visuelles Erkennungsgedächtnis korreliert moderat mit PCB-Nabelschnurgehalt; Erkennungsgedächtnis korreliert nicht mit PCB-Milchbelastung. **4 Jahre:** kognitive Leistungen korrelieren mit pränataler Exposition, nicht mit Milchwerten; geringere verbale und Gedächtnis-Leistungen, weniger effiziente visuelle Diskrimination und Fehlerhäufigkeit bei Kurzzeitgedächtnis-Testung korrelieren mit Nabelschnurblutgehalte; kindl. Serumgehalte und Milchbelastung korrelieren mit Hypoaktivität (stärkste Effekte bei langer Stillzeit und hohen PCB-Werten); motorische Tests oder Langzeitgedächtnisleistung - keine Korrelation. **11 Jahre:** geringere IQ-Werte (Gesamt- oder Verbaltest), schlechteres Kurzzeitgedächtnis und geringeres Wort- und Leseverständnis korrelieren mit pränataler Exposition.	mittlere PCB-Konzentrationen mütterliches Serum 6,1 µg/l (Fischesser) bzw. 4,1 µg/l (Nichtfischesser); Milchfett 0,87 bzw. 0,62 mg/kg; Nabelschnurblut bei 2/3 der Proben unterhalb von 3 ng/l (Nachweisgrenze). 37 potenzielle Confounder-Faktoren berücksichtigt. **4 Jahre**: keine Zusammenhänge mit Exposition gegenüber polybromierten Biphenylen (PBB), Blei oder 7 anderen Chlororganika im McCarthy-Test, Korrelation von Bleibelastung zu vermindertem Verbal-IQ und Leseverständnis.

Tabelle 9: Fortsetzung

Kollektiv	Studienkonzeption	Untersuchungsparameter zur Neurotoxizität	Ergebnisse	Bemerkungen
Oswego, oral (Fischkonsumenten) Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Lonky et al., 1996; Stewart et al., 2000a und Zusammenfassung in ATSDR, 2000]	Neugeborene von Müttern mit hohem (n = 152), geringem (n = 243) und keinem (n = 164) Fischkonsum (Lake Ontario).	NBAS-Test mit 7 Summenparametern (vergleichbar dem des Michigan-Kollektives).	**Neugeborene:** anormale Reflexe, unreife autonome Funktionen korrelieren mit hohem maternalen Fischkonsum; niedrigere Haltungsscores und autonome Funktionen korrelieren mit hochchlorierten Kongeneren im Nabelschnurblut.	PCB-Konzentration im Nabelschnurblut 0,8 µg/l (Fischesser) bzw. 1,03 (Nichtfischesser), nicht signifikant unterschiedlich; Konzentration hochchlorierter Kongenere bei Fischessern erhöht. Analyse auf 58 Confounder-Faktoren: keine Zusammenhänge zu HCB, DDE, Blei, Quecksilber, Mirex.

Tabelle 9: Fortsetzung

Kollektiv	Studienkonzeption	Untersuchungsparameter zur Neurotoxizität	Ergebnisse	Bemerkungen
North Carolina Breast Milk and Formula Project, Allgemeinbevölkerung; oral; Kongenermuster Nahrung bzw. Muttermilch [Rogan et al., 1986, Gladen et al., 1988, Zusammenfassung von Tilson et al., 1990 und ATSDR, 2000]	Wachstum und Entwicklung von initial 930 Kindern, zu späteren Zeitpunkten Teilkollektive.	**Neugeborene:** NBAS-Test mit 7 Summenparameter (vergleichbar dem des Michigan-Kollektives). **6, 12, 18 und 24 Monate:** Bailey-Test, Teile MDI und PDI.	**Neugeborene:** Maternale PCB-Spiegel korrelieren signif. mit geringeren Scores in den Parametern Tonizität (weniger Muskeltonus), Aktivität und Reflexen (Hyporeflexie). **6 und 12 Monate:** Milchfettgehalt bei Geburt korreliert bei beiden Tests signif. mit verringerten PDI-Scores. **18 und 24 Monate:** tendenziell gleiche Effekte wie bei 6 und 12 Monaten, aber Unterschiede nicht mehr signifikant.	PCB-Konzentrationen im mütterlichen Serum 9,1 µg/l, Nabelschnurblut < 4,3 µg/l, Milchfett bei Geburt 1,8 mg/kg.

Tabelle 9: Fortsetzung

Kollektiv	Studienkonzeption	Untersuchungsparameter zur Neurotoxizität	Ergebnisse	Bemerkungen
Allgemeinbevölkerung, NL, oral; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Huisman et al., 1995; Koopman-Esseboom et al., 1996; Patandin et al., 1999a,b; Lanting et al., 1998; Vreugdenhil et al., 2001; Boersma et al., 2000, Zusammenfassung in ATSDR, 2000]	Prospektive Studie an 418 Mutter-Kind-Paaren, Erst- oder Zweitgeburten, 50% der Kinder mind. 6 Wochen lang gestillt, 50% Flaschenkinder.	**Neugeborene:** Reflex- und Tonizitäts-Test (je 10 und 11 Parameter), Newborn Optimality Score mit 60 Parametern. **3, 7, 18 Monate:** holländische Standardversion des Bailey-Tests (MDI, PDI). **42 Monate:** Kaufmann Assessment Battery for Children (KABC) für mentale Leistungen (sequenzielle und simultane Problemlösungen), Reynell Development Language Scale-Test (RDLS) bei Subgruppe.	**Neugeborene:** Milchgehalt an planaren PCB korreliert mit Hypoaktivität, sonst keine Unterschiede; **3 Monate:** verringerter Score im PDI korreliert mit PCB-Gehalt im maternalen Blut; **7 und 18 Monate:** keine Korrelation von pränataler Exposition und MDI oder PDI-Scores; postnatale Exposition mit PCB-Dioxinäquivalenten in Milchfett korreliert mit niedrigeren PDI-Scores (7 Monate: signifikant, 18 Monate: Tendenz); **42 Monate:** maternaler Blutspiegel korreliert mit niedrigeren Werten in der KABC-Testbatterie für kognitive Fähigkeiten; kein Zusammenhang der KABC-Testwerte zu Milchwerten oder kindlichen Serumwerten; **84 Monate:** Anzeichen fortgesetzter Entwicklungsstörungen (motorisch und kognitiv) als Effekt pränataler Exposition (Abstraktveröffentlichung).	Mittlere PCB-Belastung (Mütter): Milchfett (2 und 4 w pp) 0,62 mg/kg (26 Kongenere), 0,43 mg/kg (Kongenere 118, 138, 153 und 180); maternales Plasma: 2,2 µg/l (118, 138, 153 und 180); Nabelschnurblut: 0,45 µg/l (118, 138, 153 und 180). Summe der Kongenere 77, 126, 169 im Milchfett (2 und 6 w pp): 0,03 mg/kg. Plasma-Belastung der 42-monatigen Kinder 0,75 µg/l (gestillte) bzw. 0,21 µg/l (Flaschenkinder) PCB. Confounder-Faktoren berücksichtigt.

Tabelle 9: Fortsetzung

Kollektiv	Studienkonzeption	Untersuchungsparameter zur Neurotoxizität	Ergebnisse	Bemerkungen
Allgemeinbevölkerung Deutschland, oral; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Winneke et al., 1998a; Wiener et al., 2000a,b; Walkowiak et al., 2001]	Deutscher Teil einer europäischen multizentrischen Studie: 171 Mutter-Kind-Paare, Erst- oder Zweitgeburten, 141 Analysen auf PCB im Nabelschnurblut, 126 Milchwerte, 92 Serumproben der 42-Monate alten Kinder	**7 , 18, 30 Monate**: Bailey Test (Scale of Infant Development, BSID), Teile MDI und PDI; **zusätzlich bei 7 Monaten:** Fagan Test (Ft II); **zusätzlich bei 18 Monaten:** HOME score **42 Monate:** Kaufmann-Assessment Battery for Children (KABC), sequenzielle (SEQ) und simultane (SIM) Signalverarbeitung, kombiniert im „Mental Processing Composite" (MPC).	**7-30 Monate:** PCB-Belastung der Muttermilch korreliert a) mit abnehmenden MDI-score, ab 30 Monate signifikant mit $p<0,05$ ($p=0,1$; 0,06; 0,035; 0,025 bei 7,18,30,7-30 Monaten), b) mit abnehmenden PDI-score, ab 18 Monate signifikant mit $p \leq 0,05$ ($p=0,12$; 0,045; 0,05; 0,015 bei 7,18,30,7-30 Monaten). Keine Korrelation für Nabelschnurbelastungen. FT II: keine Korrelation. **42 Monate:** MPC und SEQ korrelieren mit Muttermilch-Belastung (Summe, Einzelkongenere 138 plus 180, $p=0,028$), SIM korreliert mit PCB 138, an Signifikanzgrenze für PCB-Summe und PCB180; Korrelation von Serumgehalten (Summe und Einzelkongenere) zu MPC, von PCB 138 zu SEQ, an Signifikanzgrenze für SEQ/SIM mit Summe der PCB, Kongenere 153 und 180; keine Assoziationen zu Nabelschnurgehalten, d.h. Hinweis auf Einfluss postnataler PCB-Exposition	PCB-Belastung (Summe Kongenere 138, 153, 180) im Nabelschnurblut Arithm. Mittel 0,55, Median: 0,39 µg/l, 95-Percentil: 0,83 µg/l, Milchfett (2 und 4 w pp) Arith. Mittel 0,427 mg/kg Fett, Median: 0,404 mg/kg, 95-Percentil: 0,679 mg/kg, Serum (42 Monate) Median 1,77 µg/l, 95-Percentil: 3,35 µg/l Confounder berücksichtigt, jedoch Einfluss von z.B. Dioxinen nicht ausschließbar Gegenläufiger Einfluss durch HOME score (quality of home environment)

Tabelle 9: Fortsetzung

Kollektiv	Studienkonzeption	Untersuchungsparameter zur Neurotoxizität	Ergebnisse	Bemerkungen
Michigan, Erwachsene, Fischkonsumenten; oral, Kongenerenmuster Nahrung [Schantz et al., 1999; 2001]	49 - 86-Jährige in 2 Gruppen: 101 mit hohen Fischkonsum (Great Lakes), 78 „ohne" Fischkonsum (< 3 kg/Jahr).	Kognitive Tests: Wechsler Memory Scale (WMS); WAIS-R Vocabulary Subtest und Digit Symbol Test; Wisconsin Card Sorting Test; California Verbal Learning Test (CVLT), Trail Making Test und weitere; motorische Tests: Grooved Pegboard-Test (visuell-motorische Koordination), Static Motor Steadiness-Test (Handruhe).	Niedrigere Scores in Tests auf Gedächtnis- und Lernleistung (WMS, delayed recall; CVLT, Semantic Cluster Ratio und Liste A) bei Fischessern; WMS und CVLT: keine Korrelation zur DDE-Belastung von Fischessern; keine Effekte auf visuelle Gedächtnis-, exekutive und visuell-räumliche Funktionen; Motorische Tests - keine signifikanten Zusammenhänge.	PCB-Konzentrationen im Serum 16 µg/l (Fischesser) bzw. 6,2 µg/l (Nichtfischesser), DDE deutlich erhöht bei Fischessern, Blei und Quecksilber leicht erhöht. Korrektur auf Confounder-Faktoren.
Yu-Cheng; oral; Kongenerenmuster technisches Gemisch plus Verunreinigungen [Zusammenfassung in Aoki, 2001, ATSDR, 2000]	2000 Personen, Speiseöl mit PCB, polychlorierten Dibenzofuranen und Chinonen (PCDF, PCQ); unbelastete Vergleichsgruppe aus derselben Gegend.	Bailey-Test (MDI und PDI), Intelligenz: Stanford-Binet Test (SBT), Wechsler Intelligence Scale (WISC); Verhalten: Rutter's Child Behaviour Scale A; Aktivität: Werry-Weis-Peters Activity Scale (WWPAS)	**6 Monate, 2 Jahre**: signifikant niedrigere Scores in mentalen und psychomotorischen Indices (Yu Cheng). **4 - 7 Jahre**: geringere Scores in SBT, WISC (Ausnahme WISC, 6 Jahre), mehr Auffälligkeiten im Rutter-Test; geringfügig höhere Aktivitäten im WWPAS. Transiente Symptome - Kopfschmerzen, Schwäche, Taubheit und Gliederneuralgien, verringerte Nervenleitgeschwindigkeit (keine EEG-Veränderungen) bei erwachsenen Yusho und Yu Cheng-Opfern.	Serumwerte maximal 700 µg/l (akut, Yu-Cheng), 6 µg/l PCB (Yusho, 5 Jahre). Massive Mischexposition mit PCDF und PCQ, möglicher relevanter Beitrag für toxische Effekte.

Tabelle 9: Fortsetzung

Kollektiv	Studienkonzeption	Untersuchungsparameter zur Neurotoxizität	Ergebnisse	Bemerkungen
Berufliche Exponierte; inhalativ/ dermal/oral, Kongenerenmuster technische Gemische [Lawton et al., 1985; Emmett et al., 1988a,b, Zusammenfassung in ATSDR, 2000]	PCB als Transformatorflüssigkeiten (unterschiedliche Aroclorgemische); Exposition mit ca. 0,16 - 0,7 mg/m^3 (Lawton et al., 1985), 0,01 - 12 μg/m^3 (Emmett et al., 1988a,b).	Keine differenzierten Tests auf neurologische Effekte.	Subjektive Beschwerden (Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit, Gedächtnisprobleme) bei Exponierten.	Geringe Untersuchungstiefe für neurologische Veränderungen, keine fundierte Aussagen über neurotoxische Wirkungen möglich; bei Emmett et al. (1988 a,b) relativ geringe Belastung.

Tabelle 10: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten tierexperimentellen Daten zur Neurotoxizität

Studienkonzeption	Parameter	Effekte	Bemerkungen
Rhesus- und Cynomolgus-Affen, 3 - 10 je Gruppe, ab Geburt für 20 Wochen 7,5 µg/kg · d PCB oral (Muttermilch-ähnlich), Kongenerenmuster Muttermilch [Rice, 1999; Rice und Hayward, 1999]	**3 Jahre:** Testung auf Raumdiskrimination, Umkehrlernen, verzögerte Raumerkennungs-Tests; **5 Jahre:** Erlernen instrumenteller Reaktionen mit geringer, zufälliger oder abnehmender Belohnungsrate.	**3 Jahre:** verringerte Leistungsfähigkeit exponierter Tiere in räumlichen und nichträumlichen Diskriminationstests. **5 Jahre:** verringerte Leistung nur in einem Test (Reflextestung mit abnehmender Belohnungsrate).	Körperbelastung der exponierten Tiere: **20 Wochen:** Fettgewebe 1,7 - 3,6 mg/kg PCB (0,05 - 0,2 mg/kg PCB in Kontrollen); **90 - 100 Wochen:** Fettgewebe 0,47 - 0,55 mg/kg PCB (0,15 - 0,2 mg/kg PCB in Kontrolle). Dosis entspricht einem Muttermilchgehalt (nicht: Milchfett!) von 0,05 mg/kg · d.
Rhesusaffe, 3 - 5 w je Gruppe 0 bis 22 Monate ab Geburt; 6, 13 und 85 µg/kg · d; oral, Kongenerenmuster technisches Gemisch [Bowman et el., 1981; Mele et al., 1986]	Test auf Spontanaktivität.	Bei allen exponierten Tieren Hyperaktivität, nicht klar dosisabhängig.	Gabe von 0,5; 1 (jeweils an 3 d/w) und 2,5 mg/kg (an 7 d/w) Aroclor 1248 im Futter.
Ratte, 30d über Futter, oral und inhalativ 33 - 45 µg/kg · d Aroclor 1242 [Casey et al., 1999]	Spontanverhalten (Field Behaviour-Test) unter Lärmbelastung.	Verändertes Spontanverhalten (verminderte Neugierde-Reaktionen), verminderte Anzahl an Defäkationen (veränderte Emotionalität).	widersprüchliche Angaben zur Körperdosis für inhalative Aufnahme.

Tabelle 10: Fortsetzung

Studienkonzeption	Parameter	Effekte	Bemerkungen
Ratte, (Pubertätsalter, 30d), 10d-30d Exposition, a) 0,5 mg PCB /kg Futter (Aroclor 1248) (n=8) , b) Futter mit PCB-belastetem Fisch (St. Lawrence river) (n=6) [Berger et al.,2001]	Tests auf Hyperaktivität (Belohnung mit Wasser bei Tastendruck in Abhängigkeit von erlernter Reaktion)	Exponierte Tiere waren im Vergleich zur Kontrolle hyperaktiv (häufigerer Tastendruck) und impulsiver (verfrühtes Drücken der Taste), Kennzeichnend: plötzliche Reaktionsausbrüche insbesondere bei Expositionsgruppe b)	Fettbelastung der Tiere mit PCB: Kontrolle: 0,1 mg/kg, Expositionsgruppe a (Aroclor): 1,05 mg/kg, b (Fischkontam.Futter): 1,54 mg/kg Abgeschätzte Körperdosis bei a (Aroclor): 40 µg/kg · d
108 w, 54 m Ratten 50 d vor Verpaarung bis Geburt, 0,5; 2 und 4 mg PCB/kg · d; oral, Kongenerenmuster Muttermilch (sM), Aroclor 1254 [Altmann et al., 2001; Hany et al., 1999; Kaya et al., 2000; Kaya et al., 2002]	Änderungen des dimorphen Verhaltens (Süßpräferenz) als Maß für Feminisierung in Nachkommen; Neurochemische Untersuchungen (Langzeit-Potenzierung und Doppelpuls-Inhibition im visuellen Cortex und Hippocampus; NMDA- und GABA-Rezeptorbindung in occipitaler Cortex und Hippocampus) in Eltern und Nachkommen.	Herabgesetzte Aromataseaktivität der neugeborenen männlichen Ratten; dosisabhängig: Feminisierung männlich adulter Nachkommen (110 Tage pp) bei sM, persistierende Serum-Testosteronherabsetzung LOAEL für Saccharin-Aufnahme bei männl. Ratten 0,5 mg/kg · d. Ab 4 mg/kg · d persistente neurochemische Veränderungen in Cortexschnitten (verringerte Langzeit-Potenzierung und NMDA-Rezeptorbindung in Cortex, nicht Hippocampus), NOAEL 0,5 mg/kg · d für sM; kein NOAEL für Aroclor in Eltern u.Nachkommen.	Maternale PCB-Fettkonzentration bei Niederkunft 26,8 mg/kg (niedrigste Expositionsgruppe) Dosierung lag bei 0, 5, 20 oder 40 PCB/kg Nahrung (sM) und wurde von Kaya et al. (2002) in eine Körperdosis von 0,5; 2 und 4 mg PCB/kg · d umgerechnet

Tabelle 10: Fortsetzung			
Studienkonzeption	**Parameter**	**Effekte**	**Bemerkungen**
Ratten, Exposition gegenüber Clophen A30 (42 % Chlorgehalt), 30 mg/kg Futter, von 60 d vor Verpaarung und während der Trächtigkeit, nach Geburt Bildung von verschiedenen Gruppen: a) Exposition nur pränatal b) nur postnatal und c) prä- und postnatal (permanent); Körperdosis 2,4 mg/kg · d. [Lilienthal und Winneke, 1991]	Verhaltenstests an Nachkommen: aktives Vermeidungslernen (active avoidance-learning AAL), Retention einer visuellen Diskriminierung (VDL) (115 - 120 Tage pp).	Weniger Vermeidungsreaktionen im AAL und vermehrt Irrtümer im VDL bei pränataler Exposition, keine Effekte der postnatalen Exposition.	
Ratten, Exposition gegenüber "Lake Ontario"-Fisch, (errechnet aus Fischbelastung:) 37 µg/kg · d, 20 bzw. 65 Tage [Stewart et al., 2000b]	Verhaltenstest (Lernreaktion in Verbindung mit Belohnung)	Herabgesetzte Lernreaktion (in Abhängigkeit von Expositionsdauer)	Wegen Mischexposition (Mirex, DDT) keine eindeutige Kausalität mit PCB zu belegen

Diskussion

Allgemeines zur Bewertung neurotoxischer Effekte

Unter neurologischen PCB-Wirkungen werden Effekte am zentralen (Hirn, Rückenmark) und peripheren Nervensystem zusammengefasst. Die meisten Funktionen kommen unter wesentlicher Beteiligung des Gehirns zustande. Eine grobe Einteilung der Hirnfunktionen lässt sich geben in

- sensorische Funktionen: Verarbeitung der von den Sinnesorganen kommenden Reize wie Sehen, Hören, Riechen, Gleichgewichtssinn
- motorische Funktionen: zielgerichtete, intendierte Bewegungen wie Aufrichten, Greifen, Kriechen, Laufen, einschließlich höherer Reflexe (Abwehrreflex, Schmerzreflexe etc.)
- Lernen und Intelligenz: Erfassung und Verarbeitung von Information.

Die Reifung des ZNS beim Menschen erfolgt sehr spät und findet auch noch während des ersten Lebensjahres statt. Sensorische Funktionen (z.B. Sehen, Hören) und Reflexe sind bei Geburt vorhanden, komplexere motorische Bewegungen wie Laufen werden im Laufe des ersten Lebensjahres erlernt, während Verhalten, Lernen und Intelligenz (mentale Fähigkeiten) noch später ausreifen. Bei Primaten findet sich eine entsprechende postnatale Entwicklungsphase während des ersten Lebensjahres, bei anderen Tieren finden sich sowohl vollständige Ausreifung bei der Geburt als auch eine deutliche postnatale Reifungsphase (Labornager).

Die pränatale Hirnentwicklung erfolgt auch unter hormoneller Kontrolle (u.a. Schilddrüsenhormone). Postnatal wird die Entwicklung zusätzlich durch Anzahl und Varianz externer Stimuli (z.B. „Häufigkeit der Zuwendung“) beeinflusst. Bei der Entwicklungstestung sind diese Faktoren nicht zu trennen; sie werden in guten Studien soweit wie möglich als Confounder berücksichtigt (Schilddrüsenhormonspiegel, HOME Inventory - Home Observation for Measurement of the Environment; vgl. auch Walkowiak et al., 2001).

Entsprechend schwierig ist der Nachweis von Hirnleistungsstörungen im ersten Lebensjahr, er erfordert den Einsatz vieler verschiedener Testparameter, um eine zuverlässige Aussage zu gewährleisten. Typischerweise wird die erwartete Reaktion - anhand einer Skala beurteilt und ein Score als Mittelwert über verschiedene Parameter gebildet. Dieser Score kann direkt, oder normiert für die Referenzbevölkerung, angegeben werden.

Häufiger verwendete Testverfahren sind die Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS; körperliche Entwicklung u.a. anhand von Muskeltonus, Reflexantwort und -stärke, Auftreten oder Persistenz von pathologischen Reflexen), der für die Beurteilung von Neugeborenen verwendet wird, die Bayles Scale of Infant Development (für die Säuglings- und Kindesentwicklung), die aus einem mentalen (MDI), psychomotorischen (PDI) und Verhaltensinventar besteht, in höherem Alter auch Intelligenztests (Wechsler Intelligence Scale, McCarthy's Scale of Childrens Abilities).

Der Nachweis von mentalen und Verhaltensstörungen im Tierexperiment ist schwierig; bisher existieren keine allgemein anerkannten Tiermodelle, deren Übertragbarkeit auf den Menschen gesichert ist. Die möglichen Testverfahren werden unter den tierexperimentellen Daten diskutiert.

Besser nachweisbar sind Einflüsse auf die motorische Entwicklung. Diese zeigen sich in der Persistenz frühkindlicher Reflexe, die normalerweise während der Entwicklung schnell verschwinden (pathologische Reflexe); in der verzögerten Ausbildung einer gezielten Motorik während des ersten Lebensjahres, und in der verzögerten Verarbeitung externer (optischer und akustischer) Stimuli, mit einer dem Stimulus angepassten Bewegungsantwort. Auch im Tierversuch ist die kontrollierte Untersuchung motorischer Funktionen möglich.

Humandaten zur Neurotoxizität

Untersuchungen an Kindern, deren Mütter durch die Nahrung gering erhöhte PCB-Blutspiegel haben, wurden an mehreren Kohorten in den USA (Michigan-Kollektiv mit Belastung durch Fischkonsum: Jacobson und Jacobson, 1996; Longnecker et al., 2000; Jacobson, 2000 - North Carolina Breast Milk and Formula Project in der Allgemeinbevölkerung: Rogan et al., 1986; Gladen et al., 1988 - Oswego-Kollektiv mit Belastung durch Fischkonsum: Stewart et al., 2000a) und in Europa (Allgemeinbevölkerung in Deutschland: Walkowiak et al., 2001; Winneke et al., 1998a - Allgemeinbevölkerung in den Niederlanden: Huisman et al., 1995; Koopman-Esseboom et al., 1996) durchgeführt. Die PCB-Belastung wurde im mütterlichen Plasma oder Serum, im Nabelschnurblut (außer in der Michigan-Studie) sowie im Milchfett bestimmt. Als weitere Variable wurden in der Michigan- und Oswego-Studie der Fischkonsum ausgewertet (siehe Tabelle 9).

In der Tabelle 11 sind die wesentlichen gemessenen Korrelationen sowie die Belastungshöhe zusammengefasst; die Daten sind dabei nach dem Alter der Kinder zum Untersuchungszeitpunkt (Geburt, 6 - 24 Monate, 3,5 bzw. 4 Jahre) sowie nach der motorischen, psychomotorischen und mentalen/intellektuellen Entwicklung getrennt (Spalte Parameter). Die in der Tabelle angegebenen Tests wurden wie angegeben den drei Hauptkriterien zugeordnet.

Tabelle 11: Studien zur neurologischen Entwicklung PCB-belasteter Kinder (altersdifferenzierter Vergleich)

Kollektiv	**Parameter**	**Korrelation**	**PCB-Konzentrationen**
Neugeborene			
Michigan-Kollektiv (Jacobson, 2000; Jacobson und Jacobson, 1996)	Motorische Entwicklung (Ballard-Skala, NBAS-Skala).	Fischkonsum der Mutter	PCB-Gehalte: im mütterlichen Serum 6,1 vs. 4.1 µg/l, im Milchfett 0,87 vs. 0,62 mg/kg (Fisch- vs. Nichtfischesser).
Oswego-Kollektiv (Lonky et al., 1996; Stewart et al., 2000a)	Motorische Entwicklung (NBAS-Skala).	Fischkonsum der Mutter	PCB-Gehalt im Nabelschnurblut 0,8 vs. 1,03 µg/l (Fisch- vs. Nichtfischesser).

Tabelle 11: Fortsetzung			
Kollektiv	**Parameter**	**Korrelation**	**PCB-Konzentrationen**
North-Carolina-Kollektiv (Gladen et al., 1988)	Motorische Entwicklung (NBAS-Skala).	PCB im mütterlichen Serum	PCB-Gehalt im mütterlichen Serum 9,1 µg/l; im Nabelschnurblut <4,3 µg/l; im Milchfett 1,8 mg/kg.
Niederlande (Huisman et al., 1995, Patandin et al., 1999a,b; Weisglas-Kuperus, 2000)	Motorische Entwicklung, Kriterium Hypoaktivität (Newborn Optimal Score)	Planare PCB im Milchfett	PCB-Gehalt im mütterlichen Plasma 2,2 µg/l; im Nabelschnurblut 0,45 µg/l; im Milchfett 0,62 mg/kg (jeweils Summe von 26 Kongeneren).
6 - 24 Monate			
Michigan-Kollektiv (Jacobson, 2000; Jacobson und Jacobson 1996)	Gedächtnis (Fagan Test for Infant Intelligency - FG II)	PCB im Nabelschnurblut ("moderate").	PCB-Gehalt im mütterlichen Serum 6,1 vs. 4,1 µg/l; im Milchfett 0,87 vs. 0,62 mg/kg; in Muttermilch 0 bis >4 ng/L (jeweils Fisch- vs. Nichtfischesser).
North-Carolina-Kollektiv (Gladen et al., 1988)	Psychomotorik (Bailey-Test, PDI) Mental (MDI)	PCB im Milchfett, signifikant bei 6, 12 Mo., Tendenz bei 18, 24 Mo. nicht signif.	PCB-Gehalt im mütterlichen Serum 9,1 µg/l; im Nabelschnurblut <4,3 µg/l; im Milchfett 1,8 mg/kg.
Niederlande (Huisman et al., 1995; Patandin et al., 1999a,b)	Psychomotorik (Bailey-Test, PDI) Mental (MDI)	postnatale Exposition nicht signif.	PCB-Gehalt im mütterlichen Plasma 2,2 µg/l; im Nabelschnurblut 0,45 µg/l; im Milchfett 0,62 mg/kg (jeweils Summe von 26 Kongeneren).
Deutschland (Walkowiak et al., 2001,Winneke et al., 1998a)	Psychomotorik (Bailey-Test, PDI) Mental (MDI) Gedächtnis (FGII)	PCB im Milchfett (18 Monate): p = 0,045 PCB im Milchfett (18 Monate): p = 0,06 nicht signif. (p = 0,43)	PCB-Gehalt im Nabelschnurblut 0,39 µg/l; im Milchfett 0,4 mg/kg (je Median; Summe 3 Kongenere)

Tabelle 11: Fortsetzung			
Kollektiv	**Parameter**	**Korrelation**	**PCB-Konzentrationen**
2 - 4 Jahre			
Michigan-Kollektiv (Jacobson, 2000; Jacobson und Jacobson, 1996)	Intelligenz (McCarthy Scale, Sternberg-Test) Psychomotorik (McCarthy Scale) Langzeit-Gedächtnis	PCB im Nabelschnurblut PCB im Milchfett PCB im kindlichen Plasma keine Korrelation	PCB-Gehalt im mütterlichen Serum 6,1 vs. 4.1 µg/l; im Milchfett 0,87 vs. 0,62 mg/kg (jeweils Fisch- vs. Nichtfischesser).
Niederlande (Huisman et al., 1995; Patandin et al., 1999a,b; Weisglas-Kuperus, 2000)	Intelligenz (Kaufmann-Batterie)	PCB im mütterlichen Blut	PCB-Gehalt im mütterlichen Plasma 2,2 µg/l; im Nabelschnurblut 0,45 µg/l; im Milchfett 0,62 mg/kg (jeweils Summe von 26 Kongeneren).
Deutschland (Wiener et al., 2000a,b; Walkowiak et al., 2001)	Intelligenz (Kaufmann-Batterie) Psychomotorik (Bailey PDI) Mental (MDI)	PCB in Milchfett (42 Monate) p= 0,028 PCB in Milchfett (30 Monate) p= 0,05 PCB in Milchfett (30 Monate) p= 0,035	PCB-Gehalt im Nabelschnurblut 0,39 µg/l; im Milchfett 0,4 mg/kg, (je Median; Summe 3 Kongenere)

Die mittlerweile erschienene Abstraktveröffentlichung von Vreugdenhil et al. (2001) beinhaltet ein Follow-up des niederländischen Kinder-Kollektives bis zum Alter von 7 Jahren. Die Autoren berichten auch für diese Altersstufe verzögerte motorische und kognitive Entwicklung in Zusammenhang mit pränataler PCB-Exposition. Für eine Wertung der Befunde ist eine ausführliche Dokumentation abzuwarten. Gray et al. (2000) untersuchten in den USA die Kinder von 806 zufällig ausgewählten schwangeren Frauen und zusätzlich von 96 Frauen mit auffälligen Intelligenzquotienten des Kindes. Die Serumwerte lagen zwischen <1,5 µg PCB/l (niederexponiert) und ≥ 5 µg/l (hochexponiert). Bei den 7jährigen Kindern wurde keine

signifikante Korrelation zwischen PCB-Belastung und Intelligenzquotient gefunden. Die Arbeit liegt ebenfalls bisher nur als Zusammenfassung vor.

Effekte bei Neugeborenen

In allen drei amerikanischen Studien wurde die motorische Entwicklung zum **Geburtszeitpunkt** mit der NBAS gemessen, in der niederländischen Studie mit dem Newborn Optimal Score, der im wesentlichen dieselben Parameter erfasst. Für das deutsche Kollektiv liegen keine publizierten Daten zur motorischen Entwicklung zum Geburtszeitpunkt vor. Verminderte Scores im NBAS korrelierten in beiden Fischesser-Kollektiven mit dem Fischkonsum der Mutter (Jacobson, 2000; Lonky et al., 1996), nicht jedoch mit dem PCB-Gehalt im mütterlichen Serum (Lonky et al., 1996). Eine Subanalyse dieser Daten nach verschiedenen Clustern des NBAS, sowie nach niedrig-, mittel- und hochchlorierten PCB im Nabelschnurblut für alle Assoziationen mit einem $p < 0,20$ ergab einen Trend ($p < 0,10$) für einen Zusammenhang zwischen unreifen autonomen Reflexen sowie Verhaltensparametern und hochchlorierten PCB (Stewart et al., 2000a). Die Autoren fanden keinen Zusammenhang mit anderen, im Nabelschnurblut nachgewiesenen Organochlorbelastungen (HCB, DDE, Blei, Quecksilber, Mirex; Stewart et al., 2000a).

Für die ähnlich selektierte Michigan-Kohorte fanden Jacobson et al. (1984) einen Zusammenhang zwischen verzögerten neuromuskulären Reifezeichen (entsprechend autonomen Reflexen), abgeschwächten Reflexen und Hypotonie und dem Fischkonsum. Bei einer Stratifizierung nach dem PCB-Gehalt im Nabelschnurblut (<3 µg/l, > 3 µg/l) fand sich kein signifikanter Zusammenhang der Parameter mit dem PCB-Gehalt.

In der Michigan-Studie gab es keine Korrelation zwischen dem Fischkonsum und dem PCB-Gehalt in Nabelschnurblut (nach Angaben der Autoren analytische Probleme; zitiert nach ATSDR, 2000), in der Oswego-Studie war der PCB-Gehalt im Nabelschnurblut bei Nichtfischessern höher als bei Fischessern (0,8 vs. 1,03 µg/l in der Oswego-Studie, Lonky et al., 1996). Die Korrelation zwischen kindlicher motorischer Entwick-

lung und Fischkonsum kann daher nur als zusätzlicher Verdachtsmoment gewertet werden.

In der North Carolina-Studie und der niederländischen Studie wurden Kollektive der Gesamtbevölkerung untersucht. In der North Carolina-Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Muskeltonus und Reflexen (entsprechend den Messparametern der o.a. Michigan- und Oswego-Studien) und dem PCB-Gehalt des mütterlichen Serums. Eine Untergruppierung nach den Testparametern zeigte einen Zusammenhang von erhöhtem PCB-Gehalt zu Hyporeflexie, verringertem Muskeltonus und geringerer Aktivität, nicht aber zur Hyperreflexie (Rogan et al., 1986); in anderen Studien werden keine Daten zu diesen Parametern angegeben.

Die niederländische Studie untersuchte den Zusammenhang von Parametern für Muskeltonus und Reflexintensität mit dem Gehalt an PCB, gemessen als planare PCB-TEQ, in Nabelschnurblut oder mütterlichem Serum; sie fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diesen Parametern; ein Trend zeigte sich für Hypotonie und PCB (Huisman et al., 1995).

Der Plasma- bzw. Serum-PCB-Gehalt im niederländischen Kollektiv (im Mittel 2,2 µg/l im Plasma) ist niedriger als in der Michigan- (6,1 µg/l, Serum) und North Carolina-Studie (9,1 µg/l, Serum); die Kinder des Oswego-Kollektivs scheinen ebenfalls höher belastet zu sein sich als in den Niederlanden (PCB-Gehalt im Nabelschnurblut: 0,8 µg/l in Oswego vs. 0,45 µg/l in den NL). Für die in North Carolina untersuchten Kinder wird hervorgehoben, dass die beobachteten Effekte vor allem bei Kindern mit der höchsten angenommenen Exposition auftraten (Rogan et al., 1986; Jacobson und Jacobson, 1996); dieser Trend ist erkennbar bei einer Gruppierung der PCB-Gehalte.

Dagegen haben geringe zeitliche Unterschiede in der Testdurchführung (12 Stunden bis 3 Wochen) keinen Einfluss auf die Ergebnisse (Rogan et al., 1986). Die unterschiedliche Expositionshöhe, sowie die Tatsache, dass in der North Carolina-Studie die statistische Signifikanz insbesondere auf die Testergebnisse der höchstbelasteten

Gruppe zurückzuführen ist, kann die Unterschiede zwischen den Studien erklären. Eine nachweisbare Hypotonie und verminderte Reflexintensität war vor allem bei pränatal hoher Belastung (im Vergleich zur durchschnittlichen Expositionshöhe) nachweisbar.

Gegenüber den Ergebnissen des „Jacobson"-Kollektivs wurden relevante Zweifel geäußert (Schell et al., 2001). Diese beziehen sich im wesentlichen auf die initiale Stratifizierung nach der PCB-Nachweisgrenze sowie auf die schlechte Korrelation zwischen Fischkonsum der Mutter und dem PCB-Serumgehalt. Auf spätere Analysenergebnisse derselben Blutproben mit verbesserter Nachweismethodik und niedrigeren Grenzwerten (Jacobson und Jacobson, 1996) geht die Kritik nicht ein; auch die Ergebnisse europäischer Studien werden nicht diskutiert. Die hier dokumentierten weiteren Studien stützen jedoch die von Jacobson et al. erhobenen Befunde einer verzögerten motorischen Entwicklung nach pränataler PCB-Belastung.

Fazit: Insgesamt zeigen sich konsistente Verzögerungen der motorischen Entwicklung zum Zeitpunkt der Geburt, wenn die vermutete pränatale Expositionshöhe bei der Interpretation der publizierten Ergebnisse mit berücksichtigt wird.

Effekte im Alter von 6 bis 24 Monaten

Nachuntersuchungen im Alter von 6 bis 24 Monaten wurden am Michigan- (Jacobson et al., 1985) und North-Carolina-Kollektiv (Gladen et al., 1988) und in der niederländischen Studie (Koopman-Esseboom et al., 1996) publiziert. Zusätzlich liegen aus einem deutschen Kollektiv (Winneke et al., 1998a, Walkowiak et al., 2001) vergleichbare Daten vor. Untersucht wurde die psychomotorische Entwicklung (Sitzen, Krabbeln, Laufen) und die mentale Entwicklung (Kurzzeitgedächtnis, Vokalisation und Sprachentwicklung, Verhalten), in der Michigan-Kohorte und in Deutschland auch das visuelle Kurzzeitgedächtnis mit dem Fagan-Test for Infant Intelligence (FT II).

Eine verzögerte psychomotorische Entwicklung korrelierte in der North Carolina-Studie signifikant mit dem PCB-Gehalt im Milchfett zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monaten, eine Tendenz war nach 18 und 24 Monaten noch nachweisbar (Gladen et al.,

1988). In der niederländischen Studie fand sich eine Korrelation zwischen vermindertem PDI-Score und der postnatalen Gesamtaufnahme an planaren PCB-Kongeneren (Gesamt-TCDD-Äquivalente). Der PCB-Nabelschnurgehalt korrelierte bei 3 Monaten mit einem verminderten PDI-Index, jedoch nicht mehr mit 7 oder 18 Monaten (Koopman-Esseboom et al., 1996). In der deutschen Studie (Winneke et al., 1998a) fand sich zunächst (nach 7 Monaten) kein signifikanter Zusammenhang zwischen PDI und dem PCB-Gehalt des Milchfetts; der p-Wert von 0,12 zeigte jedoch eine Assoziation beider Parameter. Nach 18 Monaten war der Zusammenhang signifikant (p= 0,045), was sich nach 30 Monaten bestätigte (p= 0,05). Damit ergab sich für den Gesamtzeitraum (7 Monate bis 30 Monate) ein deutlich signifikanter Zusammenhang zwischen PCB-Belastung der Muttermilch und dem PDI-Befund (p=0,015) (Walkowiak et al., 2001).

Die mentale Entwicklung wurde bei den Kindern des Michigan-Kollektivs, in den Niederlanden und in einer deutschen Studie mittels MDI oder des Ft II für visuelle Wiedererkennung beurteilt. In der Michigan-Studie zeigte sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung über alle Expositionsbereiche zwischen Nabelschnurblut und der Fixierungszeit des neuen Bildes (Jacobson et al., 1985); die Autoren werten dies als „some basic aspects of cognitive function apparently was impaired“ (Jacobson und Jacobson, 1996). Bei den Kindern des deutschen Kollektivs fand sich kein Zusammenhang in Korrelation zum Nabelschnurblut (p = 0,43).

Winneke et al. (1998a) fanden jedoch bei 7 Monate alten Kindern einen Zusammenhang zwischen dem PCB-Gehalt im Milchfett und einem verringerten Score im MDI (p = 0,1), die Korrelation wurde nach 18 Monaten eindeutiger (p=0,06), was sich nach 30 Monaten verstärkte (p= 0,035). Damit ergab sich für den Gesamtzeitraum (7 Monate bis 30 Monate) ein deutlich signifikanter Zusammenhang zwischen PCB-Belastung der Muttermilch und dem MDI-Befund (p=0,025) (Walkowiak et al., 2001). In den beiden anderen Kohorten war der Zusammenhang nicht signifikant (Jacobson et al., 1985; Huisman et al., 1995; Koopman-Esseboom et al., 1996).

Fazit: Unter Berücksichtigung der PCB-Konzentrationen zeigt sich eine konsistent gestörte psychomotorische Entwicklung. Die mentale Entwicklung war in einer Studie signifikant, in zwei Studien tendenziell verzögert.

Effekte zwischen 2 und 4 Jahren

Im Alter von 3 bis 4 Jahren lassen sich im Michigan-Kollektiv verbleibende psychomotorische Störungen (verringerte Spontanaktivität) nachweisen (Jacobson und Jacobson, 1996). Diese korrelieren mit dem PCB-Gehalt der Milch sowie dem PCB-Gehalt im kindlichen Serum, der stärkste Zusammenhang bestand mit Kindern, die über mehr als 12 Monate mit >780 ppb PCB in der Muttermilch gestillt wurden (Jacobson et al., 1990). Die entsprechende Testung an den deutschen Kindern zeigte eine Korrelation des PCB-Gehaltes in der Muttermilch mit dem Status der mentalen und psychomotorischen Entwicklung im Alter von 2,5 und 3,5 Jahren (Walkowiak et al., 2001).

Im deutschen und niederländischen Kollektiv sowie in der Michigan-Kohorte wurde die Intelligenzentwicklung mit Standard-Intelligenztests sowie mit Untertests evaluiert. Während im Alter von 2,5 Jahren und 3,5 Jahren bei den deutschen Kindern negative Korrelationen zwischen der mentalen Entwicklung (MDI-Test, Kaufmann-Batterie) und dem PCB-Gehalt der Muttermilch gefunden wurden ($p=0,035$ im MDI-Test; $p=0,028$ in der Kaufmann-Batterie; Walkowiak et al.,2001), fanden die Autoren der holländischen Studie nach 3,5 Jahren eine negative Korrelation mit dem PCB-Gehalt des mütterlichen Blutes, nicht aber der Muttermilch (Patandin et al., 1999a,b), in den Kindern der Michigan-Kohorte nach 4 Jahren mit dem PCB-Gehalt des Nabelschnurblutes (Jacobson und Jacobson, 1996). Ein selektiver Test auf Langzeitgedächtnis-Leistungen in der Michigan-Kohorte ergab keinen Zusammenhang mit PCB-Expositionen (Jacobson und Jacobson, 1996). Von der North Carolina-Kohorte liegen keine Untersuchungsergebnisse in diesem Alter vor.

Fazit: Die Befunde zeigen konsistent eine Beeinträchtigung der Intelligenz in Korrelation zur Belastung der Muttermilch oder des Nabelschnurbluts mit PCB; auch die psychomotorische Leistung ist weiterhin (soweit getestet) beeinträchtigt.

Zusammenfassende Übersichtsauswertungen

Eine neuerliche Übersichtsarbeit von Rice (2001) fasst nochmals die Ergebnisse des niederländischen Kollektivs (Patandin et al. 1999a,b), des Oswego-Kollektivs (Stewart et al., 2000a) und des deutschen Kollektivs (Walkowiak et al., 2001; Winneke et al., 1998a; Wiener et al., 2000 a,b) zusammen. Aus den Befunden der drei Kollektive sieht Rice die konsistente Dokumentation zwischen PCB Exposition und suboptimalem neurologischen Status in der Kleinkindphase. Die Zuordnung zu bestimmten Kongeneren sei nicht möglich. Als auffälliges Ergebnis wird darauf verwiesen, dass im Fagan-Test Gesamt-PCB bessere Korrelationen mit dem neurologischen Befund ergeben habe als die Summe höherchlorierter PCB. Der Versuch, die neurologischen Befunde mit der Höhe an Dioxinäquivalenten zu belegen, hätte keine gute Korrelation erbracht. Der Einfluss der postnatalen Exposition sei weiter abzuklären, weil in dieser Hinsicht die Ergebnisse nicht vollständig konsistent seien. In diesem Zusammenhang verweist Rice auf die Ergebnisse am Affen, die auf einen negativen Einfluss (auch) der postnatalen Exposition belegten (Rice, 1999).

Ribas-Fitó et al. (2001) führten eine systematische Zusammenschau der vorliegenden Studien zur Gehirnentwicklung nach PCB-Exposition durch. Sie fassen zusammen:

- In Neugeborenen wurde in allen vier dokumentierten Studien zu diesem Thema abnormale Reflexe beobachtet.
- Während der ersten Lebensmonate wurde eine Abnahme der motorischen Fähigkeiten bei PCB-Exponierten in 4 von 5 Studien zur psychomotorischen Entwicklung vorgefunden.
- Defizite im Erwerben von kognitiven Fähigkeiten in den ersten Lebensmonaten wurde nur in einer Studie mit nicht hochexponierter Bevölkerung gesehen.
- Im Alter von 4 Jahren fand sich bei 4 von 5 Studien ein Effekt auf kognitive Bereiche.

Diese Studien sprechen nach Bewertung der Autoren für leichte adverse Effekte von pränataler PCB Exposition auf die Kindesentwicklung. Quantitative Unsicherheiten erlauben jedoch keine Ausweisung des genauen Risikos bei derzeitiger Hintergrund-

belastung. Zwischen postnataler Exposition über Muttermilch und adversen Effekten sehen die Autoren keinen eindeutigen Zusammenhang.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Studien spiegeln die in früheren Lebensalter gefundenen Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten wieder. Von verschiedenen Autoren werden analytische Probleme (Michigan-Kohorte, Jacobson und Jacobson, 1996), soziodemographische Faktoren (North Carolina-Kohorte, Jacobson und Jacobson 1996), ein Bias bei den Kindern, die zu Nachuntersuchungen kamen (ATSDR, 2000) oder eine geringe Reliabilität des Tests (Winneke et al. 1998a) als mögliche Störfaktoren angegeben. Auch unterschiedliche Altersstufen (Testung nach 3,5 bzw. 4 bzw. 7 Jahren, siehe Tabelle 11) sowie systematische Probleme bei der Intelligenztestung im Vorschulalter wurden als Confounder angegeben, die die Unterschiede zwischen den berichteten Studien erklären können.

Pathophysiologisch lassen sich die in allen Altersstufen gemessenen Effekte als verzögerte funktionelle Reifung des Gehirns interpretieren. Dies erklärt auch, weshalb die Korrelationen im wesentlichen mit der pränatalen (Nabelschnurblut) und perinatalen (Milchfett) Belastung bestehen.

Unterstützt werden die Befunde qualitativ durch persistierende mentale und motorische Störungen bei den Kindern hoch exponierter Mütter (Yu-Cheng; Chen et al., 1992). Kinder auf den Faröer-Inseln sind über Walfett mit PCB, Methylquecksilber und anderen chlororganischen Substanzen exponiert; beobachtete Entwicklungsstörungen werden auf die Kombinationswirkung zurückgeführt. Rice et al. (2000) geben keine eindeutige Aussagen zum PCB-Anteil an den beobachteten Wirkungen. Grandjean et al. (2001, zitiert nach Abstract) finden bei einer Stratifizierung der Ergebnisse nach dem Methylquecksilber-Gehalt des Serums Hinweise auf Interaktionen dieser beiden neurotoxischen Substanzen.

Tierexperimentelle Studien zur Neurotoxizität

Tierexperimentelle Studien wurden mit Ratten und Affen durchgeführt. Als Parameter werden im wesentlichen einfache und komplexe motorische Tests angewandt.

Rice (1999) und Rice und Hayward (1999) verfütterten in den ersten 20 Lebenswochen eine rekonstituierte Milch mit 7,5 µg/kg · d PCB, (die Körperdosis entspricht 50 µg/kg PCB in menschlicher Muttermilch); andere Konzentrationen wurden nicht verabreicht. Bei einer Testung im Alter von 3 Jahren zeigten die exponierten Tiere verringerte Leistungen bei Raum- und Zeitdiskriminierungstests, die auf Lernen und Informationsverarbeitung in höheren kortikalen Bereichen beruhen (Rice, 1999; Rice und Hayward, 1999). Die exponierten Tiere zeigten eine hohe interindividuelle Variabilität beim Erlernen der Aufgaben (3 von 8 Tieren mit hohen Abweichungen), während diese in den Kontrolltieren nur gering ausgeprägt war (Rice, 1999, Abb. 2). Keine Unterschiede ließen sich feststellen, wenn die Tiere nach dem Erlernen einer Aufgabe unter denselben Bedingungen eine andere Assoziation erlernen mussten (Rice, 1999). Aus den Daten dieser Studie leiten die Autoren ab, dass die verabreichte Dosis von 7,5 µg/kg · d bereits als wirksam angesehen werden muss.

Für Aroclor 1016, ein wenig chloriertes PCB-Gemisch, wurde in Rhesusaffen für Raumdiskriminationstests ein NOAEL von 8 µg/kg · d gefunden, bei 30 µg/kg · d ließen sich erste Störungen ableiten (Schantz et al., 1989). Aufmerksamkeitsstörungen werden in Affen ab 80 µg/kg · d Aroclor 1248 beobachtet (Levin et al., 1988).

In den Nachkommen von Affen, die bis zum Ende der Stillzeit 6 - 85 µg/kg · d PCB Aroclor 1248 erhielten, fanden Bowman et al. (1978) Hyperaktivität im Alter von 6 und 12 Monaten. Eine Nachuntersuchung derselben Tiere im Alter von 44 Monaten gab Hinweise auf Hypoaktivität ab 6 µg/kg · d (Bowman et al., 1981).

Studien an Ratten wurden meist mit höheren PCB-Dosen durchgeführt. Casey et al. (1999) finden in einer Inhalationsstudie an Ratten Verhaltensauffälligkeiten (rearing, ambulation = Neugierdeverhalten), die aufgenommene PCB-Dosis in dieser Studie ist unklar. Bei 2,4 mg/kg · d Clophen A-30 finden Lilienthal und Winneke (1991) verminderte Leistungen in Lern- und Diskriminierungstests. Freeman et al. (2000) finden bei 200 ppm Aroclor 1016, 1242, 1254 und 1260 über 52 Wochen keine Auffälligkeiten im Verhalten und der motorischen Aktivität (autonome Funktionen, Gleichgewicht,

Sensomotorik), obwohl in den höheren Dosisgruppen bereits verminderte Gewichtszunahmen beobachtet wurden. Die Autoren geben NOAEL-Werten von 14,1 mg/kg · d für Aroclor 1016, 7,5 mg/kg · d für Aroclor 1242, 6,9 mg/kg · d für Aroclor 1254 und 6,7 mg/kg · d für Aroclor 1260 an. Die Gabe von PCB an erwachsene Ratten scheint auch bei längerer Dauer und höheren Dosen keine ZNS-Effekte nach sich zu ziehen (Übersicht in ATSDR, 2000). Bei erwachsenen Ratten fanden Freeman et al. (2000) erst in höheren Dosierungen adverse neurotoxische Effekte.

Die Untersuchungen von Berger et al. (2001) mit jungen Ratten zeigen jedoch auch in dieser Spezies bereits bei sehr niedrigen Dosierungen (ca. 40 µg/kg · d Aroclor 1248) und entsprechend geringen PCB-Fettkonzentrationen (1,05 mg/kg PCB im Fett) Hyperaktivitätsverhalten. Die Befunde sind qualitativ ähnlich den Beobachtungen bei Affen (Rice, 1999; Rice und Hayward, 1999; Bowman et al., 1981; Mele et al., 1986) und werden mit veränderten Dopamin-Konzentrationen in Verbindung gebracht (Berger et al., 2001). Entsprechend veränderte Dopamin-Konzentrationen werden wiederholt bei verschiedenen Spezies beobachtet, darunter auch bei Ratten nach Exposition gegenüber Einzelkongeneren:

Die Arbeitsgruppe um Chu (Chu et al., 1996a,b; Chu et al., 1998) exponierten Sprague-Dawley-Ratten gegenüber PCB-Einzelkongeneren, mit 0,05; 0,5; 5 und 50 ppm des jeweiligen Kongeners in der Nahrung. Dabei fand sich regelmäßig eine herabgesetzte Dopamin-Konzentration im Gehirn (Tabelle 12).

Tabelle 12: Reduktion der Dopamin-Konzentration in Ratten (Chu et al., 1996a,b; Chu et al., 1998)

Kongener	**Dopamin-Reduktion**
PCB 28	Dosisabhängig, signifikant ab 0,5 ppm
PCB 105	Dosisabhängig, signifikant ab 50 ppm
PCB 153	Dosisabhängig, signifikant ab 5 ppm

0,5 ppm im Futter entsprechen dabei ca. 36 µg/kg und Tag. Zusätzlich wurden weitere Effekte beobachtet (siehe unten).

Möglicherweise im Mechanismus differenziert zu betrachten sind Verhaltensveränderungen bei Ratten nach prä- und perinataler Exposition gegenüber PCB-belasteter Nahrung (Kongenerenprofil entsprechend rekonstituierter Muttermilch), die in Verbindung mit hormonellen Veränderungen stehen (Kaya et al., 2002). In dieser Studie wurde eine Fettkonzentration von 26,8 mg PCB /kg festgestellt, bei der noch relevante Effekte auftraten. Die entsprechenden Daten könnten für eine genauere Prüfung der Dosis-Wirkungsbeziehung ausgewertet werden (vgl. auch Kapitel 3.3.3).

Fazit: Studien an Affen belegen Störungen der Lernfähigkeit und des Verhaltens (Aufmerksamkeitsstörungen, Aktivitätsstörungen) ab einem LOAEL von 6 oder 7,5 µg/kg · d. In drei unabhängigen Studien schwanken die LOAEL-Konzentrationen nur sehr wenig (6 bzw. 7,5 µg/kg · d Aroclor 1248 bzw. rekonstituierte Milch; 30 µg/kg · d Aroclor 1016). Beobachtungen zu Verhaltensveränderungen bei jungen Ratten (Hyperaktivität) bei Exposition gegenüber ca. 40 µg Aroclor 1248/kg · d (Berger et al., 2001) und zu Dopaminveränderungen bei Exposition gegenüber ähnlichen Dosierungen von Einzelkongeneren (Chu et al. 1996 a,b; 1998) stützen die Ergebnisse auch quantitativ.

Bewertung der Daten zur Neurotoxizität

Die meisten Befunde zur Neurotoxizität beim Menschen werden als Ausdruck einer verlangsamten Hirnreifung interpretiert. Dies führt zu meist vorübergehenden Symptomen, die sich durch ein mit dem Alter wechselndes Erscheinungsbild der führenden Auffälligkeiten (Teilschritte der motorischen, psychischen und intellektuellen Reifung) auszeichnen. Dies erklärt auch, dass in den frühen Lebensmonaten überwiegend Reflexstörungen und Hypotonie beobachtet werden, im zweiten Lebenshalbjahr vermehrt Störungen der psychomotorischen Reifung. Erst im Alter von 3 - 4 Jahren treten mentale Störungen und Verhaltensauffälligkeiten auf, während die Veränderungen der motorischen und psychomotorischen Entwicklung geringer ausgeprägt sind bzw. nicht mehr nachweisbar sind.

In Untersuchungen an Kollektiven mit hohem Fischkonsum, sowie an Kollektiven in den Niederlanden und Deutschland wurden altersabhängig Störungen der motorischen und psychomotorischen Entwicklung beobachtet (für eine Zusammenfassung siehe oben und Tabelle 11). Bei statistisch signifikanten Zusammenhängen fand sich eine Korrelation mit dem Nabelschnurblut und/oder dem Muttermilchgehalt an PCB.

Verzögerungen der motorischen Entwicklung fanden sich vor allem in der höchstexponierten Gruppe des Kollektivs aus North Carolina, welches sich aus der Gesamtbevölkerung rekrutiert. In den Studien ohne signifikanten Zusammenhang, in denen die motorische Entwicklung mit derselben Methodik bei Kindern aus anderen Kollektiven untersucht wurden, fand sich ein Trend in entsprechender Richtung.

Analoge Zusammenhänge zwischen verzögerter psychomotorischer und mentaler Entwicklung und PCB-Exposition bestehen zwischen 6 und 24 Monaten in mehreren Studien. Wiederum war der Zusammenhang nicht in allen Studien statistisch signifikant; bei fehlender Signifikanz fand sich eine gleichsinnige Assoziation der Parameter. Unterschiede zwischen den Studien lassen sich durch unterschiedliche Expositionshöhe, teilweise auch durch methodische Probleme erklären.

Die Intelligenzentwicklung ist bis zum Alter von 4 oder 7 Jahren in den Studien nicht einheitlich gestört. Wenn ein Zusammenhang zwischen PCB-Exposition und Intelligenzentwicklung gefunden wurde, bestand eine Korrelation mit der prä- und/oder perinatalen Exposition, was die Bedeutung sehr früher Entwicklungsprozesse unterstreicht. Untersuchungen über den Zusammenhang der PCB-Aufnahme außerhalb der Stillzeit und der kindlichen Entwicklung liegen derzeit nicht vor.

Verzögerte motorische und psychomotorische Reifung wird im Tierversuch an exponierten Affen beobachtet (Rice, 1999). In dieser Studie an insgesamt 8 Tieren, mit einem Kongenerengemisch, welches sich an demjenigen in kanadischen Muttermilchproben orientiert, wird ein Effekt bereits bei 7,5 µg/kg · d PCB beobachtet. Störungen höherer kortikaler Funktionen wird übereinstimmend mit mehreren unabhängigen Tests belegt.

An der Affenstudie im wesentlichen bemängelt[3],

- dass keine Bestätigung bei Ratten in vergleichbarer Expositionskonzentration vorläge,
- dass die Tierzahl sehr gering gewesen sei,
- dass nur eine Dosis getestet und damit keine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung aufgestellt werden könne.

Hierzu ist anzumerken:

Vordergründig erweist sich die Ratte in vielen älteren Studien als deutlich weniger empfindlich als der Affe. Durch Vergleich der PCB-Fettkonzentrationen lässt sich jedoch zeigen, dass speziesspezifisch erheblich abweichende Körperdosen (mg PCB/kg

[3] Die folgende Diskussion wurde aufgrund der Fragen bei der Anhörung am 9.10.01 ausführlicher dargestellt.

Körpergewicht und Tag) zu etwa gleichen Fettkonzentrationen von PCB führen (mg/kg). Auf Basis der PCB- Fettkonzentrationen ist jedoch eine gute Übereinstimmung der Neurotoxizität in Ratte, Affe und Mensch gegeben (vgl. Kapitel 3.3.3). Zudem zeigen neuerliche Studien zu empfindlichen Parametern (Effekte auf Dopaminveränderungen im Gehirn) auch bei Ratten bei Einzelkongeneren äußerst niedrige Effektdosen.

Die Bedenken zur Bewertung von Studienbefunden mit kleiner Tierzahl sind im Grundsatz berechtigt. Dieser Nachteil wird regelmäßig bei Primatenstudien auftreten, wird aber angesichts der erwarteten Humanrelevanz der Befunde in dieser Spezies einerseits und den ethischen Bedenken gegenüber Affenstudien andererseits üblicherweise in Kauf genommen. Da im konkreten Falle die Effekte qualitativ und quantitativ durch Befunde in anderen Spezies gestützt werden, erhalten die Befunde am Affen trotz der kleinen Tierzahl herausragende Bedeutung.

Der Wunsch nach besseren Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung ist grundsätzlich zu unterstützen. Mit deren Kenntnis könnte die Abschätzung einer Wirkungsschwelle mit höherer Sicherheit vorgenommen werden. Im vorliegenden Fall kann dieser Mangel nur teilweise durch die ergänzend vorliegenden Humandaten kompensiert werden. Wenn in den Affenstudien nur ein LOAEL berichtet wird, ist dies entsprechend in der Diskussion der vorliegenden Unsicherheiten des abgeleiteten TRD-Werts auszuweisen. Diese Analyse entwertet jedoch nicht die verwendete Studie und den LOAEL in seiner Höhe, so dass die Effektdosis (hier: 7,5 µg/kg · d) dennoch quantitativ bei Abschätzung der Humanwirkungsschwelle zu berücksichtigen ist.

In Zusammenschau mit den Affenstudien und den Humanbefunden ergibt sich bei Berücksichtigung der jeweiligen Fettkonzentration in den unterschiedlichen Spezies ein übereinstimmendes Bild auf Neurotoxizität in 3 Spezies bei vergleichbarer Körperbelastung mit PCB.

3.2.2 Immuntoxizität

Humanbefunde und tierexperimentelle Daten (tabellarische Zusammenfassung)

Untersuchungen zur Immuntoxizität nach oraler PCB-Belastung wurden im wesentlichen an 5 Humankollektiven aus der Allgemeinbevölkerung und einigen beruflichen Kollektiven vorgenommen. Dies sind im wesentlichen

1. Wisconsin-Kollektiv, Kinder von Fischkonsumenten;
2. Inuit, Kinder von Fischkonsumenten;
3. Niederlande, Allgemeinbevölkerung, Mutter-Kind-Paare;
4. Schwedische und lettische Fischkonsumenten, Erwachsene;
5. Yusho-/Yu-Cheng Exponierte.

Bei den genannten Humankollektiven lag z.T. Mischexposition von PCB mit anderen Chlororganika (Pestizide - vor allem Inuit, Dioxine und Furane - v.a. Yusho/Yu Cheng) und/oder Schwermetallen vor, was die Zuordnung der Effekte zu den hier zu bewertenden PCB erschwert. Zum Vergleich werden auch Daten aus beruflicher Belastung dokumentiert. Die jeweiligen Untersuchungen sind im folgenden (Tabelle 13) knapp charakterisiert.

Relevante Tierexperimente aus den letzten Jahren wurden mit Rhesus- und Cynomolgusaffen durchgeführt (siehe Tabelle 14). Während Tryphonas et al. (1986; 1989; 1991) Aroclor 1254 verwendete, benutzten Arnold et al. (1999) die Kongenerenzusammensetzung entsprechend der Muttermilch. Die Nachkommen der Aroclor-exponierten Affen untersuchte Arnold et al. (1995).

Tabelle 13: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Humandaten zur Immuntoxizität

Kollektiv	**Studien-konzeption**	**Parameter**	**Ergebnisse**	**Bemerkungen**
Sheboygan-, Wisconsin-Kollektiv, Fischkonsumenten; oral; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch. [Smith, 1984; unveröffentl., zit. nach ATSDR, 2000 u. WHO, 1993a]	73 Mutter-Kind-Paare: Gruppe 1: gestillt, Mütter Fischesser; Gruppe 2: gestillt, Mütter seltene Fischesser; Gruppe 3: Flaschenkinder, Mütter Fischesser.	Infektionshäufigkeit bei Kindern. Beobachtung während der ersten 4 Monate nach Geburt	Infekthäufigkeit: keine signifikanten Unterschiede für zwischen den 3 Gruppen oder Korrelation mit PCB-Gehalten im maternalen Serum; Bei gestillten Kindern (Gruppe 1 und 2) trotz höherer PCB-Belastung etwas geringere Infekthäufigkeit im Vergleich zu Flaschenkindern (Gruppe 3).	mittlere PCB-Konzentration (Basis nicht näher definiert): maternales Serum ca. 5,5 µg/l, Milchfett ca. 1,1 mg/kg, in allen drei Gruppen nicht unterschiedlich, damit unabhängig vom Fischkonsum; Belastung während Schwangerschaft und im Nabelschnurblut nicht geprüft, keine Untersuchungen auf andere Schadstoffe.
Inuit, Fischkonsumenten; oral; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Dewailly et al., 1993; 2000]	98 gestillte und 73 flaschenernährte Säuglinge	Infektionshäufigkeit; Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) im Serum, bis zum Alter v. 12 Monaten Leukozyten, Gesamtlymphozyten und Subpopulationen (CD3, CD4, Cd8)	Mittelohrentzündungen unabhängig von Brust- oder Flaschenfütterung (innerhalb des ersten Lebensjahres); bei gestillten Kindern positive Korrelation mit der Organochlorbelastung in der Muttermilch (mehr mit HCB und DDE, marginal signifikant für PCB); Serum IgA-Werte (nicht andere Ig-Globuline) bei gestillten Kindern signif. niedriger als bei Flaschenkindern (7 Monate); transient niedrigere Leukozyten und CD4-Lymphozyten bei gestillten Kindern (3 Monate); keine Korrelationen zu PCB-Gehalten der Muttermilch.	Mittlerer PCB-Gehalt als Summe von 10 Kongeneren in der frühen Muttermilch 0,6 mg/kg (Summe der Kongenere 138, 153, 180). keine Messung von mütterlichen Serumwerten, Nabelschnurblut. hohe Belastung mit anderen Chlororganika (DDT/DDE, HCB u.a.).

Tabelle 13: Fortsetzung

Kollektiv	Studien-konzeption	Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen
Allgemeinbevölkerung, NL; orale und pränatale Aufnahme; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Weisglas-Kuperus et al., 1995; 2000; Patandin et al., 1999a; Lanting et al., 1998]	prospektive Studie: 175 Mutter-Kindpaare eines Gesamtkollektives von 207 Paaren, Detailuntersuchungen an Teilkollektiven.	Untersuchungen der Kinder im Alter von 3, 18 u. 42 Monaten auf Infekthäufigkeit (175 Fragebogen, immunolog. Markeranalyse bei n = 85) Immunologische Parameter: Monozyten, Granulozyten Gesamtlymphozyten, Subpopulationen (n = 85) IgM-, IgG-Antikörper gegen Masern, Mumps, Röteln nach Impfung.	vermehrte Mittelohrinfektionen und Windpocken, vermindertes Auftreten von Allergien (42 Monate), Korrelation zu PCB-Belastung im kindl. Serum (marginal auch zu maternalem Serum), keine Korrelation zu prä- oder postnataler PCB-Belastung. Verringerte Monozyten und Granulozyten (3 Monate, korreliert mit prä- und postnataler Belastung), erhöhte T-Zellen, T-Zellsubpopulationen $CD8^+$, $TcR\alpha^+$, $TcR\gamma\delta^+$ (18 und 42 Monate, prä- und postnataler Belastung), noch innerhalb normaler biolog. Variabilität. Niedrigere Antikörpertiter gegen Mumps, Masern und Röteln (42 Monate, Korrelation mit aktueller PCB-Belastung im kindl. Serum, marginal auch im maternalem Serum).	mittl. Belastung (jeweils als Summe der Kongenere 118, 138, 153,180): Nabelschnurblut: 0,35 µg/l PCB; maternales Serum: 1,81 µg/l; Serum bei Kindern (42 Monate): 0,26 µg/l. Mittl. Belastung der Muttermilch mit - planaren PCB (TEQ): 17,1 ng/kg Fett - mono-ortho-PCB: 14,0 ng/kg Fett Korrektur auf verschiedene Confounding-Faktoren; keine Zusammenhänge mit Schwermetallbelastung.

Tabelle 13: Fortsetzung

Kollektiv	Studien-konzeption	Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen
Fischkonsumenten, Ostsee; oral; Kongenerenmuster Nahrung [Svensson et al., 1994; Hagmar et al., 1995]	23 schwedische Männer mit hohem Fischkonsum, Kontrolle 20 Personen ohne Fischkonsum.	Leukozyten, Gesamtlymphozyten, Subpopulationen (CD4-, CD8-, NK-Zellen);	Trend zu verringerten NK-Zellzahlen (Fischkonsumenten), bei Voruntersuchung schwache negative Korrelation zwischen NK-Zellzahl und dem Blutgehalt an den Kongeneren 126 und 118 sowie DDT.	Keine aktuelle Expositionsbestimmung; PCB-Konzentration im Blut 3 Jahre vor der Hauptuntersuchung (n = 11); relevante DDT-Begleitexposition.
		Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE);	Keine Effekte.	
		T-Zell-Stimulierung durch Con A.	Keine Effekte.	
	68 lettische Fischer mit unterschiedl. Fischkonsum (gruppiert).	B-und T-Zellen, T-Zell-Subpopulationen.	erhöhte B-Zellwerte, $CD4^+/CD8^+$-Verhältnis; verminderte $CD8^+$-T-Zellzahlen (Korrelation mit Fischkonsum).	Keine PCB-Expositionsbestimmung (Nahrung oder Körperbelastung).

Tabelle 13: Fortsetzung

Kollektiv	Studien-konzeption	Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen
Yusho, Yu-Cheng orale Aufnahme, Kongenerenmuster technisches Gemisch plus Verunreinigungen [Zusammenfassung Aoki, 2001, ATSDR, 2000, Giesy und Kannan, 1998]	Yusho: ca. 1900 Personen, Speiseöl, kontaminiert mit PCB, polychlorierten Dibenzofuranen und Chinonen (PCDF, PCQ).	Infektionshäufigkeit;	Haut-, Atemwegs-, Mittelohrinfekte erhöht.	Serumwerte: bis 700 µg/l PCB (Yu-Cheng, Akutmessungen); 6 µg/l PCB (Yusho-Patienten, 5 Jahre).
		Immunglobuline;	IgM und IgA, nicht jedoch IgG herabgesetzt.	
		Leukozyten, Lymphozyten, Subpopulationen;	Monozyten, PMN-Leukozyten, T-Lymphozyten, T-Helfer/Induktor-Zellverhältnis vermindert (Yu Cheng-Patienten).	Massive Mischexposition mit PCDF und PCQ; diesen wird ein relevanter, teilweise sogar mehrheitlicher Beitrag bei der Auslösung der Effekte zugesprochen.
		kutane delayed type-hypersensitivity (DTH);	Für verschiedene Antigene vermindert.	
	Yu-Cheng: über 2000 Personen, Exposition wie Yusho-Population.	T-Zell-Mitogen-Response.	Erhöhte proliferative Reaktion auf Mitogene.	
Beruflich exponierte Personen, inhalativ, techn. Gemisch [Lawton et al., 1985; Emmett et al. 1988a,b; Rohr et al., 1990; Zusammenfassung in ATSDR, 2000]	Verschiedene Kollektive.	Leukozyten, Lymphozyten, Monozyten, Subpopulationen.	Transient erhöhte Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Gesamt-Leukozyten (Konzentration 0,69 mg/m^3);	PCB als Transformatorflüssigkeiten (unterschiedl. Aroclorgemische): 0,16 - 0,7 mg/m^3 (Lawton et al., 1985); 0,01 - 12 $\mu g/m^3$ (Emmett et al. 1988a,b);
		Kutane DTH.	Gegenüber verschiedenen Antigenen nicht signifikant verändert;	
		PHA-Stimulation von T-Lymphozyten.	verminderte Proliferation (Korrelation zu PCB 28 und 31).	Blutkonzentration: 2400 ng/l (Exponierte); 50 ng/l (Kontrollen) [Rohr et al., 1990]

Tabelle 13: Fortsetzung				
Kollektiv	**Studien-konzeption**	**Parameter**	**Ergebnisse**	**Bemerkungen**
Ehemals beruflich exponierte Personen, inhalativ, techn. Gemisch [Daniel et al., 2001]	146 ehemals beruflich exponierte (> 6 Monate) Personen	Lymphozytensubpopulationen, in vitro Reaktionen auf Mitogene, Anti-Ig-Autoantikörper u.a.	Nur schwache und wenig aussagekräftige Korrelationen von Einzelparametern mit PCB-Exposition	Blutkonzentration (Plasmawerte, geom.Mittel): 710 bzw. 1025 bzw. 599 ng/l (PCB 138 bzw. 153 bzw. 180), Alter: 46,8 (± 12,5) Jahre

Tabelle 14: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Tierversuchsdaten zur Immuntoxizität

Studien-konzeption	**Parameter**	**Effekte**	**Bemer-kungen**
Rhesusaffe 16 w je Dosis u. Kontrolle Exposition 55 Monate über Kapseln, Aroclor 1254, Dosis: 5, 20, 40 und 80 µg/kg · d; Kongenerenmuster technisches Gemisch [Tryphonas et al., 1989; 1991; Arnold et al., 1993a;b]	IgM-, IgG-Antikörpertiter nach Immunisierung mit Schafserythrozyten (SRBC) (zwei Immunisierungen nach 23 und 55 Monaten); Lymphozyten und Subpopulationen; Lymphozyten-, T- und B-Zell-Proliferation, periphere Monozyten nach Stimulation (nur bei 40 und 80 µg/kg · d); Zytokine Interleukin 1, TNF, Thymosin, Interferon; Serumkomplement-aktivität; NK-Zell-Aktivität.	SRBC-IgM und -IgG-Spiegel erniedrigt (23 Mo.: signifikant, nicht eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung, 55 Monate: IgG nicht in allen Dosen signifikant, negativer Trend); $CD4^+/CD8^+$-Verhältnis verringert (23 Mo.: signifikant, 55 Mo.: nicht signifikant), verringerte $CD2^+$-Werte (55 Mo.); Inhibition der PHA- und ConA-, nicht der PWM-stimulierten Proliferation, verminderte Monozyten-Phagozytose; erhöhter Spiegel von Thymosin α1; erhöhte totale Serumkomplement-aktivität; erhöhte NK-Zell-Aktivität.	Steady state der PCB-Belastung in Blut und Fett nach 23 Monaten.

Tabelle 14: Fortsetzung			
Studien-konzeption	**Parameter**	**Effekte**	**Bemer-kungen**
Nachkommen der o.g. Mut-tertiere (n = 9; 3-4 und 2-3 bei 0, 5 und 40 µg/kg · d; bei 20 und 80 µg/kg · d keine Nachkommen; pränatale Exposition [Arnold et al., 1995]	IgM-, IgG-Antikörper-titer nach Immunisierung mit Schafserythrozyten (SRBC); Lymphozyten und Subpopulationen; Lymphozyten-, T- und B-Zell-Proliferation; NK-Zell-Aktivität.	Verringerte IgM-Spiegel, zu verschiedenen Zeiten nicht durchgängig signifikant; keine signifikante Veränderung; Inhibition der ConA-, nicht der PHA- und PWM-stimulierten Proliferation; keine signifikante Veränderung.	Effekte nicht durchgängig signifikant, bei kleinen Tierzahlen (2 - 4) geringe Sensitivität der statisti-schen Aus-wertung.
Rhesus- und Cynomolgus-affen, 3-10 je Gruppe, ab Ge-burt 20 Wochen Exposition gegenüber 7,5 µg/kg · d PCB, entsprechend einem Mutter-milchgehalt (nicht: Milchfett!) von ca. 0,05 mg/kg. Orale Aufnah-me, Kongene-renmuster simulierte Muttermilch. [Arnold et al., 1999]	IgM-, IgG-Antikörper-titer nach Immunisierung mit Schafserythrozyten (SRBC); Lymphozyten und Subpopulationen; Lymphozyten-, T- und B-Zell-Proliferation; NK-Zell-Aktivität.	Reduktion von IgM und IgG-Titern gegen SRBC, jedoch nicht statistisch signifikant; nicht statistisch signifikant; nicht statistisch signifikant; nicht statistisch signifikant.	Exponierte Tiere 1,7 - 3,6 mg/kg PCB im Fett, Kontrollen 0,05 - 0,2 mg/kg PCB im Fett. Kleine Tier-zahlen/Grup-pe, große in-terindividu-elle Schwan-kungen.

Tabelle 14: Fortsetzung			
Studien-konzeption	**Parameter**	**Effekte**	**Bemer-kungen**
Cynomolgus-affen, trächtig, exponiert ab ca. Tag 60 der Trächtigkeit gegenüber durchschnittl. 100 µg/kg · d (n = 2), 400 µg/kg ·d (n = 1) Aroclor 1254 für 205 Tage, 1 Kontrolltier [Truelove et al., 1982]	Bestimmung der Antikörpertiter nach Immunisierung mit Schafserythrozyten (SRBC) oder Tetanustoxin, Beginn nach 148 Tagen Exposition bei Muttertieren und Nachkommen (Exposition über Muttermilch).	Verringerte Antikörper-Titer nach Immunisierung gegen SRBC (jedoch nicht Tetanustoxin) bei Muttertieren (Dosis-Wirkungsbeziehung) und dem (einzigen überlebenden) Nachkommen des gegenüber 400 µg/kg · d exponierten Muttertieres.	Kleine Tierzahlen/Gruppe, große individuelle Schwankungen, keine statistische Auswertung.

Diskussion

Allgemeines zur Bewertung immunologischer Effekte

Das Immunsystem dient der Abwehr von Erregern - Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten - und ist komplex. Eine grobe Einteilung immunologischer Mechanismen (Roitt et al., 1987) kann erfolgen in:

- Antikörper-vermittelte Wirkungen (humorales Immunsystem): Produktion durch reife B-Lymphozyten nach Prägung der Lymphozyten durch Zusammenwirken mit Antigen-präsentierenden Zellen und Zytokinen. Antikörper-vermittelte Mechanismen dienen in erster Linie der bakteriellen Immunabwehr.
- Unspezifische zytotoxischen Wirkungen (Teil des zellulären Immunsystems): vermittelt durch NK (natural killer-Zellen) und Komplementsystem. Unspezifische zytotoxische Mechanismen dienen der Abwehr von Pilzen und Parasiten, sowie der Phagozytose und Abtötung von durch Antikörper markierten Bakterien und Zellen.

- Spezifische zytotoxische Wirkungen (Teil des zellulären Immunsystems): vermittelt durch zytotoxische T-Zellen, die spezifisch sind für Epitope, welche auf Zellen erkannt werden. Diese Zellen werden durch Zytolyse abgetötet. Spezifische zytotoxische Wirkungen vermitteln die Immunabwehr bei vielen viralen Infekten, sowie der Transplantatabstoßung.

Allgemeine Störungen des Immunsystems (= verminderte Immunabwehr) äußern sich in Infektionen und einer erhöhten Inzidenz von bestimmten Karzinom-Typen, besonders Lymphomen; dies ist von immunsupprimierten oder HIV-infizierten Patienten bekannt (Luster und Rosenthal, 1993).

Für die Bewertung der Immunfunktionen werden zunehmend mehr Parameter gemessen, die der Komplexität sowie der Funktionsweise des Immunsystems Rechnung tragen sollen. Hierzu gehören als Routineparameter:

- Immunglobuline IgA, IgE, IgG und IgM: Globalparameter mit großer Streubreite, keine Berücksichtigung von Antigen-spezifischen Antikörpern.
- Gesamt-Leukozytenzahl, Differentialblutbild (stabkernige und segmentkernige Leukozyten, Basophile, Eosinophile, Neutrophile, Monozyten): Globalparameter mit großer Streubreite, nur teilweise Erfassung der Neubildung bzw. Rekrutierung von Leukozyten im Differentialblutbild.
- T-Lymphozyten-Oberflächenmarker: Bestimmung von funktionsspezifischen Oberflächenantigenen von T-Lymphozyten, aber keine Antigen-spezifische Bestimmung.
- Tuberkulin-Test und Allergietestung: Bestimmung der in vivo-Funktion von Antigen-spezifischen B-Lymphozyten (Überempfindlichkeit, Allergie) und T-Lymphozyten (Tuberkulin, verzögerte Allergie).

Weitere Funktionstests, die nicht routinemäßig bestimmt werden:

- Lymphozytenkultur: Proliferation von Lymphozyten nach Stimulation mit Phythämagglutinin (PHA), Concanavalin A (ConA) oder Pokeweed Mitogen (PWM).

- Mixed lymphocyte reaction (MLR): Stimulierung des Lymphozytenwachstums durch aktive T-Effektor-Zellen (NK-Zellen).
- direkte Bestimmung der NK (natural killer)-Zell-Aktivität
- SRBC-Test: Bildung Antigen-spezifischer Antikörper (IgM, IgG) und T-Lymphozyten (Rosettenbildung = plaque forming assay), weitgehend analog zur Reaktion auf Impfungen beim Menschen.
- Komplementaktivität: Unspezifische Zytotoxizität, z.B. gegen Pilze, Parasiten oder Transplantate.
- Bestimmung von Zytokinen (Tumor-Nekrose-Faktor α, Interleukine, Interferone etc.)
- histologische Untersuchung von Lymphknoten und Thymus.

Störungen des Immunsystems können sich vielfältig äußern. In epidemiologischen Untersuchungen finden sich erhöhte Infektionsinzidenzen und erniedrigte Antikörpertiter (Störung der Immunantwort beim Impfen). Diese Parameter können durch Befragung und Erfassen der (altersabhängig unterschiedlichen) vorwiegenden Infektionen, oder durch Bestimmung der Antikörpertiter nach Impfung (und Erfassen der Impfversager) erfasst werden.

Infektionsinzidenzen lassen sich unter tierexperimentellen Bedingungen (Infektionskontrolle in Tierställen) nicht als Parameter auswerten. Tierexperimentell kann der SRBC-Test als Surrogat für die Funktion des zellulären Immunsystems (TH1-Zell-Funktionen) dienen. Die Bildung spezifischer Antikörper gegen Schafserythrozyten als Antigen simuliert die physiologischen Prozesse der Antikörperprägung und -bildung. Die Bildung von SRBC-spezifischen Antikörpern gegen Schafserythrozyten kann somit bei einer späteren Reexposition nachgewiesen werden. Im Jahre 2000 wurde dieser Test, oder der ebenfalls auf einer SRBC-Impfung und der späteren TH_1-vermittelten Rosettenbildung beruhende Plaque-forming Assay von der EPA für die Testung der primären humoralen Immunantwort empfohlen (Johnson et al., 2000).

Humandaten zur Immuntoxizität

Die Funktion des Immunsystems wurde in Säuglingen/Kleinkindern und in Erwachsenen gemessen (siehe Tabelle 13). Die wesentlichen bestimmten Parameter und gefundenen Korrelationen sind in der Tabelle 15 zusammengestellt.

Eine **erhöhte Infektneigung** korrelierte in einer Studie an Eskimo-Kindern (Dewailly et al., 2000) mit der Organochlor-Belastung, sowie in der niederländischen Studie (Weisglas-Kuperus et al., 2000) mit dem PCB-Gehalt im Nabelschnurblut und im kindlichen Serum nach 42 Monaten. Auch im Wisconsin-Kollektiv (Smith, 1984) werden „vermehrte Infektionen" mit der PCB-Belastung im mütterlichen Blut korreliert. Ein Vergleich wird erschwert durch die unterschiedlich lange Beobachtungszeit (4 - 42 Monate), sowie die unterschiedlichen erfassten Parameter (vgl. Tabellen 13 und 15). Die vermutlichen pränatalen Expositionen (extrapoliert aus dem Gehalt im mütterlichen Serum bei der Geburt) und die in den ersten Monaten über die Milch aufgenommenen PCB-Mengen (Milchfett-Gehalt) schwanken unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Angaben zwischen 1,1 mg/kg 1984 im Wisconsin-Kollektiv und 0,62 mg/kg 2000 in den Niederlanden; in der Tabelle sind die errechneten Gesamt-PCB-Mengen unter Berücksichtigung der üblichen Faktoren bei Kongeneren-spezifischen Angaben angegeben. Insbesondere unter den Eskimokindern besteht eine hohe Zusatzbelastung mit DDT/DDE, HCB und anderen immuntoxischen chlororganischen Substanzen; die Autoren dieser Studie weisen darauf hin, dass eine Trennung von möglichen PCB-Effekten von Confoundern in dieser Studie nicht möglich ist (Dewailly et al., 2000).

Die Infektneigung als Parameter erfordert eine längere Beobachtung größerer Kollektive, sowie eine genaue Berücksichtigung möglicher Confounder. Andererseits sind Infektionen leicht und gut nachweisbar und gehen als Ereignisse ohne wesentliche quantitative Bewertung ein (Zählung der Inzidenzen). Für den Vergleich von Untersuchungen ist es wichtig, gleich lange Beobachtungszeiträume im gleichen Lebensabschnitt zu vergleichen. Dieses Kriterium ist in den bisher vorliegenden Humanstudien nicht erfüllt. Dennoch zeigen *alle drei Studien qualitativ eine Erhöhung*

der Infektneigung; in zwei Studien (Eskimo, Niederlande) ist auch die im frühen Alter häufigere Mittelohrentzündung (Isselbacher et al., 1997) betroffen. Trotz aller Kritik, die insbesondere an der Wisconsin-Studie geübt wurde (Kimbrough, 1995), stützen auch die Ergebnisse dieser Studie die *Annahme eine durch PCB geförderten Infektionsneigung in den ersten Lebensjahren*.

Derzeit gibt es keine gut messbaren Surrogatparameter für eine erhöhte Infektneigung. Weisglas-Kuperus et al. (2000) maßen bei Kindern im Alter von 42 Monaten die Antikörpertiter gegen Masern, Mumps und Röteln, wogegen die Kinder im Alter von 14 Monaten routinemäßig geimpft worden waren. In der Arbeit von 2000 (Weisglas-Kuperus et al., 2000) beschreiben die Autoren signifikant verminderte Antikörper-Spiegel gegen Mumps ($p = 0,04$, Pearson-Koeffizient -0,17) und Röteln ($p = 0,03$, Pearson-Koeffizient -0,19) in Korrelation mit dem PCB-Gehalt im mütterlichen Serum. In der 1999 vorgelegten Dissertation einer Koautorin finden sich dagegen signifikante Änderungen der AK-Titer gegen Röteln (Korrelation zum PCB-Gehalt im mütterlichen Serum) und zu Masern (Korrelation zum PCB-Gehalt im Nabelschnurblut), während der Mumps-Titer nicht signifikant verschieden ist. Weitere Untersuchungen zur Beeinflussung der Immunantwort durch PCB sind in Humanstudien bisher nicht erhoben worden; aufgrund der Unstimmigkeiten zwischen den Publikationen wird auf die Berücksichtigung der Immunisierungsdaten verzichtet.

Die Gesamtkonzentrationen von IgA, IgG und IgM wurden lediglich bei den Eskimo-Kindern gemessen (Dewailly et al., 2000). Die Autoren finden signifikant erniedrigte IgA-Werte (0,7 vs. 0,8 g/l) bei gestillten Kindern, während für IgG (11,5 vs. 12.0 g/l) und IgM (1,8 vs. 1,9 g/l) keine Unterschiede gefunden wurden; alle Werte waren innerhalb des Normalbereiches. In den anderen Studien an Kindern (Smith, 1984, Weisglas-Kuperus et al., 2000) werden keine Ig-Konzentrationen angegeben.

Abraham (Universitätsklinikum Charité, Berlin) berichtete auf einer Sitzung der „Unterarbeitsgruppe PCB“ der Innenraumluftkommission am 24.10.2001 Ergebnisse eigener Untersuchungen an 80 mindestens 4 Monate gestillten und 21 nicht gestillten

Säuglingen im Alter von 11 Monaten vor. Untersucht wurden 20 anamnetische und 73 biologische Parameter. Im Blut wurden Blutbild, Reticulozyten, Lymphozyten mit Oberflächenmarkern und Proliferation, Immunglobuline, CrP, spezifische Impfantikörper, Schilddrüsenhormone, Granulozyten u.a. untersucht, während im Urin Steroidormone, Cotinin und Jod bestimmt wurden. Es konnten keine Unterschiede zwischen gestillten und nicht gestillten Kindern festgestellt werden, die auf die Schadstoffbelastung zurückgeführt werden könnten. Dagegen konnte gezeigt werden, dass Stresswirkungen bei der Blutentnahme eine signifikante Auswirkung auf die Anzahl der Leukozyten hatte, die Höhe der Impf-Antikörpertiter (AK) wiederum entscheidend vom Zeitpunkt der letzten Impfung abhängt (T 1/2 für Tetanus AK ca. 3 Wochen). Eine mögliche Korrelation mit pränataler Belastung wurde in der Studie nicht überprüft, so dass eine diesbezügliche Bewertung nicht möglich ist (die Befunde sind wegen der noch ausstehenden Veröffentlichung nicht in Tabelle 15 integriert).

Tabelle 15: Zusammenstellung der Ergebnisse zur Immuntoxizität von PCB aus Humanstudien

Kollektiv	Parameter	Korrelation mit	Beobachtungszeit	PCB-Konzentrationen	Confounder
Wisconsin-Kollektiv (Smith, 1984)	Infektionen	PCB-Gehalt im mütterlichen Serum	0–4 Mo.	5,5 µg/l mütterliches Serum; 1,1 mg/kg Milchfett	nicht geprüft
	IgA, IgG, IgM	nicht gemessen			
Inuit-Kollektiv (Dewailly et al., 1993, 2000)	Mittelohrentzündungen	Organochlor-Belastungen	0–12 Mo.	0,6 mg/kg Milchfett (PCB 138, 153, 180)	DDT/DDE, HCB, andere
	IgA	Stillen (erniedrigt)	0-12 Mo.		
	IgG	kein Effekt	0-12 Mo.		
	IgM	kein Effekt	0-12 Mo.		
Niederlande (Weisglas-Kuperus et al., 2000)	Mittelohrentzündungen (> 6 mal), Windpocken	Nabelschnurblut, PCB-Gehalt im kindlichen Serum bei 42 Mo.	0–42 Mo.	0,45 µg/l Nabelschnurblut (118, 138, 153, 180); 0,62 mg/kg Milchfett (26 Kongenere); 2,07 µg/l mütterliches Plasma (118, 138, 153, 180); 0,39 µg/l kindliches Plasma (118, 138, 153, 180)	geprüft
	IgG-Antikörper:	nicht angegeben	0-42 Mo.		
	Masern	sign. erniedrigt	0-42 Mo.		
	Mumps	sign. erniedrigt	0-42 Mo.		
	Röteln				
	IgA, IgG, IgM	nicht gemessen			
Schweden, Fischer (Svensson et al., 1994; Hagmar et al., 1995	IgA, IgE, IgG, IgM	keine Korrelation	Erwachsene	keine direkte Messung	relevante DDT/DDE-Exposition
	Lymphozyten, Lymphozyten-Subpopulationen	keine Korrelation			

Untersuchungen an Erwachsenen, die einen erhöhten Fischkonsum haben (Hagmar et al., 1995, Svensson et al., 1994), sowie an beruflich Exponierten (Lawton et al., 1985, Emmett et al., 1988a,b) zeigen nur für wenige der untersuchten Parameter eine Korrelation mit der PCB-Exposition. Bei Erwachsenen ist die Reifung des Immunsystems, sowie die Prägung auf wesentliche Erreger (Kinderkrankheiten, häufige Erreger) abgeschlossen (Roitt et al., 1987). Störungen dieser Prozesse, wie sie sich im Kindesalter in verminderten Antikörper-Titern nach Impfungen oder einer erhöhten Anzahl an Infektionen des Kindesalters äußern sollten, sind im Erwachsenenalter nicht zu erwarten. Andere Parameter wie Gesamtgehalt an Lymphozyten, Leukozyten und Antikörpern sind sehr variabel und als Indikator nur begrenzt geeignet.

Yusho- und Yu-Cheng-Patienten waren mit hohen Mengen mit PCB, polychlorierten Dibenzofuranen und Dibenzodioxinen exponiert; die bei ihnen gefundenen Effekte zeigen Mischwirkungen dieser Substanzen an. Bei diesen Patienten finden sich lange nach der Exposition deutliche Zeichen immunologischer Veränderungen wie vermehrte und verstärkte Infekte (Aoki, 2001). Laborchemisch finden sich Veränderungen unspezifischer Immunparameter: Veränderungen im Differentialblutbild, eine verringerte Immunantwort in Tests auf Immunreaktionen vom Typ IV (Funktionstest des zellulären Immunsystems, delayed hypersensitivity test – DHT), verminderte IgA-Gehalte und Zellproliferationsreaktionen. Pathophysiologisch entsprechen diese Effekte einer deutlichen Störung des Immunsystems (Roitt et al., 1987) und unterstützen die bei Kindern gefundenen erhöhten Infektionsneigungen.

Fazit: Drei Studien an Kindern belegen, dass im mit der Nahrung aufgenommenen Expositionsbereich eine erhöhte Infektionsneigung nachweisbar ist (Smith, 1984, Dewailly et al., 2000, Weisglas-Kuperus et al., 2000); andere Infektionen sind im Kindesalter wesentlich seltener (Weisglas-Kuperus et al., 2000). Eine Häufung an Infekten finden sich bei Erwachsenen nach hoher Exposition (Yusho, Yu-Cheng; Aoki, 2001); in diesem Kollektiv treten bei Erwachsenen die in diesem Alter häufigeren Atemwegsinfektionen vermehrt auf. Aus den Humandaten lässt sich keine

Dosis-Wirkungs-Beziehung entnehmen. Eine Korrelation immunologischer Effekte zu ubiquitärer frühkindlich-postnataler PCB-Belastung kann derzeit nicht begründet werden.

Tierexperimentelle Daten zur Immuntoxizität

Tierexperimente zum Nachweis von Störungen des Immunsystems wurden an Rhesus- und Cynomolgus-Affen durchgeführt. Tryphonas et al. (1989, 1991) fütterte Rhesusaffen mit 5 – 80 µg/kg · d Aroclor 1254; eine Vielzahl von immunologischen Parametern wurde gemessen. Die Tiere wurden mit Schafserythrozyten immunisiert und die SRBC-spezifischen Antikörper IgM und IgG bestimmt.

In PCB-exponierten Rhesusaffen (n = 5 für alle Konzentrationen) nahm die Konzentration an SRBC-spezifischem IgM und IgG konzentrationsabhängig ab, im Sinne einer verminderten Immunantwort (Tryphonas et al., 1991). Für beide Antikörpertypen fand sich bei einer hohen Streuung der Messwerte eine maximale Abnahme der Antikörpertiter um etwa 80% (bei 80 µg/kg · d PCB). Statistische Signifikanz wurde bei IgM für alle Messwerte, bei IgG nur für eine Konzentration erreicht. Wurden neugeborene Rhesus- bzw. Cynomolgusaffen mit dem in der Muttermilch vorhandenen Kongenerengemisch exponiert, zeigte sich ein gleichartiger Einfluss auf die SRBC-spezifische Bildung von IgM und IgG (Arnold et al., 1999).

Bereits in einer Vorläuferstudie mit Cynomolgusaffen zeigte sich bei zwei erwachsenen Tieren und einem Jungtier ein drastisch reduzierter Effekt im Antikörpertiter nach SRBC-Immunisierung bei den PCB-exponierten Tieren, bei Dosierungen von 100 bzw. 400 µg/kg · d (Truelove et al., 1982).

Diese Befunde unterstützen die aus Humanstudien zu vermutenden Störungen des Immunsystems (verminderte Immunantwort auf Antigene); innerhalb des untersuchten Dosisbereiches zeigt sich eine dosisabhängige Abnahme beider Immunglobuline. Auch bei der niedrigsten untersuchten Konzentration (5 µg/kg·d) findet sich bereits

eine deutliche, für IgM statistisch signifikante Abnahme, für IgG ein gleichsinniger, aber nicht signifikanter Effekt (Tryphonas et al., 1991).

An denselben Affen (Tryphonas et al., 1991) wurden eine Reihe weiterer immunologischer Parameter untersucht, für einige wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der PCB-Konzentration gefunden. Die Lymphozytenproliferation durch Concanavalin A oder Phythämagglutinin wird durch PCB vermindert; andererseits wird die Aktivität von NK-Zellen durch PCB leicht erhöht. Durch das Kongenerengemisch der Muttermilch wurde die Lymphozytenproliferation nicht beeinflusst (Arnold et al., 1999). Die Bedeutung dieser funktionellen Tests und ihre Relevanz für Infektionen und Immunität sind derzeit noch unklar. Die Ergebnisse können allenfalls als wietere Hinweise auf eine immuntoxische Wirkung von PCB gewertet werden. Eine eingehendere Berücksichtigung wird erst möglich sein, wenn die Bedeutung der Veränderungen für den Menschen und der Mechanismus der PCB-Wirkungen im Immunsystem besser geklärt sind.

Tabelle 16: Zusammenstellung der Ergebnisse zur Immuntoxizität von PCB aus Tierversuchsdaten

Spezies, Exposition	Parameter	Korrelation	Dosisabhängigkeit
Rhesusaffe, 5 – 80 µg/kg · d Aroclor 1254 oral, Exposition über 55 Wochen als erwachsene Tiere (Tryphonas et al., 1989 ; 1991 ; Arnold et al., 1993a ;b)	SRBC-IgG	signifikant	dosisabhängig vermindert bei 23 Monaten, bei 55 Mo. nicht dosisabhängig
	SRBC-IgM	signifikant	vermindert nach 23 u. 55 Mo.
	Lymphozyten ($CD2^+$)	signifikant	vermindert nach 55 Mo.
	Lymphozyten-proliferation	signifikant für PHA und ConA	vermindert nach 55 Mo.
	Serumkomple-ment-Aktivität	signifikant	erhöht nach 55 Wo.
	N-K-Zellen	signifikant	Aktivität erhöht nach 55 Wo.
Rhesusaffe, Nachkommen der o.a. Tiere; pränatale Exposition (Arnold et al., 1995)	SRBC-IgG	kein Effekt	
	SRBC-IgM	Trend	vermindert nach 60 Wo.
	Lymphozyten-proliferation	Trend	vermindert nach 60 Wo.
Rhesus-, Cynomolgus-affen, 0 – 20 Wo. nach Geburt 7,5 µg/kg · d PCB, Kongenerengemisch der Muttermilch (Arnold et al., 1999)	SRBC-IgG	nicht sign.	Trend zur Abnahme
	SRBC-IgM	nicht sign.	Trend zur Abnahme
	Lymphozyten-proliferation	kein Effekt	
Cynomolgusaffe, pränatal für etwa 200 d mit 100 bzw. 400 µg/kg · d Aroclor 1254 (Truelove et al., 1982)	SRBC-Antikörper	Reduktion (keine Statistik)	Dosis-Wirkungsbeziehung

Untersuchungen zu Immunfunktionen wurden (in wesentlich höheren Dosierungen) an Ratten, Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen durchgeführt (zusammengefasst in ATSDR, 2000). Loose et al. (1978) fanden in Mäusen eine deutliche Hemmung der SRBC-spezifischen Antikörperbildung (167 ppm, Dauerexposition), Lubet et al.

(1986) eine starke Hemmung der SRBC-Rosettenbildung in Mäusen (bei 500 mg/kg Aroclor 1254, Einmal-Exposition). Johnson et al. (2000) zeigten in Mäusen, dass die Bestimmung der IgM-Antikörperbildung gegen SRBC einen sensitiveren Endpunkt darstellt als die T-Zell-vermittelte Rosettenbildung. Alle anderen Nagerstudien zur Immuntoxizität von PCB verwendeten andere Endpunkte (zusammengefasst in ATSDR, 2000).

Bewertung der immuntoxikologischen Daten

Insgesamt zeigt sich in Humanstudien und den Ergebnissen der Affenstudien eine Beeinflussung des Immunsystems, die sich wie folgt zusammenfassen lässt:

- in Humanstudien eine erhöhte Infektionsinzidenz bei Kindern (Smith, 1984; Dewailly et al., 2000; Weisglas-Kuperus et al., 2000);
- der Verdacht auf eine verschlechterte Immunantwort in Kindern bei der Impfung (Weisglas-Kuperus et al., 2000)
- in Affen eine verminderte IgM- und IgG-Antikörperbildung auf die Injektion eines Antigens (Tryphonas et al., 1991; Arnold et al., 1995, 1999); verminderte IgM-Spiegel wurden bei hohen PCB-Konzentrationen auch in Nagern gezeigt (Lubet et al., 1986, Johnson et al., 2000).
- keine konsistenten Veränderungen allgemeiner laborchemischer Parameter beim Menschen (siehe Tabelle 15) und Versuchstier (Tabelle 16).

Für die Ableitung einer tolerierbaren zugeführten bzw. resorbierten Dosis nach oraler Aufnahme wird die gut dokumentierte Langzeitexposition von Rhesus-Affen mit 5 bis 80 µg/kg · d Aroclor 1254 bewertet (Tryphonas et al., 1989; 1991; Arnold et al., 1993a,b; 1995).

Von einigen Autoren (Kimbrough, 1995) wird eine Übertragung der an Affen gefundenen Ergebnisse auf den Menschen abgelehnt; hierfür wird eine andere Fettverteilung bzw. unterschiedliche toxikokinetische Pfade postuliert, jedoch nicht belegt. Auch die Anwendung der mit dem SRBC-Test erhaltenen Daten wird von Kimbrough abgelehnt, da der Unterschied nicht klinisch relevant sei und ein mindestens vierfacher

Titeranstieg notwendig sei, um klinisch aussagekräftige Veränderungen zu belegen. Dieses Kriterium gilt für den Nachweis akuter Infektionen beim individuellen Patienten, nicht für Veränderungen von Messwerten innerhalb eines Kollektives. Seit Erscheinen der Kritik von Kimbrough 1995 sind weitere Studien an Affen (Arnold et al. 1999) sowie Humanstudien (Dewailly et al., 2000; Weisglas-Kuperus et al., 2000) publiziert worden, die die Affenversuche bestätigen und gleichartige Veränderungen beim Menschen wahrscheinlich machen.

Die Interpretation laborchemischer Ergebnisse (Antikörper-Subtypen, Zytokinspiegel, Funktionstests) ist wesentlich schwieriger. Eine verringerte Immunabwehr gegen bakterielle und virale Infekte kann auf mehreren Wegen entstehen. Neben eine verringerten Bildung von Antikörpern bei der Erstinfektion oder Impfung kann eine verringerte Proliferation der Lymphozyten, die Träger der Immunität sind, beteiligt sein. Sowohl aus Humandaten als auch aus tierexperimentellen Ergebnissen gibt es viele Befunde, die die Annahme einer *verminderten Antikörperbildung* unterstützen. Immunglobulin-Spiegel können nur als Globalparameter betrachtet werden. Ein Hinweis auf immunologische Störungen ist der Befund von Weisglas-Kuperus et al., (2000; trotz der o.a. Unsicherheiten der Datenlage!), dass der durch die Impfungen gegen virale Infektionen erreichte Impfschutz bei gestillten Kindern erniedrigt ist. Weitergehende Daten zu Infektionen, die aufgrund des schlechteren Impfschutzes auftreten können, sind erst in etlichen Jahren (>15 Jahre) zu erwarten.

Bei der Anhörung zur Bewertung der Studien von Tryphonas et al. mit Affen wurden ebenso wie in einer unveröffentlichten Stellungnahme von Schrenk (Universität Kaiserslautern) Vorbehalte gegenüber den Befunden geäußert, die in folgendem Schreiben der Autorin aufgenommen und kommentiert sind[4]:

[4] Die folgenden Ausführungen wurden aufgrund von Fragen während der Anhörung vom 9.10.01 ergänzend in das Gutachten aufgenommen.

This is in response to your FAX dated 10 October, 2001. The issues that I was asked to address are the following:

1. "Argument that there is not as much experience with the SRBC-test in monkeys compared to rats; and the test may not be calibrated in monkeys as well as in rats...".

First, a great deal of work has gone into standardizing (dose response etc) and validating the SRBC test in our monkeys prior to applying it to the major PCB study. Secondly, the results with SRBC showed a dose response reduction in the anti-SRBC titres. This was also worked out by EPA in their risk evaluation.
Recent studies with Toxaphene in monkeys also show that results using the SRBC or tetanus toxoid antigens are similar. Please refer to recent publication: Effects of toxaphene on the immune system of cynomolgus (Macaca fascicularis) monkeys. H. Tryphonas et al., Food and Chemical Toxicology 39, 947-958, 2001.
Also the recently published profile on PCBs (Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls (update), U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, which can be ordered through ATSDR Information Center Phone 1-888-42-ATSDDR or 404 639-6357; e-mail: atsdric@cdc.gov.) will provide for you a great deal of information. In this document for which I was one of the external peer reviewers calculates a LOAEL of 0.005 mg/kg/day based on immunologic effects reported by us and a rationale for this is presented. The calculated Minimal Risk Level from this study was 0.02 micrograms/kg/day. When the MRL was calculated based on Rice et al., behavioral studies it was 0.03 micrograms/kg/day which is very close to the 0.02. I suggest that you look at Appendix A of this PCB Profile for details since a great deal of discussion went on before we concluded on this MRL.

2. "One participant argued that there might have been malaria infections or the like in the animals before challenged with antigen..."

The animals in our study were monitored prior to and during the study for potential infections. The monkeys we used in the PCB study were clear of any infections including malaria. The only indication of an infection was the presence of mites in the lungs of some mites but these were predominantly in the control monkeys. Statistical evaluations always were comparisons between the treated to control animals and therefore the issue of mites was not a confounding factor.

3. "Would you agree that the results from the epidemiological studies (Weisglas-Kuperus et al., and from Dewailly et al) would fit to your animal observations..."

Our study was a toxicologic study with many levels of exposure. Both immunologic effects and fetal toxicity were evident at the same dose. The two studies you mentioned are epidemiologic studies. Their studies also showed that there were effects on the immune system at ambient levels of exposure. I think the epidemiologic studies can be taken as supportive of the monkey study results as far as the immune system is affected.

Hope these comments are helpful to you.
Sincerely

Helen Tryphonas, Ph.D.

Fazit: Die Ergebnisse aus den Affenstudien in Verbindung mit den geschilderten humanepidemiologischen Befunden wurden durch die Stellungnahme der Autorin bestätigt und sind im Kern als valide einzuordnen. Jedoch wäre der Nachweis zusätzlich veränderter Indikatoren auf eindeutige Immuntoxizität wünschenswert. Es kann derzeit nicht begründet werden, weshalb Ratten auch bei Einbeziehung hoher Interspeziesextrapolationsfaktoren weniger empfindlich im Schaferythrozytentest als

Affen reagieren. Immuntoxizität erscheint somit als qualitativ relevanter Endpunkt und erhält auch quantitativ eine stützende Bedeutung bei der Analyse der kritischen Toxizität. Die Bewertung ist jedoch mit einer relevanten Unsicherheit verbunden, die derzeit nicht zu reduzieren ist.

Dioxinartige Wirkungen

Ganey et al. (1993) zeigten in einer vergleichenden Studie mit einzelnen PCB-Kongeneren eine Beeinträchtigung der Aktivität neutrophiler Granulozyten in vitro, die nicht mit der Affinität des entsprechenden Kongeners zum Ah-Rezeptor korrelierte. Auch die Befunde zur Immuntoxizität bei Ratten gehen in diese Richtung: bei dem dioxinähnlichen, nicht ortho-substituierten Kongeneren 126 zeigte sich eine toxische Wirkung auf den Thymus, nicht aber beim gleichfalls dioxinähnlichen PCB 77. Bei einer weiteren in vitro-Studie verursachten alle getesteten ortho-substituierten Kongenere den Zelltod von Thymozyten, während die nicht-ortho-substituierten Kongenere 77 und 81 ohne Wirkung waren (Tan et al., 2001).

Die molekulare Ursache für immuntoxische PCB-Effekte ist demnach derzeit unklar. Sowohl koplanare als auch nicht koplanare Kongenere scheinen im Tierexperiment zur Immuntoxizität beizutragen; die Datenlage hierzu ist aber derzeit noch sehr lückenhaft (ATSDR, 2000).

Schrenk (Universität Kaiserlautern) macht in einem unveröffentlichten Schreiben vom 19.10.2001 Vorbehalte gegenüber der Relevanz immunologischer Veränderungen beim Affen für die PCB-Bewertung geltend. Er verweist auf die Möglichkeit einer „dioxinartigen“ Wirkung, da auch bei TCDD eine entsprechende Reaktion (SRBC-spezifischer IgM-Response) beobachtet worden sei. Diese TCDD-artige Wirkung müsse jedoch über einen gesonderten Wert („tolerable daily intake“) erfasst werden. Die (parallele) Ausweisung einer Wirkschwelle ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Gutachtens; stattdessen erfolgt eine Bewertung der PCB-spezifischen Wirkung, auch wenn diese z.T. durch dioxinartige Mechanismen erklärbar sein sollte.

3.2.3 Reproduktionstoxizität

Zu Effekten auf Reproduktion und Entwicklung liegen aus Humanuntersuchungen und tierexperimentellen Studien Daten vor. Eine aktuelle Übersicht liefert z.B. ATSDR (2000). Im folgenden werden die relevanten Studien (z.T. schon im Rahmen anderer Endpunkte berichtet) kurz referiert.

Humandaten

Männliche Fertilität

Studien von Emmett et al. (1988a,b) zeigten bei männlichen Arbeitern nach beruflicher Exposition gegenüber relativ geringen PCB-Konzentrationen (bis 12 µg/m^3) keine Effekte auf Spermienqualität oder Testesgröße und –konsistenz. Buck et al. (2000) beobachteten keinen Zusammenhang zwischen Fischkonsum der Männer und Fruchtbarkeit der Frauen in der „New York Angler-Kohorte“. In einer anderen Angler-Kohorte (Michigan, Great Lakes) fand sich eine trendmäßig Korrelation ($p = 0,06$) zwischen vermehrtem Fischkonsum der Männer und verzögerter Empfängnis der Frauen (Courval et al., 1999). Einige Studien beobachteten eine Korrelation zwischen verringerter Spermienmotilität bei Männern der Allgemeinbevölkerung und erhöhten PCB-Werten im Serum für einzelne Kongenere (nicht aber Gesamt-PCB). Wegen der gleichzeitigen Gegenwart anderer Chlororganika, v.a. PCDD und PCDF, können die Befunde nur als Effekte von Mischexposition gewertet werden (ATSDR, 2000).

Weibliche Fertilität

Taylor et al. (1989) fanden keine Effekte auf die weibliche Fertilität bei beruflicher Exposition gegenüber durchschnittlich 310 µg/m^3 PCB. Bei Studien an Frauen mit erhöhtem Fischkonsum (New York Angler-Kohorte) wurden geringfügige Zyklusverkürzungen berichtet (Mendola et al., 1997). Auch die Fruchtbarkeit war in dieser Kohorte nach 3 – 6jährigem Fischkonsum leicht verringert (Buck et al., 2000). ATSDR (2000) verweisen auf die fehlende Berücksichtigung möglicher Confounder-Einflüsse in beiden Studien an dieser Kohorte.

In einer anderen Angler-Kohorte (Michigan, Great Lakes) fand sich eine trendmäßige, aber nicht signifikante Korrelation ($p = 0,35$) zwischen vermehrtem Fischkonsum und verzögerter Empfängnis (Courval et al., 1999). Gerhard et al. (1998) fanden bei 89 Frauen mit 2 oder mehr Fehlgeburten in 22 % der Fälle PCB-Gehalte im Blut, die über den Referenzwerten lagen. In 15 % der Fälle waren auch Konzentrationen anderer Chlororganika im Blut erhöht. Frauen mit 4 und mehr Fehlgeburten hatten signifikant erhöhte Blutwerte von PCB, aber auch von Lindan und Hexachlorbenzol. Die Fehlgeburten hatten in 31 % der Fälle hormonelle Ursachen.

Aufgrund von Mischexposition, Nichtberücksichtigung von Confounder-Faktoren und widersprüchlichen Befunden bezüglich paternaler und maternaler Einflüsse kann im gegebenen Rahmen keine abschließende Beurteilung des Endpunktes „verzögerte weibliche Konzeption“ erfolgen.

Tierexperimentelle Daten

Männliche Fertilität

In Ratten wurden als Effekte oraler PCB-Exposition (15 w Exposition, LOAEL 25 mg/kg · d, NOAEL 10 mg/kg · d) verkleinerte Hoden und Nebenhoden sowie verringerte Spermienzahlen beobachtet (Gray et al., 1993). Verringerte männliche Fertilität zeigte sich nach 5 d Exposition bei einem LOAEL von 8 mg/kg · d (kein NOAEL; Sager et al., 1987).

Die Effektdosen in Affen waren niedriger als in Nagern. Exposition von Rhesusaffen über 17 Monate gegenüber Aroclor 1248 im Futter bewirkte eine verminderte Spermatogenese und Libido, der LOAEL war 100 µg/kg · d (kein NOAEL; Allen und Norback, 1976).

Weibliche Fertilität (inkl. Fertilitätseffekte, die nicht einem Geschlecht direkt zuzuordnen sind)

In Ratten wurden verringerte Uterusgewichte, verlängerte Zyklusdauer und verringerte Fertilität beobachtet. Bei Nerzen wurden in mehreren Studien mit subchronischer oder

chronischer Expositionsdauer reproduktionstoxische Effekte in Form verringerter bis fehlender Fertilität beobachtet, die LOAEL lagen im Bereich um 1 mg/kg · d (ATSDR, 2000). Bei Ratten wurden Effektdosen beschrieben, die deutlich höher als die in Affen beobachteten liegen (niedrigster LOAEL 8 mg/kg · d, hierfür kein NOAEL).

Arnold et al. (1995) gaben Rhesusaffen 20 µg/kg · d Aroclor 1254 über 37 Monate. Die weiblichen Tiere zeigten verringerte Konzeptionsraten (NOAEL 5 µg/kg · d).

Diskussion

Männliche Fertilität

Humanstudien zur Beeinträchtigung der männlichen Fertilität durch PCB zeigen keine einheitlichen Ergebnisse. Neben Studien, die einen Zusammenhang zwischen verminderter Spermienqualität und PCB-Exposition finden, sind Studien an beruflich Exponierten und Kohorten mit hohem Fischkonsum publiziert, in denen kein Zusammenhang gefunden wird. Auch eine hohe Koexposition mit PCDD und PCDF erschwert die Interpretation nachgewiesener Korrelationen zwischen PCB-Exposition und männlicher Fertilität. Tierexperimentelle Ergebnisse belegen die reproduktionstoxische Potenz, ergeben jedoch höhere Effektdosen als bei den oben betrachteten Effekten „Neurotoxizität“ und „Immuntoxizität“. Insgesamt ist die Datenlage weniger konsistent.

Weibliche Fertilität

Im Hinblick auf die Humandaten sind die wenigen vorliegenden Daten widersprüchlich. Die vorliegenden Tierdaten belegen reproduktionstoxische Wirkungen, speziell die Studie von Arnold et al. (1995) mit verringerten Konzeptionsraten bei Affen. Beim LOAEL wurde in dieser Studie auch eine erhöhte Fetenletalität beobachtet (siehe Kapitel 3.2.4, Diskussion). Die Datenlage ist weniger eindeutig als bei den anderen, oben diskutierten Endpunkten. Für die Ableitung einer noch tolerierbaren Körperdosis kommt diesem Endpunkt bei der jetzigen Datenlage nur unterstützende Funktion zu.

3.2.4 Entwicklungstoxizität

Die Auswirkungen von in utero-Exposition auf die Endpunkte Neurotoxizität und Immuntoxizität wurden bereits in den Kapitel 3.2.1 und 3.2.2 aufgeführt. Zu Effekten auf die pränatale Entwicklung liegen Humanuntersuchungen und tierexperimentellen Studien vor, eine aktuelle Übersicht liefert z.B. ATSDR (2000). Die relevanten Studien (z.T. schon im Rahmen der anderen Endpunkte berichtet) werden hier nochmals kurz referiert. Hierbei einbezogen sind wegen des Einflusses auf die Geburtsgewichte auch die Humandaten zur Dauer der Schwangerschaft.

Humandaten und tierexperimentelle Befunde zur Entwicklungstoxizität (tabellarische Zusammenfassung)

Untersuchungen zu entwicklungstoxischen Effekten wurden an mehreren Kollektiven durchgeführt und umfassen meist „Dauer der Schwangerschaft“, „Geburtsgewicht“ und „Größe“, in einigen Fällen auch weitere Beobachtung der Entwicklung. Im wesentlichen handelt es sich dabei um:

1. Michigan-Mutter-Kind-Studie, Kinder von Fischkonsumenten
2. Oswego-Mutter-Kind-Studie (New York), Kinder von Fischkonsumenten
3. Green-Bay-Wisconsin-Mutter-Kind-Studie, Kinder von Fischkonsumenten
4. Sheboygan-Wisconsin-Mutter-Kind-Studie, Kinder von Fischkonsumenten
5. Schwedische Fischer, Kinder von Fischkonsumenten
6. North Carolina-Studie, Mutter-Kind-Paare, Allgemeinbevölkerung
7. Niederlande, Mutter-Kind-Paare, Allgemeinbevölkerung,
8. Finnland, Mutter-Kind-Paare, Allgemeinbevölkerung,
9. Yusho-/Yu-Cheng-Exponierte
10. beruflich exponierte Kollektive

Die jeweiligen Untersuchungen sind im folgenden (Tabelle 17) knapp charakterisiert; in Tabelle 18 werden die entsprechenden tierexperimentellen Ergebnisse ausgewiesen.

Tabelle 17: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Humandaten zur Entwicklungstoxizität

Kollektiv	Studien-konzeption	Para-meter	Ergebnisse	Bemerkungen
Kinder von Fischkonsumenten in den USA oral; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Fein et al., 1984a,b; Jacobson et al., 1990, Zusammenfassung in ATSDR, 2000]	Michigan-Kollektiv mit 313 Kindern, Stratifizierung nach Konsum schadstoffbelasteter Fische.	Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang.	PCB-Belastung in Nabelschnurblut (jedoch nicht Fischkonsum oder Muttermilchgehalt) korreliert mit verringertem Geburtsgewicht, verkleinertem Kopfumfang sowie verkürzter Schwangerschaftsdauer und geringerem Gewicht im Alter von 4 Jahren.	PCB-Konzentrationen im mütterlichen Serum 6,1 µg/l (Fischesser) bzw. 4,1 µg/l (Nichtfischesser); im Milchfett 0,87 bzw. 0,62 mg/kg; im Nabelschnurblut 2/3 der Proben unterhalb von 3 ng/l (Nachweisgrenze). Analyse auf 37 Confounder.
Kinder von Fischkonsumenten in den USA oral; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Lonky et al., 1996; Zusammenfassung in ATSDR, 2000]	Oswego-Kollektiv mit 395 Kindern; Stratifizierung nach Konsum schadstoffbelasteter Fische.	Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang.	Keine Korrelationen mit dem Fischkonsum.	PCB-Konzentration im Nabelschnurblut 0,8 µg/l (Fischesser) bzw. 1,03 (Nichtfischesser); hochchlorierte (nicht nieder- oder mittelchlorierte) Kongenere bei Fischessern erhöht. Analyse auf 58 Confounder.
Kinder von Fischkonsumenten in den USA oral; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Dar et al., 1992, Zusammenfassung in ATSDR, 2000]	Green Bay-Wisconsin-Kollektiv mit ca. 1000 Kindern; Stratifizierung nach Konsum schadstoffbelasteter Fische.	Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang.	Korrelation von Fischkonsum (und abgeleitetem PCB-Score im maternalen Serum) und Geburtsgewicht.	

Tabelle 17: Fortsetzung

Kollektiv	Studien-konzeption	Para-meter	Ergebnisse	Bemerkungen
Kinder von Fischkonsumenten in den USA oral; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Smith, 1984]	Sheboygan-Wisconsin-Kollektiv mit 73 Mutter-Kind-Paaren, Stratifizierung nach Konsum schadstoffbelasteter Fische.	Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang.	PCB-Belastung des maternalen Blutes bei Geburt korreliert mit dem Geburtgewicht.	Mittlere PCB-Konzentration (Basis nicht näher definiert) in maternalem Serum (ca. 5,5 µg/l) und im Milchfett (ca. 1,1 mg/kg) in allen drei Gruppen nicht unterschiedlich; Belastung während Schwangerschaft und im Nabelschnurblut wurde nicht geprüft, keine Untersuchungen auf andere Schadstoffe.
Kinder von Frauen schwedischer Fischer oral; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Rylander et al., 1995, Zusammenfassung in ATSDR, 2000]	Retrospektiver Vergleich von Kohorten der Ost- und Westküste (Ostsee, belastet, und Atlantik, wenig belastet), ca. 5000 Kinder.	Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang.	Ostküstenkinder: signif. niedrigeres mittleres Geburtsgewicht (geringer numerischer Unterschied: 80 g) und Kopfumfang im Vergleich zur Westküste; Korrelation des Gehaltes an PCB 153 im maternalen Serum mit verringertem Geburtsgewicht.	Ermittlung der Ernährungsgewohnheiten über Auswertung von Zufallsgruppen; PCB 153-Bestimmung bei ca. 190 Frauen; Medianwerte: Ostküste 1,0 µg/l; Westküste 0,9 µg/l; Korrektur auf Confounder.
Allgemeinbevölkerung; North Carolina Breast Milk and Formula Project, oral; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Rogan et al., 1986]	Prospektive Mutter-Kind-Untersuchung von 912 Kindern; Messung von Wachstum und Entwicklung.	Geburtsgewicht, Kopfumfang.	Keine Korrelation zu prä- oder postnataler PCB-Belastung.	PCB-Konzentrationen im mütterlichen Serum 9,1 µg/l, im Nabelschnurblut < 4,3 µg/l, im Milchfett 1,8 mg/kg (bei Geburt).

Tabelle 17: Fortsetzung				
Kollektiv	**Studien-konzeption**	**Para-meter**	**Ergebnisse**	**Bemerkungen**
Allgemeinbevölkerung, NL; orale und pränatale Aufnahme; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Patandin et al. 1998, vgl. hierzu auch Kapitel 3.2.1, 3.2.3]	Prospektive Studie an 207 Mutter-Kindpaaren aus Rotterdam.	Gewicht, Kopfumfang, Geburtsgröße, Entwicklung dieser Parameter in den folgenden Zeitabschnitten.	Korrelation von vermindertem Geburtsgewicht (Gesamtkollektiv) und geringerer Wachstumsrate bis zum Alter von 3 Monaten (nur Flaschenkinder) sowohl mit der PCB-Konzentration des Nabelschnurblutes und der Belastung des maternalen Plasmas.	PCB-Gehalt im Milchfett 0,62 mg/kg (26 Kongenere), bzw. 0,43 mg/kg (Summe Kongenere 118, 138, 153, 180) plus 26 µg/kg (Summe 3 dioxinart. Kongenere); Nabelschnurblut 0,45 µg/l (Summe 118, 138, 153, 180); Korrektur auf diverse Confounder, keine Zusammenhänge mit Schwermetallbelastung.
Allgemeinbevölkerung, Finnland; orale und pränatale Aufnahme; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Vartiainen et al., 1998]	Städtisches und ländliches Kollektiv, 160 Kinder.	Geburtsgewicht	Keine Unterschiede zwischen Stadt- und Landkindern, keine Korrelation mit Summe PCB, Summe TEQ oder einzelner PCB-Kongenere in der Milch, leichte Korrelation mit Dioxin-TEQ (nicht bei ausschließlicher Beschränkung auf Erstgeborene).	PCB-Gehalt im Milchfett 0,5 bzw. 0,4 mg/kg (Stadt bzw. Land).

Tabelle 17: Fortsetzung

Kollektiv	Studien-konzeption	Para-meter	Ergebnisse	Bemerkungen
Yusho, Yu-Cheng orale Aufnahme, Kongenerenmuster technisches Gemisch plus Verunreinigungen [Zusammenfassung in Aoki, 2001, ATSDR, 2000]	Yusho; ca. 1900 Personen, kontaminiertes Speiseöl mit PCB, polychlorierten Dibenzofuranen und Chinonen (PCDF, PCQ). Yu-Cheng; über 2000 Personen, Exposition wie Yusho.	Geburtsgewicht, Größe, Entwicklung im Vergleich zu nichtexponierten Kollektiven.	Yusho: verringerte Größe und Gewicht bei Kindern im Schulalter, bei späteren Untersuchungen Normalisierung. Yu-Cheng: verringerte Geburtsgewichte, geringere Größe (Alter wenige Monate bis 6 Jahre), auch noch bei den Zweitgeborenen.	Serumwerte bis 700 µg/l (Yu-Cheng, akut), 6 µg/l PCB (nach 5 Jahren); wegen massiver Mischexposition mit PCDF und PCQ wird diesen beiden Stoffgruppen ein relevanter, teilweise sogar mehrheitlicher Beitrag bei der Auslösung der Effekte zugesprochen.
Berufliche Exponierte; inhalative, dermale Aufnahme, Kongenerenmuster technische Gemische [Taylor et al., 1989]	Kollektiv weiblicher Arbeiter, 172 direkt und 184 indirekt (geringer) exponiert, PCB aus Transformator-Flüssigkeiten (unterschiedliche Aroclorgemische).	Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang.	Nach Multivarianzanalyse geringfügig reduzierte Geburtsgewichte (60 g) bei direkt Exponierten im Vergleich zu indirekt Exponierten, Korrelation der Serum-PCB-Belastung mit verkürzter Schwangerschaftsdauer und verringerten Geburtsgewichten.	Mittlere Serumwerte (Gesamt-PCB) bei direkt Exponierten 302 µg/l, bei indirekt Exponierten 61 µg/l; Korrektur auf Confounder.

Tabelle 18: Zusammenfassung der tierexperimentelle Daten zur Entwicklungstoxizität

Studienkonzeption	**Effekte**	**Autor**
Cynomolgusaffe, 238d Exposition gegenüber Aroclor 1254 im Futter	100 % Fetenletalität (2 Tiere); LOAEL 100 µg/kg · d, kein NOAEL.	Truelove et al., 1982
Rhesusaffe, 12 -21,8 Monate Exposition gegenüber Aroclor 1016 im Futter	18 % Reduzierte Geburtsgewichte; LOAEL 30 µg/kg · d, NOAEL 7 µg/kg · d	Barsotti und van Miller, 1984; Levin et al., 1988; Schantz et al., 1989
Rhesusaffe, 15 Monate Exposition gegenüber Aroclor 1248 im Futter (während Trächtigkeit und Säugeperiode), nach 1 expositionsfreien Jahr erneute Verpaarung	F1a: erhöhte Abortraten, verringerte Geburtsgewichte, LOAEL 100 µg/kg · d, kein NOAEL. F1b: verringerte Geburtsgewichte, Anzeichen von PCB-Intoxikation, erhöhte Mortalität, kein NOAEL	Allen und Barsotti, 1976
Rhesusaffe, 37 Monate Exposition gegenüber Aroclor 1254 im Futter	Erhöhte Fetenletalität; LOAEL 20 µg/kg · d, NOAEL 5 µg/kg · d; beim NOAEL für Fetenletalität weitere Effekte (siehe 3.2.1.2 und 3.2.7)	Arnold et al., 1995, 1997
Nerz, 6 Monate Exposition gegenüber Aroclor 1254 im Futter	Erhöhte neonatale Mortalität; LOAEL 180 µg/kg · d, kein NOAEL	Wren et al., 1987

Diskussion

Humandaten zur Entwicklungstoxizität

Bei der Auswertung der neuere Studien über Effekte von PCB auf Schwangerschaft und kindliche pränatale Entwicklung sind drei Endpunkte wesentlich:

- Schwangerschaftsdauer;
- Entwicklungstand des Kindes bei der Geburt (anthropometrische Marker);
- körperliche Entwicklung des Kindes als Säugling und Kleinkind (meist bis 4 Jahren).

Eine verkürzte Schwangerschaftsdauer wurde in mehreren Kohortenstudien gefunden, so bei Taylor et al. (1989) in beruflich exponierten Schwangeren, sowie in Schwangeren, von denen eine erhöhte Exposition über Fischverzehr angenommen

wurde (Michigan-Kohorte: Jacobson et al., 1990). Dagegen fand sich in einer Kohortenstudie am Ontariosee (Oswego-Studie) kein Effekt (Lonky et al., 1996).

Uneinheitlich sind auch die Befunde über eine Korrelation zwischen PCB-Exposition und dem Geburtsgewicht der Kinder. Eine positive Korrelation zwischen Geburtsgewicht und dem Fischverzehr als angenommenen Indikator für PCB-Exposition wurde in zwei unabhängigen Studien in Wisconsin gefunden (Green Bay-Studie: Dar et al. 1992; Sheboygan-Studie: Smith, 1984). Andere Studien finden keine Änderung (North Carolina-Studie: Longnecker et al., 2000; Allgemeinbevölkerung in Finnland: Vartiainen et al, 1998) bzw. eine Abnahme des Geburtsgewichts (siehe Tabelle 17). Nach einer Korrektur des kindlichen Geburtsgewichtes um die Gewichtszunahme in den letzten Schwangerschaftstagen (etwa 60 g/Tag) verbleibt eine inverse Korrelation zwischen Geburtsgewicht und PCB-Gehalt des Serums in einer schwedischen Studie (Rylander et al., 1995) sowie in der niederländischen Studie (Patandin et al., 1998) als unabhängige Variable, während sich bei beruflich exponierten Schwangeren die Reduktion des Geburtsgewichtes auf die verkürzte Schwangerschaft zurückgeführt lässt (Taylor et al., 1989). Eine deutliche Reduktion des kindlichen Gewichts und der Größe fand sich bei den Nachkommen von Yusho und Yu Cheng-Müttern (Aoki, 2000).

Der Einfluss einer PCB-Belastung auf die motorische, psychomotorische und mentale Entwicklung der Kinder ist im Abschnitt „Neurotoxizität“ diskutiert.

Fazit: Eine verkürzte Schwangerschaftsdauer wurde bei beruflich Exponierten sowie in zwei Kohorten mit hohem Fischverzehr gefunden, ist aber nicht konsistent berichtet. Das in mehreren Studien gefundene, verminderte Geburtsgewicht kann auf die verkürzte Schwangerschaftsdauer zurückgeführt werden, und wird nur inkonsistent als unabhängige Variable der PCB-Aufnahme berichtet. Die kindliche Entwicklung wird durch PCB verzögert (siehe Abschnitt Neurotoxizität, Kapitel 3.2.1).

<u>Tierexperimentelle Daten zur Entwicklungstoxizität</u>

Wesentliche Befunde zur Fetotoxizität liegen aus Versuchen an Rhesus- und Cynomolgusaffen vor (siehe Tabelle 18). Nach der Gabe von 100 µg/kg · d Aroclor

1254 oral fanden Truelove et al. (1982) in beiden exponierten Tieren keine überlebenden Nachkommen. Arnold et al. (1995, 1997) exponierten Rhesusaffen über 37 Monate mit 5 bis 80 µg/kg · d Aroclor 1254. Ab 20 µg/kg · d Aroclor zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeit der Feten, als NOAEL wurde in dieser Studie 5 µg/kg · d gefunden. Nach 12 bis 22 Monaten Aufnahme von 30 µg/kg · d Aroclor 1016 fanden Barsotti und van Miller (1984) ein um 18% verringertes Geburtsgewicht; der NOAEL in dieser Studie betrug 7 µg/kg · d Aroclor 1016 (Barsotti und van Miller, 1984; Levin et al., 1988; Schantz et al., 1989).

Arnold et al. (1995) berichten bei Rhesusaffen über eine signifikant verminderte Konzeptionsrate im Bereich zwischen 20 und 80 µg/kg · d Aroclor 1254 ($p = 0{,}017$ gegenüber Kontrollen), und eine tendenziell verminderte Konzeptionsrate bei 5 µg/kg · d Aroclor 1254 ($p = 0{,}059$ gegenüber Kontrollen), sowie eine signifikant erhöhte fetale Mortalität bei 80 µg/kg · d ($p = 0{,}036$ gegenüber Kontrollen). Die Fertilität der Rhesusaffen war insgesamt niedrig (insgesamt 8 Nachkommen in der Kontrollgruppe, 5, 1, 4 und 1 Nachkommen in den Expositionsgruppen 20, 40, 60, 80 µg/kg · d). Die Annahme einer erhöhten Reproduktionstoxizität erscheint gerechtfertigt, die Autoren geben einen LOAEL von 20 µg/kg · d Aroclor 1254 an.

Allen und Barsotti (1976) verabreichten Rhesusaffen 100 µg/kg · d Aroclor 1248 während der Trächtigkeit und Säugeperiode über insgesamt 15 Monate. Die Abortraten waren bei dieser Konzentration erhöht, die Nachkommen hatten ein verringertes Geburtsgewicht und zeigten histologische Veränderungen des Thymus (keine weiteren Angaben zur Immuntoxizität). Bei einer erneuten Verpaarung nach einem expositionsfreien Intervall von 12 Monaten zeigten auch diese Nachkommen (F1b, der Tabelle 18) ein vermindertes Geburtsgewicht und eine erhöhte Letalität (Allen und Barsotti 1976).

Wren et al. (1987) untersuchten die Reproduktionstoxizität von 180 µg/kg · d Aroclor 1254 in Nerzen und fanden eine erhöhte neonatale Mortalität. Kaya et al. (2000) exponierten Ratten 50 Tage vor der Verpaarung bis zur Geburt der Nachkommen mit

0,5, 2 und 4 mg/kg ·d PCB; die Kongenerenzusammensetzung wurde der Muttermilch nachempfunden (Altmann et al., 2001). Männliche Nachkommen hatten dosisabhängig verringerte Testosteronspiegel (nicht signifikant bei 0,5 mg/kg und Tag), weibliche Nachkommen wiesen bei dieser Dosierung bereits signifikant reduzierte Estradiol-Werte auf (LOAEL: 500 µg/kg · d) (Kaya et al., 2002).

Eine Studie von King et al. (1998) dokumentiert nach prä- und postnataler Exposition (Tag 6 der Trächtigkeit bis zum Absetzen) gegenüber 4 mg/kg · d Aroclor 1254 bei männlichen Nachkommen im Alter 31 d verringerte, ab einem Alter von 70 Tagen erhöhte Testesgewichte. In trächtigen Mäusen wurde nach dreitägiger Gabe von 50 µg/kg · d Aroclor 1016 bei den Nachkommen erhöhte Prostata- und verringerte Nebenhodengewichte gefunden (Gupta, 2000); Testesgröße und Gewicht blieben unbeeinflusst.

Die Studien an Nagern beschreiben meist LOAEL-Werte, die um eine Größenordnung oberhalb den Wirkungsdosen in Affen liegen. Eine Ausnahme stellt die Studie von Gupta (2000) mit einem LOAEL von 50 µg/kg · d dar. Die Ergebnisse dieser Studie werden aber nur als zu bestätigende Verdachtsmomente gewertet, da die in der Studie beobachteten Gewichtsveränderungen von Nebenhoden und Prostata sich in anderen Studien nicht beobachten ließen. Da nur eine Dosis getestet wurde, können keine Aussagen zu einer Dosis-Wirkungsbeziehung gemacht werden.

Fazit: An Affen zeigten sich erhöhte intrauterine Letalität und verminderte Geburtsgewichte ab einer PCB-Konzentration von 20 µg/kg · d (Arnold et al., 1995, 1997) bzw. 30 µg/kg · d (Barsotti und van Miller, 1984). Der NOAEL in diesen Studien betrug 5 bzw. 7 µg/kg · d Aroclor. Dies wird durch zwei weitere Studien an Affen gestützt, bei denen 100 µg/kg · d Aroclor 1248 bzw. 1254 als niedrigste Dosierung getestet wurde und in denen kein NOAEL gefunden wurde. Studien an Nagern zeigen ebenfalls eine erhöhte Mortalität sowie Veränderungen von Organgewichten; die getesteten Dosierungen liegen aber meist höher.

Bewertung der Daten zu entwicklungstoxischen Effekten

In Affenstudien findet sich eine erhöhte Abortrate und perinatale Mortalität (Truelove et al., 1982; Allen und Barsotti, 1976; Arnold et al., 1997); der Parameter „verkürzte Trächtigkeitsdauer“ wurde nicht untersucht. Aufgrund der in der Literatur sehr stark divergierenden Angaben über die normale Trächtigkeitsdauer bei Affen (zusammengestellt in Arnold et al., 1995) erscheint der Nachweis einer Störung durch PCB bei Affen schwierig. Das auch bei Affen beobachtete verminderte Geburtsgewicht und die erhöhte peri- und postnatale Mortalität entsprechen qualitativ den Befunden, die sich aus Humanstudien ergeben. Diese sind beim Menschen jedoch weniger konsistent berichtet als andere oben genannte Effekte.

Die Befunde haben in ihrer Höhe stützende Funktion für die Ableitung einer tolerierbaren Körperdosis, sind jedoch als Einzeldaten mit größerer Unsicherheit verbunden. Der LOAEL bei diesem Endpunkt würde mit 20 µg/kg und Tag leicht höher liegen als für Immuntoxizität und Neurotoxizität, die jedoch jeweils auch als (differenziertere) entwicklungstoxische Effekte angesehen werden können.

Zusätzliche Studien zur Entwicklungstoxizität sind in den oben berichteten Befunden zu neurotoxikologischen Effekten nach perinataler Exposition enthalten. Die zitierte Studie von Kaya et al. (2002) zeigt neben Verhaltensveränderungen im erwachsenen männlichen Tier nach pränataler und früher postnataler Exposition dosisabhängig signifikante Testosteronveränderungen oberhalb von 0,5 mg/kg und Tag (PCB-Kongeneren entsprechend rekonstituierter Muttermilch), im weiblichen Tier auch entsprechende Estradiolveränderungen bei gleicher Dosierung bereits bei 0,5 mg/kg und Tag. Die Anzahl der Nachkommen pro Wurf und das Geburtsgewicht waren bei höherer Dosierung (Effektdosis 4 mg/kg und Tag) signifikant herabgesetzt.

3.2.5 Schilddrüseneffekte

Humanbefunde und tierexperimentelle Daten (Tabellarische Zusammenfassung)

Durch PCB verursachte mögliche Schilddrüseneffekte sind wegen des postulierten Zusammenhangs von verminderten Schilddrüsenhormonspiegeln während der Fetalent-

wicklung und neurologischen Entwicklungsstörungen (zerebrale Neurogenese, Neuralentwicklung, Synaptogenese) von Relevanz (Aoki, 2001; ATSDR, 2000; Crofton und Rice, 1999; Lilienthal et al., 2000; Porterfield und Hendrich, 1993; Seegal, 2000) Die relevanten Daten für diesen Endpunkt sind in den Tabellen 19 und 20 zusammengefasst.

Tabelle 19: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Humandaten zu Schilddrüseneffekten

Kollektiv	**Studienkonzeption**	**Parameter**	**Ergebnisse**	**Bemerkungen**
Allgemeinbevölkerung, Deutschland oral; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Winneke et al., 1998b]	Deutscher Teil einer europäischen multizentrischen Studie zu perinatalen Effekten von PCB, 171 Mutter-Kind-Paare (169 Daten zu PCB im Nabelschnurblut, 131 Milchwerte).	TSH-Konzentrationen im Nabelschnurblut	TSH-Konzentrationen in Nabelschnurblut korrelieren mit PCB-Gehalten im Serum.	Mittlere PCB-Belastung (Summe der Kongenere 138, 153, 180) im Nabelschnurblut 0,39 µg/l, im Milchfett (2 und 4 w pp) 0,4 mg/kg (je Median; vgl. Walkowiak et al., 2001)
North Carolina Breast Milk and Formula Project, Allgemeinbevölkerung; oral; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Longnecker et al., 2000; Gladen et al., 1988; Rogan et al., 1986]	Untersuchung von Schilddrüsenparametern an einem Teilkollektiv von ca. 160 Kindern.	TSH-, gesamte T_4- und freie T_4-Konzentrationen im Nabelschnurblut.	Keine Korrelation der Schilddrüsenhormone zur PCB-Belastung in der Muttermilch (keine anderen Zusammenhänge untersucht).	PCB-Konzentrationen im mütterlichen Serum 9,1 µg/l, im Nabelschnurblut <4,3 µg/l, im Milchfett 1,8 mg/kg (bei Geburt); keine Auswertung der TT_3-Werte (lagerungsinstabil). Korrektur auf Confounder

Tabelle 19: Fortsetzung				
Kollektiv	**Studien-konzeption**	**Parameter**	**Ergebnisse**	**Bemerkungen**
Allgemeinbevölkerung in Nachbarschaft von PCB-Emittenden, oral, inhalativ, dermal Kongenerenmuster techn. Gemisch bzw. unklar [Langer et al., 1998; Osius et al., 1999]	Fall-Kontroll-Studie, 454 potenziell Exponierte im Vergleich zu 956 Personen ohne besondere PCB-Exposition.	Serum-TSH, Thyreoglobulin (TGB), Antikörper für Thyroid-Peroxidase (TPO-Ab), TGB (TGB-Ab) und TSH-Rezeptor (TSHR-Ab), makroskopische Untersuchung.	Erhöhtes mittleres Schilddrüsenvolumen bei Exponierten (kein Zusammenhang mit unterschiedlicher Iodaufnahme), keine weiteren Effekte.	Keine quantitativen Angaben zur PCB-Belastung.
	320 von 671 Kinder (7 - 10 Jahre) in Umgebung einer Sondermüllverbrennungsanlage.	Serumkonzentrationen an TSH, freiem T_3 und T_4.	Korrelation von Blutkonzentration an PCB 118 und erhöhten TSH-Werten; negative Korrelation von PCB-Gehalten der Kongenere 138, 153, 180, 183 und 187 mit freiem T_3; keine Zusammenhänge mit Werten für freies T_4.	Mittlere Blut-Gehalte (Summe der Kongenere 138, 153, 180) 0,39 µg/l; plus Kongenere 118, 170, 183 und 197 0,49 µg/l; Kongener 101 in keiner Blutprobe nachgewiesen. Cadmium-Belastung (Mittel: 0,18 µg/l) korreliert mit erhöhtem TSH und freiem T_4; Blei (mittlere Belastung 26,8 µg/l) und Quecksilber (mittlere Belastung 0,15 µg/l): keine Korrelation.

Tabelle 19: Fortsetzung

Kollektiv	Studien-konzeption	Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen
Allgemeinbevölkerung, NL; orale und pränatale Aufnahme; Kongenerenmuster Nahrung bzw. Muttermilch [Koopman-Esseboom et al., 1994, vgl. hierzu auch Kapitel 3.2.1, 3.2.3]	Prospektive Studie an 175 Mutter-Kind-paaren eines Gesamtkollektives von 207 Paaren, Detailuntersuchungen an Teilkollektiven Angabe von TEQ-Werten für PCB-Dioxin, Dioxin, koplanare PCB.	Gesamt-T_3- und T_4- Konzentrationen im mütterlichen Plasma, TSH-Konzentrationen im Nabelschnurplasma und im kindlichen Plasma (2 Wochen und 3 Monate).	TEQ-Werte für PCB/Dioxin-, Dioxin-, koplanare und nichtkoplanare PCB-Belastung in der Muttermilch korrelieren mit verringerten maternalen Gesamt-T_3-Plasmawerten im letzten Schwangerschaftsmonat, verringerten maternalen Gesamt-T_3- u. T_4-Werten 2 Wochen nach Entbindung und erhöhten TSH-Plasma-Werten bei den Kindern (2 Wochen und 3 Monate).	Mittlerer PCB-Gehalt im Milchfett 0,62 mg/kg (Summe von 26 Kongeneren) bzw. 0,43 mg/kg (Summe der Kongenere 118, 138, 153, 180) plus 26 µg/kg (Summe 3 dioxinartige Kongenere); im Nabelschnurblut 0,45 µg/l (Summe 118, 138, 153, 180). Korrektur auf verschiedene Confounder, keine Zusammenhänge mit Schwermetallbelastung.
Yusho, Yu-Cheng orale Aufnahme, Kongenerenmuster technisches Gemisch plus Verunreinigungen [Guo et al., 1999. Zusammenfassung in Aoki, 2001, ATSDR, 2000]	Yusho; ca. 1900 Personen, kontaminiertes Speiseöl mit PCB und polychlorierten Dibenzofuranen und Chinonen (PCDF, PCQ); Fall-Kontroll-Studien. Yu-Cheng; über 2000 Personen, Exposition wie Yusho; Fall-Kontroll-Studie an 800 Exponierten und 700 Kontrollen.	Yusho: verschiedene Schilddrüseneffekte Yu-Cheng: Fragebogen zur Häufigkeit von Schilddrüseneffekten.	Yusho: erhöhte T_3 und T_4-Konzentrationen; hoher PCB-Spiegel korreliert mit vermehrten Thyroglobulin-Antikörpern, keine Korrelation von T_3 oder T_4-Werten mit der PCB-Belastung. Yu-Cheng: signif. erhöhtes zusätzliches Risiko für Kropfbildung (mit Behandlungsnotwendigkeit).	Serumwerte bis 700 µg/l (akut) bei Yu-Cheng, 6 µg/l PCB bei Yusho (nach 5 Jahren); wegen massiver Mischexposition mit PCDF und PCQ wird diesen beiden Stoffgruppen ein relevanter, teilweise sogar mehrheitlicher Beitrag bei der Auslösung der Effekte zugesprochen.

Tabelle 19: Fortsetzung				
Kollektiv	**Studien-konzeption**	**Parameter**	**Ergebnisse**	**Bemerkungen**
Berufliche Exponierte; inhalative, dermale und orale Aufnahme, Kongenerenmuster technische Gemische [Emmett et al., 1988a,b; Langer et al., 1998]	Verschiedene Kollektive, Inhalation von PCB als Transformatorflüssigkeiten (unterschiedl. Aroclorgemische), im Vergleich zu nicht exponierten Kollektiven.	Untersuchung von T3 und T4, bei Langer et al. zusätzlich Gesamt-T4, Serum-TSH, Thyroglobulin (TGB), Antikörper für Thyroid-Peroxidase (TPO-Ab), TGB (TGB-Ab) und TSH-Rezeptor (TSHR-Ab), makroskopische Untersuchung.	Niedrigeres totales und freies T_4 bei Belasteten (Emmett et al., 1988a,b), innerhalb normaler biologischer Varianz, keine Korrelation mit individueller PCB-Belastung; erhöhtes mittleres Schilddrüsenvolumen (kein Zusammenhang mit unterschiedlicher Iodaufnahme), vermehrt TPO-, TGB und TSHR-Ab bei Exponierten (Langer et al., 1998).	Emmett et al., 1988a,b: geringe Belastung (0,01 - 12 µg/m^3 Aroclor 1260), kleines Kollektiv; Langer et al. (1998): keine quantitativen Angaben zur PCB-Belastung.

Tabelle 20: Zusammenfassung der tierexperimentellen Daten zu Schilddrüseneffekten

Studienkonzeption	**Effekte/untersuchte Parameter**	**Autor**
Wistar-Ratten, 7 d Exposition über Futter, Aroclor 1254	LOAEL 2,5 mg/kg · d: totale T_4-, nicht aber T_3- Serumkonzentration verringert, histologische Veränderungen (Dosis unklar, evtl. erst bei höherer Dosis); Kein NOAEL	Price et al., 1988
Sprague-Dawley-Ratten, 7 d, Exposition über Futter, Aroclor 1254	LOAEL 2,3 mg/kg · d: totale und freie T_4-Serumkonzentration verringert, bei 4,6 mg/kg · d auch totales, aber nicht freies T_3 verringert; kein NOAEL	Hood et al., 1999
Sprague-Dawley-Ratten, 36 d Exposition über Futter (ab Trächtigkeitstag 6 bis zur Entwöhnung), Aroclor 1254	LOAEL 1 mg/kg · d: verringerte T_4-Serumkonzentrationen bei den Nachkommen; kein NOAEL	Zoeller et al., 2000

Tabelle 20: Fortsetzung		
Studienkonzeption	**Effekte/untersuchte Parameter**	**Autor**
Long-Evans-Ratten, 36 d Exposition über Futter (ab Trächtigkeitstag 6 bis zur Entwöhnung), Aroclor 1254	LOAEL 1 mg/kg · d: verringerte freie und totale T_4-Serumkonzentrationen bei den Nachkommen, bei 4 mg/kg · d zusätzlich erhöhte Fetenletalität; kein NOAEL	Goldey et al., 1995
Osborne-Mendel-Ratten 4 w Exposition über Futter, Aroclor 1254	LOAEL 0,25 mg/kg · d: erhöhte T_3-Konzentration im Serum, veränderte Struktur der Thyroidfollikel, bei höheren Dosen zusätzlich verringerte T_4-Konzentration im Serum; kein NOAEL.	Collins und Capen, 1980; Collins et al., 1977
Sprague-Dawley-Ratten, 51 d Exposition über Futter(während Trächtigkeit und 30 d pp), Aroclor 1254	LOAEL 0,1 mg/kg · d : verringerte totale T_3- und T_4-Serumkonzentrationen bei den Nachkommen; kein NOAEL	Provost et al., 1999
F-344-Ratten, 15 w Exposition via Gavage, Aroclor 1254	LOAEL 0,1 mg/kg · d : verringerte T_4-Serumkonzentrationen; kein NOAEL	Gray et al., 1993
Sprague-Dawley-Ratten, 5 Monate Exposition über Futter, Aroclor 1254	LOAEL 0,09 mg/kg · d: verringerte T_3- und T_4-Serumkonzentrationen (nicht aufgrund erhöhter Clearance); kein NOAEL	Byrne et al.1987
Sprague-Dawley-Ratten, 30 d Exposition über Futter, Aroclor 1242	LOAEL 0,033 - 0,045 mg/kg · d (unterschiedliche Angabe der Autoren): erhöhte Serumwerte für totale T_3- und T_4-Konzentrationen (histologische Schilddrüsenveränderungen nur nach inhalativer Exposition); kein NOAEL	Casey et al., 1999
Verschiedene Studien an Rhesusaffen mit chronischer Exposition gegenüber Aroclor 1254	LOAEL 0,2 mg/kg · d: Schilddrüsenvergrößerungen und histologische Veränderungen des Organs; NOAEL 0,08 mg/kg · d für Schilddrüsenhormon-Veränderungen im Serum oder histologischen Veränderungen.	Arnold et al., 1993a,b; 1995; 1997; Tryphonas et al. (1986)

Diskussion

Allgemeines zur Bewertung von Schilddrüseneffekten

Schilddrüsenhormone regeln Zellteilung und -reifung sowie die Stoffwechselaktivität. Die Hormone besitzen zwei verknüpfte aromatische Ringe, die in 3- und 5-Position an beiden Ringen iodiert sind (T3: 3,3',5-iodiert, T4: 3,3',5,5'-iodiert). Sie haben damit eine deutliche Strukturanalogie zu PCB-Kongeneren, die ein entsprechendes Substitu-

ierungsmuster aufweisen; die Strukturanalogie wird durch eine metabolische 4'-Hydroxylierung noch höher.

T4 wird zu etwa 90% im menschlichen Plasma an Thyroxin-bindendes Globulin oder Transglobulin gebunden, nur etwa 10% finden sich als freies T4 (fT4). Daneben binden Spezies-spezifisch unterschiedliche Mengen an T4-spezifischem Transthyretrin. Nur freies T4 wird durch die 5'-Deiodase zu T3 aktiviert (etwa 30% des gesamten Umsatzes); weiteres T4 wird zu reversem T3 (3,5,5'-T3) oder in der Leber durch andere Stoffwechselwege inaktiviert (Isselbacher et al., 1997). Die Hormonwirkungen werden der zirkulierenden Konzentration an freiem T3 (etwa 30% des Gesamt-T3) zugeschrieben. Hierzu gehören alle Wirkungen, die durch den intrazellulären Thyroxin-Rezeptor vermittelt werden, sowie die Regelung der Schilddrüsenfunktion und des Schilddrüsenwachstums über Thyroxin-stimulierendes Hormon (TSH) aus der Hypophyse. Dabei bewirkt eine länger andauernde Erhöhung des TSH als Folge eines T3-Mangels eine Vergrößerung der Schilddrüse, die durch Größenmessung oder durch Histologie nachweisbar ist.

Die Schilddrüsenfunktion kann durch Messung der zirkulierenden Schilddrüsenhormon-Spiegel sowie durch Größe und Histologie nachgewiesen werden. Routinemäßig werden die Gesamtkonzentrationen an T3 (total T3 = TT3) und T4 (total T4 = TT4) sowie die freien Konzentrationen (fT3 und fT4) sowie die Konzentration von TSH gemessen. Die biologischen Streubreiten sind für alle drei Parameter hoch; der Normalwert ist dabei individuell unterschiedlich und hängt vom Ausmaß der Belastung ab. Weitere, nicht routinemäßig gemessene Parameter sind Thyroxin-bindendes Protein (Transthyretrin)und Thyreoglobulin. Pathologisch können Antikörper gegen Thyreoglobulin, Thyroxin-Peroxidase oder den TSH-Rezeptor nachgewiesen werden (Isselbacher et al., 1997).

Die Bestimmung von Schilddrüsenhormonen erfolgt mittels RIA; PCBs können aufgrund struktureller Ähnlichkeiten mit den verwendeten diagnostischen Antikörpern interferieren. Diese Störungen der Analytik sind bekannt, quantitativ führen sie bei der

bekannten Schwankungsbreite jedoch zu tolerierbaren Abweichungen der Messwerte (Dr. L. Dibbelt, Institut für Klinische Chemie, Medizinische Universität Lübeck, persönliche Mitteilung). Da eine Korrektur um diese Messabweichungen sehr aufwendig und nur für Einzelproben durchzuführen ist, werden üblicherweise die unkorrigierten Messwerte angegeben (Dr. L. Dibbelt, persönliche Mitteilung).

Bei tierexperimentellen Untersuchungen besteht die zusätzliche Möglichkeit der histologischen Schilddrüsenuntersuchung. Ergebnisse dieser Untersuchungen werden semiquantitativ angegeben. Beobachtete histologische Veränderungen sind zuverlässige Indikatoren für Störungen der Schilddrüsenfunktion oder -regulation (Isselbacher et al., 1997).

Humandaten zu Schilddrüseneffekten

In einer deutschen Studie an 171 Mutter-Kind-Paaren fand sich eine geringe TSH-Erhöhung im Nabelschnurblut innerhalb der biologischen Streubreite, die mit dem PCB-Gehalt des kindlichen Serums korrelierte (Winneke et al., 1998b). Im Rahmen der North Carolina Breast Milk and Formula Projects wurden TT4 und fT4 sowie TSH im Nabelschnurblut gemessen. Die Autoren fanden keine Korrelation zum PCB-Gehalt des Nabelschnurblutes; die unphysiologisch niedrigen Messwerte für T3 wurden nicht ausgewertet und auf einen Abbau während der Lagerung zurückgeführt (Longnecker et al., 1998). Gering erniedrigte T4- und T3-Werte fanden sich nur in einer japanischen Population mit erhöhter Exposition gegenüber Dioxin-TEQ, wobei der PCB-Anteil nicht getrennt ausgewiesen war (Nagayama et al., 1998).

In einer Studie an 175 Neugeborenen in den Niederlanden fanden Koopman-Esseboom et al. (1994) während der Schwangerschaft verminderte TT3-Werte; nach der Entbindung waren TT3 und TT4 vermindert. Alle anderen Parameter (TSH, fT4, sowie fT3 während der Schwangerschaft) waren unverändert. Normalerweise bleiben während der Schwangerschaft die Schilddrüsenparameter unverändert, mit Ausnahme eines leicht erhöhten T3-Gehaltes (Isselbacher et al., 1997). Bei den Kindern waren in der 2. Woche bzw. im 3. Monat lediglich die TSH-Spiegel erhöht. Die Autoren geben

Korrelationskoeffizienten mit TCDD-Äquivalenten an für Gesamt-PCB sowie für planare und nicht-koplanare PCB; die Korrelationen waren für planare PCB besser als für nicht-koplanare PCB (Koopman-Esseboom et al., 1994).

Osius et al. (1999) bestimmten bei 671 Kinder, die in der Umgebung einer Sondermüll-Verbrennungsanlage leben, die Serum-PCB-Kongenere sowie T3, T4 und TSH. Sie finden für 5 Kongenere (138, 153, 180, 183, 187) eine negative Korrelation mit dem fT3-Gehalt, für PCB 118 erhöhte TSH-Werte. Mit den T4-Konzentrationen korrelierten die PCB-Plasmakonzentrationen nicht (Osius et al., 1999).

Persky et al. (2001) werteten bei Personen von Haushalten von Anglern in Wisconsin Blutproben auf Hormonveränderungen in Abhängigkeit von PCB-, DDE-Belastungen im verzehrten Fisch aus. Die Autoren finden einen Zusammenhang zwischen Fischkonsum und PCB Exposition auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen und SHBG („sex hormone-binding globuline-bound testosteron“). Diese neuerliche Studie wurde in der vergleichenden Auswertung (siehe auch Tabelle 19) noch nicht berücksichtigt.

Bei potentiell exponierten Erwachsenen (ohne spezifische Angabe der Belastungshöhe) fand Langer et al. (1998) ein vergrößertes Schilddrüsenvolumen, wie sie auch in Nachuntersuchungen bei Patienten des Yu-Cheng-Kollektivs deutlich war (Aoki, 2001).

In allen Humanstudien, insbesondere in den Daten über Patienten des Yu-Cheng-Kollektivs, ist ein deutlicher Beitrag von PCDD und PCDF zu erwarten. Dies führt dazu, dass Nakayama et al. (1998) sowie Koopman-Esseboom et al. (1994) eine Auswertung nach TCDD-Äquivalenten vornahmen, nicht direkt nach den PCB-Konzentrationen.

Tierexperimentelle Daten zu Schilddrüseneffekten

Untersuchungen zu Schilddrüseneffekten nach PCB-Expositionen liegen vor allem in Ratten und Affen vor. Neben zirkulierenden Hormonen wurden histologische Untersuchungen durchgeführt. In den ersten 8 in der Tabelle 20 zusammengestellten Untersuchungen an Ratten wurden zwischen 0,09 und 2,5 mg/kg · d Aroclor 1254 über 7 bis

150 Tage verfüttert. Übereinstimmend fand sich ein verringerte T4-Gehalt. Widersprüchlich sind die Daten für T3; während Collins und Capen (1980) erhöhte T3-Konzentrationen berichteten, fanden Byrne et al. (1987) und Provost et al. (1999) verringerte Werte. Diese beiden Studien hatten mit 51 und 150 Tagen relativ lange Expositionszeiten und verwendeten mit 0,09 bzw. 0,1 mg/kg · d die niedrigsten Testdosierungen. In der Studie von Gray et al. (1993) mit vergleichbaren Dosierungen und Expositionszeiten wurde T3 nicht gemessen.

Im Gegensatz zu diesen Studien fanden Casey et al. (1999) in einer Inhalationsstudie mit etwa 35 µg/kg · d Aroclor 1242, einem niedriger chlorierten Kongenerengemisch, eine *Erhöhung* von T4 und T3 im Serum. Daneben sind histologische Veränderungen im Sinne einer Schilddrüsenstimulation (Hypertrophie) beschrieben. Diese Aroclor-Konzentration ist die niedrigste beschriebene Schilddrüsen-toxische Konzentration. Neben der unklaren Bilanz in der Studie von Casey et al. (Wiederfindung >>100% in der Inhalationsgruppe) können auch unterschiedliche Kongenerenzusammensetzungen für diese Effekte verantwortlich sein.

T4-Serumhormonverringerungen bei Muttertieren wurden in Ratten beobachtet; auch bei den Nachkommen wurden T4-Verringerungen, z.T. auch T3-Verringerungen beobachtet (Goldey und Crofton, 1998).

In Rhesus-Affen fanden sich histologische Veränderungen (vergrößerte Follikelzellen und Gesamtdrüse) ab 200 µg/kg · d PCB; Hormonspiegel waren nicht verändert. Cynomolgus-Affen hatten bei derselben PCB-Dosis keine histologischen Veränderungen (Tryphonas et al., 1986). In dieser Studie wird für Affen ein NOAEL von 0,08 mg/kg · d angegeben.

Bewertung von Schilddrüseneffekten

Kongenerenspezifität

Die Bindung von PCB-Metaboliten an Transthyretin, sowie an Enzyme, die T4, T3 oder deren Abbauprodukte verstoffwechseln, ist kongenerenspezifisch. In vivo konnte

in Mäusen die Bindung von hydroxyliertem 3,3',4,4'-TCB an Transthyretrin nachgewiesen werden (Darnerud et al., 1996), mit einer 50%-igen Hemmung der T4-Bindung bei 10 mg/kg TCB. Sinjari und Darnerud (1998) fanden bei 5 µmol/kg ≈ 1,7 mg/kg eine Anreicherung des Metaboliten 4-OH-3,5,3',4'-TCB im fetalen Plasma, mit der doppelten Konzentration gegenüber dem mütterlichen Wert. Morse et al. (1996) zeigten, dass in pränatal mit 5 bzw. 25 mg/kg KG PCB exponierten Ratten der zerebrale Gehalt an T4 absinkt; durch eine gleichzeitige Zunahme der Deiodase bleibt der T3-Gehalt (wirksames Hormon) gleich hoch.

Vergleichende Untersuchungen mit Aroclor 1242 an Hühnern (Gould et al., 1997) und eine Inhalationsstudie mit Aroclor 1242 an Ratten (Casey et al., 1999) zeigen Wirkungen auf die Schilddrüsenstruktur bei Dosierungen, in denen vergleichbare Studien mit Aroclor 1254 keine Effekte haben (siehe Tabelle 20). Casey et al. (1999) weisen darauf hin, dass (manche?) niederchlorierte PCB eine deutlich höhere Toxizität haben können als hochchlorierte Kongenere. Die Bedeutung dieser Befunde für die Risikoabschätzung ist derzeit noch unklar. Der Befund der Studie von Casey et al. (1999) ist hinsichtlich der tatsächlichen Exposition zu hinterfragen, die Studie von Gould et al. (1997) wurde in Hühnern durchgeführt. Daher werden weitere Daten zur Kongeneren-spezifischen Wirkung von PCB auf die Schilddrüse benötigt, um eine endgültige Klärung der Frage zu ermöglichen, ob niedrig chlorierte Kongenere eine höhere Schilddrüsentoxizität haben als das meist verwendete, höher chlorierte Gemisch Aroclor 1254, bzw. die Kongenerenzusammensetzung in Nahrung oder Muttermilch.

In Humanstudien finden sich in einigen Studien (siehe oben) geringe Veränderungen der T3- und T4-Konzentrationen innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Auch die TSH-Erhöhungen sind noch innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Die von Osius et al. (1999) gefundene Korrelation von PCB 118, nicht aber von 5 weiteren Kongeneren mit dem TSH-Anstieg weist auf kongenerenspezifische Wirkungen hin; diese Annahme wird durch Tierversuche (zusammengefasst in ATSDR, 2000) und in vitro-Versuche (Darnerud et al., 1996, Sinjari und Darnerud,

1998) unterstützt. Veränderungen der Hormonspiegel können neben einer Interferenz von PCB mit T4 zum Teil auch auf methodische Probleme der Bestimmung zurückgeführt werden. Bisher existieren keine quantitativen Daten zur Interferenz von Serum-PCB mit den zur Bestimmung verwendeten, kommerziellen RIA-Verfahren.

Speziesvergleich

Die Ergebnisse der Tierversuche sind nicht direkt übertragbar. In der Ratte erfolgt die Serumbindung von T4 in wesentlich größerem Maße an Transthyretin als beim Menschen, bei dem Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) eine wesentlich größere Rolle spielt. Daher sind beim Menschen geringer ausgeprägte T4-Abnahmen zu erwarten, was mit den berichteten geringen Verminderungen in Einklang steht. Die vor allem bei Kindern gefundene TSH-Erhöhung (siehe Tabelle 19; Winneke et al., 1998b; Osius et al., 1999; Koopman-Esseboom et al., 1994) weist auf eine Störung des Regelkreises zwischen T3 und TSH hin. Die hieraus zu erwartende Schilddrüsenvergrößerung ist beim Menschen bisher nur von Langer et al. (1998) bei beruflich Exponierten sowie bei den Opfern der Yu Cheng-Katastrophe (Aoki, 2001) belegt. Unterstützend sind Ergebnisse aus Tierversuchen zu werten, die Veränderungen der Schilddrüsengröße (Tryphonas et al., 1986; Arnold et al., 1993a,b) und/oder der histologischen Schilddrüsenstruktur (Price et al., 1988; Casey et al., 1999; Arnold et al., 1993a,b; Tryphonas et al., 1986) ab einer Konzentration von 0,2 mg/kg · d finden.

Dabei scheinen Ratten und Affen für Veränderungen der Schilddrüsenstruktur in etwa gleich empfindlich zu sein (gleiche Minimaldosis von etwa 200 µg/kg · d PCB für Hypertrophie-Entwicklung: Collins und Caper 1980; Arnold et al., 1993a,b).

Bisher gibt es keinen Anhalt, dass Menschen (Erwachsene) für Schilddrüsenwirkungen von PCB wesentlich empfindlicher sind als Affen. Die vorliegenden Studien an Kindern und Erwachsenen, sowie die Befunde an Yu Cheng-Patienten zeigen eine Hypertrophie als einzigen Hinweis auf Schilddrüsen-Wirkungen; bisher gibt es keinen Hinweis auf klinisch manifeste Über- oder Unterfunktionen oder von maligner Entartung (ATSDR, 2000; für Yu Cheng-Patienten: Aoki, 2001)

Fazit: Schwellenwerte für eine Schilddrüsentoxizität beim Menschen lassen sich aus den bisherigen epidemiologischen Studien nicht ableiten. Einige Untersuchungen an Kindern zeigen geringe Erhöhungen der Parameter TSH, manche auch von T4. Eine Zunahme des Schilddrüsenvolumens findet sich bei Yu Cheng-Patienten (Aoki, 2001) und in einer Studie an beruflich Exponierten (Langer et al., 1998).

Aus Tierversuchen mit dem Endpunkt „deutliche Schilddrüsenhypertrophie“ ergibt sich für Ratten ein LOAEL von 90 µg/kg · d (Byrne et al., 1987). Für Affen wird ein LOAEL von 200 µg/kg · d und ein NOAEL von 80 µg/kg · d Aroclor 1254 angegeben (Arnold et al., 1993a,b). Diese Werte liegen wesentlich (>10fach) über den für neurotoxische oder immuntoxische Wirkungen angegebenen Schwellen.

Einige bewertungsrelevante neurotoxische Effekte werden als möglicher Sekundäreffekt auf veränderte Schilddrüsenhormonwerte diskutiert. Insofern sollten entsprechende Studien, auch im Interspeziesvergleich zwischen Ratte und Mensch, intensiv verfolgt werden.

3.2.6 Hepatotoxizität

Hepatotoxizität bei Nagern ist ein Endpunkt, der in den Bewertungen der Toxizität der PCB in Deutschland eine zentrale Rolle spielt (vgl. z.B. DFG, 1988; Sagunski et al., 1997). Als relevante Parameter werden die spezifische Induktion von Enzymen, die Freisetzung von Leber-spezifischen Enzymen, histologische Veränderungen der Leberstruktur und die Induktion von autonomen Foci gezeigt.

In einer neuen Kanzerogenitätsstudie an Ratten (Mayes et al., 1998) bewirkte die 2-jährige Gabe von 25 - 200 mg/kg Aroclorgemischen im Futter jeweils in der niedrigsten Dosis (1 - 2,8 mg/kg · d, je nach Aroclorgemisch und Geschlecht) histologische Leberveränderungen, bei weiblichen Tieren auch hepatokanzerogene Wirkung. Angesichts der Effektschwere wird damit der NOAEL für Hepatotoxizität von 100 µg PCB/kg und Tag aus der Studie von Chen und Dubois (1973) in dieser Höhe in Frage gestellt. Bei 80 µg/kg · d Aroclor finden sich in Affen gering erniedrigte Serum-

spiegel an Carnitin, Bilirubin und Globulinen (Arnold et al., 1997); diese Befunde können als hepatotoxische Effekte interpretiert werden.

Die Arbeitsgruppe um Chu (Chu et al., 1996a,b; Chu et al., 1998) exponierten Sprague-Dawley-Ratten gegenüber PCB-Einzelkongeneren, mit 0,05; 0,5; 5 und 50 ppm des jeweiligen Kongeners in der Nahrung.

Tabelle 21: Hepatotoxische histologische Effekte in Ratten (Chu et al., 1996a,b; Chu et al., 1998)

Kongener	**Hepatotoxische histologische Effekte**		
PCB 28	LOAEL (Lipidtröpfchenerhöhung, SER proliferation)	5	ppm
PCB 105	LOAEL (Histologie, Vitamin A-Gehalt)	0,5	ppm
PCB 153	LOAEL (Fettleber, vergrößert)	5	ppm

Als NOAEL wird für PCB 105 0,05 ppm im Futter entsprechend ca. 3,9 µg/kg und Tag angegeben. Zusätzlich wurden weitere Effekte beobachtet (siehe Neurotoxizität).

Somit liegt der NOAEL (Hepatotoxizität) für PCB 105 für Ratten im gleichen Dosisbereich wie der LOAEL für andere Endpunkte (Neurotoxizität, Immuntoxizität) bei Affen. Bei gewichtet additiver Wirkung verschiedener PCB-Kongenere auf die Leber wäre ein NOAEL < 40 µg Gesamt-PCB/ kg Körpergewicht und Tag zu erwarten, da für zwei dominierende PCB (PCB 28 und PCB 153) bei dieser Dosis ein NOAEL gefunden wurde. Eine weitergehende quantitative Auswertung der hepatotoxischen Effekte von PCB bei Ratten ist zur Zeit nicht möglich.

Fazit: Die in früheren Bewertungen herangezogene Effektschwelle für Hepatotoxizität kann auf Basis neuerer Untersuchungen nicht aufrecht erhalten werden. In einer Neubewertung würde auch für diesen Endpunkt von einem deutlichen niedrigeren LOAEL auszugehen sein. Wegen der insgesamt schlechter dokumentierten Datenlage und der durch Humanstudien besser abgesicherten Relevanz anderer Endpunkte wird jedoch darauf verzichtet, die Hepatotoxizität als kritischen Endpunkt näher zu prüfen.

3.2.7 Weitere toxische Wirkungen von PCB

In der Affenstudie von Tryphonas et al. (1989, 1991) wurden weitere, oben nicht erwähnte Befunde an PCB-exponierten Affen erhoben. Tryphonas et al. (1989, 1991) fand bei Rhesusaffen ab 5 µg/kg · d Entzündungen und Verdickungen der Meibom-Drüsen (Talgdrüsen) am Auge. Die histologischen Belege in der Publikation von Arnold et al. (1995) zeigen verkleinerte Drüseninhalte mit Retention von Talg und (analog zur Akne) erfolgenden entzündlichen Prozessen. Nach Angaben von McNulty et al. (1980), der männlichen Rhesusaffen die definierten Kongenere 2,2',5,5'-TCB und 3,3',4,4'-TCB verabreichte, entstanden vergleichbare Veränderungen von Talgdrüsen in Auge, Hörkanal und Haut nur nach Gabe des koplanaren Isomers 3,3',4,4'-TCB. Die Daten beider Autoren lassen vermuten, dass die Atrophie der Talgdrüsen in der Haut, sowie die beobachteten Veränderungen der spezialisierten Meibom'schen Drüsen einem gemeinsamen Mechanismus zugrunde liegen.

Analoge Veränderungen sind bisher nur bei den Yusho- und Yu-Cheng-Patienten berichtet (Aoki, 2001). Die Symptome können mechanistisch als Drüsenatrophie (Verschluss der Ausführungsgänge und Retention) interpretiert werden. Das Fehlen entsprechender Befunde auch bei hoch exponierten Menschen könnte auf einer Spezies-spezifischen Empfindlichkeit beruhen; diese bei Affen beobachtete Wirkung wird wegen der bisher weitgehend fehlenden Beobachtung (nur bei hoch exponierten Menschen) nicht für die Bewertung der Toxizität herangezogen.

Ab 20 µg/kg · d finden sich vermehrte Thrombozytenzahlen bei gleichzeitig verringerten Thrombozytenvolumina, ab 80 µg/kg · d verminderte Retikulozytenzahlen. Werte für Hämoglobin oder Hämatokrit sind jedoch normal. Die Autoren kommentieren diesen Befund nicht. Bei fehlenden weiteren Zeichen einer direkten Knochenmarksschädigung kann dieser Befund nicht eingeordnet werden. Da keine Störungen der Blutgerinnung berichtet werden, wird diesem isolierten Zeichen einer Knochenmarkstoxizität zur Zeit kein wesentlicher Krankheitswert zugeordnet, er geht nicht in die Toxizitätsbewertung ein.

Den in Affen ab einer Konzentration von 5 µg/kg · d Aroclor nachweisbaren Veränderungen der Meibom'schen Drüsen entspricht kein direktes Korrelat beim Menschen. Da entsprechende Beobachtungen beim Menschen erst in sehr hohen Konzentrationen berichtet wurden (Yusho; Aoki, 2000) wird dieser Beobachtung derzeit keine Relevanz beigemessen.

3.3 Ableitung einer tolerierbaren Körperdosis nach oraler Aufnahme als zugeführte und als resorbierte Dosis

Für die Ableitung einer tolerierbaren Körperdosis für den Oralpfad sind nach Gesamtbetrachtung der Daten zu Untersuchungen am Menschen und tierexperimentellen Befunden folgende Endpunkte bewertungsrelevant (die Darstellung der zentralen Studien und eine Diskussion der Adversität der beobachteten jeweiligen Effekte findet sich getrennt nach Endpunkten in Kapitel 3.2):

- Neurotoxizität (vor allem neurologische Entwicklungsstörungen)
- Immuntoxizität

Die Befunde zu Schilddrüseneffekten, Entwicklungsstörungen und Fortpflanzungseffekten aus Tierstudien sind eindeutig, was die Kausalität zur PCB-Exposition anbelangt. Die entsprechenden Ergebnisse aus Humanstudien sind weniger abgesichert. Teilweise liegen die Effektdosen oberhalb derer, die für die Ableitung der tolerierbaren Dosis herangezogen werden. Aus diesem Grund werden die Befunde zu diesen Endpunkten als unterstützend gewertet, gehen aber in die Ableitung formal nicht ein.

3.3.1 Effektdosen beim Menschen

Die Effekte zu den Endpunkten Neurotoxizität und Immuntoxizität wurden beim Menschen nach Exposition unter Umweltbedingungen bei vergleichbaren Körperbelastungen beobachtet. Es ist also anzunehmen, dass sich die abzuleitenden Schwellendosen für die unterschiedlichen Endpunkte nicht wesentlich unterscheiden. Eine exakte Dosisangabe ist anhand der Humanstudien nicht möglich, da die Expositionsdaten

ungenau sind und keine der entsprechenden Studien neben der inneren Belastung auch die Zufuhr an PCB ermittelte.

Aufgrund einer überschläglichen Rechnung ergibt sich eine abgeschätzte Effektdosis beim Menschen: eine Milchfettkonzentration von ca. 0,7 mg Gesamt-PCB/kg (errechnet auf Basis der Angaben der Studie von Winneke et al., 1998a) lässt sich überschläglich auf eine maternale zugeführte PCB-Dosis von ca. 40 - 85 ng/kg und Tag umrechnen (LOAEL). Hierfür setzen wir voraus, dass die Milchfettkonzentration etwa linear mit der aufgenommenen PCB-Dosis korreliert:

Tabelle 22: Abschätzung der Effektdosis beim Menschen

Jahr	**Milchfettkonzentration**	**Zugeführte Dosis**	**Quelle; Bemerkungen**
ca. 1985	1 mg/kg	60-120 ng/kg · d	DFG, 1988
ca. 1990-1995	0,7 mg/kg	40-85 ng/kg · d	linear interpoliert von Milchfett auf Zufuhr
ca. 1997-1998	0,5 mg/kg	30-80 ng/kg · d	linear interpoliert von Milchfett auf Zufuhr
berechnet nach Winneke et al. (1998a); Milchfettwerte · 1,64; vgl. Kapitel 4			

Die Effektschwelle (tolerierbare zugeführte bzw. aufgenommene Dosis) wäre danach deutlich unter dem LOAEL von 40 - 85 ng/kg und Tag anzunehmen.

Zwar ist die vom Säugling aufgenommene Dosis aufgrund der Muttermilchbelastung erheblich höher (0,7 - 3 µg/kg · d, vgl. Kapitel 4) und ggf. bei der Bewertung von Effekten zu berücksichtigen, die ausschließlich von der Exposition durch Stillen herrühren. Nachdem aber auch in verschiedenen Studien der Einfluss pränataler Belastung gezeigt wurde, bestimmt die Expositionshöhe der Mütter die Effektdosis.

3.3.2 Effektdosen beim Tier

Da die vorliegenden Humandaten keine Ableitung eines verlässlichen LOAEL oder NOAEL erlauben, müssen zur Ableitung einer tolerierbaren Körperdosis ersatzweise die Befunde der Tierstudien unter definierten Bedingungen herangezogen werden. Die

bewertungsrelevanten LOAEL bzw. NOAEL-Werte sind in der folgenden Tabelle 23 zusammengefasst.

Tabelle 23: LOAEL- und NOAEL-Werte für die kritischen Endpunkte in Tierstudien (Dosen in µg/kg · d)

Endpunkt	Spezies	LOAEL	NOAEL	Autor
Neuro-toxizität	Affe	7,5 µg/kg · d; rekon-stituierte Milch	-	Rice, 1999; Rice und Hayward, 1999
	Affe	6 µg/kg · d[1]; Aroclor 1248	-	Bowman et al., 1981; Mele et al., 1986
Immun-toxizität	Affe	5 µg/kg · d ; Aroclor 1254	-	Tryphonas et al., 1989; 1991

[1]: der LOAEL der Studie mit Aroclor 1248 ist wegen der Versuchskonzeption von eingeschränkter Verlässlichkeit

Es zeigt sich bei dieser vergleichenden Betrachtung, dass bei den Affen, wie beim Menschen, vergleichbare Effektdosen für die unterschiedlichen Endpunkte zu beobachten sind. Die numerischen Unterschiede resultieren offensichtlich aus der Dosisabstufung des jeweiligen Studiendesigns und nicht einer unterschiedlicher Sensitivität, d.h. beide Endpunkte besitzen die gleiche Relevanz, deutliche Unterschiede in der Toxizität verschiedener PCB-Gemische sind nicht ersichtlich. Ähnlich gilt dies auch bei Ratten für unterschiedliche Endpunkte (die jedoch nur unterstützend gewertet werden, s.o.). Formal wird eine tolerierbare Körperdosis auf Basis der Studien zu neurotoxischen Effekten abgeleitet, da diese eine bessere Validierung im Interspeziesvergleich (zur Ratte, aber auch zum Menschen) ermöglicht, jedoch ergäbe sich auf Basis der immuntoxischen Wirkungen ein Wert in vergleichbarer Höhe. Da für beide Endpunkte beim Menschen bei gleicher Expositionshöhe noch Wirkungen gefunden wurden, ohne dass Unterschiede in der Dosis-Wirkungsbeziehung oder in der Wirkstärke abgesichert werden können, wird auch tierexperimentelle LOAEL auf die Spanne

$$5 - 7{,}5\ \mu g/kg \cdot d$$

bezogen und diesen Dosisbereich zur Basis für die Extrapolation genommen.

3.3.3 Extrapolation der Tierbefunde

Abschätzung eines NOAEL aus dem experimentell erhaltenen LOAEL

Nachdem aus keiner der vorliegenden bewertungsrelevanten Studien ein NOAEL ersichtlich ist, muss ein NAEL mittels eines Extrapolationsfaktors auf Basis des LOAEL ermittelt werden.

Als Defaultwert wird für diese Extrapolation ein Faktor von 10 bei der Methodik für TRD-Werte vorgesehen. Da keine tierexperimentellen Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung bei neurotoxischen Effekten vorliegen, ergeben sich daraus keine Möglichkeiten zur Modifikation des Faktors für diesen Extrapolationsschritt.

Andererseits wurden in einer neuerlichen Auswertung von Jacobson et al. (Jacobson et al., 2002) der Versuch unternommen, aus den vorliegenden Studien zur Neurotoxizität beim Menschen (North Carolina -Studien, Michigan - Studien, Niederlande - Studien) eine Benchmarkdosis zu berechnen. Die Benchmarkbetrachtung ermöglicht grundsätzlich die Berücksichtigung von Dosis-Wirkungsbeziehungen. Im vorliegenden Fall wurde jedoch von uns verzichtet, die entsprechende Berechnung für die Abschätzung eines NAEL heranzuziehen, weil

- die wichtigen Daten des deutschen Kollektivs nicht eingeflossen waren,
- der Maßstab der Bewertung durch komplexere Intelligenztests gewählt wurde (Full Scale IQ, Reading word comprehension, Mental rotation, McCarthy memory scale). Es wäre zu erwarten, dass der Einschluss z.B. des Bailey-Tests oder des NBAS-Tests (vgl. Tabellen 9 und 11) relevanten Einfluss auf die Höhe der Benchmarkdosis hätte.

Bei unzureichenden Hinweisen auf die Steilheit der Dosis-Wirkungsbeziehung aus dem Tierexperiment oder den Humanbeobachtungen wird demnach der Defaultfaktor von 10 für Abschätzung eines NAEL beibehalten.

Interspeziesdifferenzen, qualitative und quantitative Aspekte

Mehrfach wurde die Ansicht geäußert, der Mensch sei nicht empfindlicher oder sogar weniger empfindlich als der Affe (vgl. z.B. Kimbrough, 1995; Sagunski et al., 1997; WHO, 1990) und eine Übertragbarkeit der Befunde auf den Menschen sei deshalb, zumindest quantitativ, problematisch:

- Diese Einschätzung basiert zum einen auf den Befunden zu dermalen/dioxinartigen Effekten. Da die Affen bezüglich Hauteffekten allem Anschein nach sensibler reagieren als der Mensch (vgl. Kapitel 3.2.7), wurde dieser Endpunkt hier nicht in die Bewertung einbezogen.
- Zum zweiten basiert die Einschätzung auf den zur damaligen Zeit vorliegenden wenigen älteren Studien (z.B. Barsotti et al., 1976; Barsotti und van Miller, 1984), die zwischenzeitlich z.T. durch neuere Arbeiten überprüft (Schantz et al. 1989; Schantz, 1993) und durch weitere Studien bezüglich Reproduktionstoxizität und anderer Endpunkte ergänzt wurden.
- Auch die Kritik an der Konzeption der Studien (z.B. bezüglich Kollektivgröße) gilt vor allem für die älteren Untersuchungen und scheint beim heutigen Datenstand nicht mehr gerechtfertigt, da sich die Datenbasis sehr verbreitert hat und die Ergebnisse insgesamt ein einheitliches Bild ergeben (siehe Kapitel 3.2).
- Von einigen Autoren (z.B. Kimbrough, 1995) wird die direkte Übertragung der an Affen gefundenen Ergebnisse auf den Menschen auch prinzipiell wegen unterschiedlicher toxikokinetischer Pfade und einer anderen Fettverteilung (protektiver Effekt beim Menschen aufgrund von Speicherfunktion) kritisiert. Ein Beleg für diese Hypothese wird aber von Kimbrough oder anderen nicht geliefert. In Kimbrough (1995) finden sich zudem widersprüchliche Aussagen zur Kapazität der Fettspeicherung (S. 155: Affe speichert mehr Chlororganika im Fett als der Mensch, S. 157: die gegenteilige Aussage für PCB).

In Gesamtbetrachtung der Humandaten und der vorliegenden Studien an Tieren scheint beim heutigen Kenntnisstand die Übertragbarkeit der Befunde der Affenstudien auf den Menschen qualitativ gerechtfertigt.

Bei der Wahl des Extrapolationsfaktors zur Berücksichtigung der Interspeziesdifferenzen ist die Speicherung von PCB im Körperfett in der jeweiligen Spezies zu berücksichtigen, so dass der Defaultwert von 10 möglicherweise modifiziert werden muss[5]:

Die folgende Abschätzung liefert hierzu einen Interspeziesvergleich unter Einschluss der Ratte. Danach ergibt sich:

- dass auf Basis gleicher Fettkonzentrationen in Ratte und Affe bei der Neurotoxizität mit etwa gleicher Wirkstärke zu rechnen ist,
- dass ein Interspeziesfaktor von Ratte zu Mensch von ca. 430 gerechtfertigt ist,
- dass ein Interspeziesfaktor von Affe zu Mensch von ca. 15 gerechtfertigt ist,
- dass somit die Rattendaten die Affendaten und die Humandaten quantitativ im LOAEL stützen.

Diese überschlägliche Berechnung enthält jedoch gewisse Unsicherheiten wegen der nur bedingten Vergleichbarkeiten des Studiendesigns (u.a. Zeitdauer, Messverfahren, Schwankungsbereich der Daten, Absolute Höhe der Dosis und lineare Umrechnung auf 1 mg PCB / kg Fett).

Die Aussage ist plausibel: für Dioxin wurde z.B. von Schwenk und Fürst ein Interspeziesfaktor Ratte/ Mensch von 100-200 benannt (Schrenk und Fürst, 1999), Lawrence und Gobas (1997) geben einen Interspeziesfaktor von bis zu 725 für Dioxin an (Lawrence, 1997). Danach läge der Interspeziesfaktor für PCB in der gleichen Größenordnung wie bei Dioxin.

[5] Der folgende Abschnitt wurde aufgrund der Diskussion um die Relevanz der Körperfettkonzentration im Interspeziesvergleich bei der Anhörung am 9.10.01 aufgenommen und führt zu Änderungen in der Zusammensetzung des Gesamt-Extrapolationsfaktors.

Datensätze

Es wurden ausgewertet:

- für den Menschen: DFG, 1988. Dort wird in Tabelle 46 eine tägliche Zufuhr einer Fettgewebskonzentration nach 40 Jahren gegenübergestellt. Die Aussage stimmt größenordnungsmäßig mit einem Zitat von Rice (1999) überein.
- für den Affen: Zu den Affenstudien von Tryphonas, Arnold, Rice et al. wurden von Mes et al. (1995) Fettgewebskonzentrationen ausgewiesen, die bei Belastungen in Höhe des LOAEL von 5 µg/kg · d nach Langzeitexposition (6 Jahre) erhoben wurden.
- für die Ratte: Studien von Baumann et al. (1983), Kaya et al. (2002) und Berger et al. (2001) geben jeweils Fettgewebskonzentrationen und zugleich korrelierende Körperdosen von PCB an vgl. Tabelle 24). Die Abschätzung wurde größenordnungsmäßig durch eine Arbeit von Kodavanti et al. (1998) bestätigt: die Autoren fanden bei Exposition gegenüber 30 mg/kg und Tag über 20 Tage 550 mg Gesamt-PCB/ kg Fett. In Anbetracht der viel höheren applizierten Dosis und der kurzen Expositionsdauer sind die beobachteten Differenzen nicht verwunderlich.

Tabelle 24: PCB-Fettkonzentrationen im Interspeziesvergleich

Spezies	**Dosis (ng/kg · d)**	**Konzentration im Fettgewebe (mg/kg)**	**Dosis (ng/kg · d) linear transformiert auf 1 mg/kg Fett**	**Interspeziesfaktor zu Mensch***	**Quelle**
Mensch (40 Jahre)	60	1,4	43 *	1	DFG, 1988
Affe (6 Jahre)	5000	7,9	633	ca. 15	Mes et al., 1995
Ratte (20 Tage)	30.000.000	550	54545	ca. 1270	Kodavanti et al., 1998
Ratte (30 Tage)	40.000 **	1,05	38095	ca. 890	Berger et al., 2001 (Aroclor 1248)
Ratte (42 Tage)	2.000.000	46	43478	ca. 1000	Baumann et al., 1983 (Clophen A50)
Ratte (ca. 70-80 Tage)	500.000	26,8	18656	ca. 430	Kaya et al., 2002 (rekonst. Muttermilch)

* Beim Mensch wurde auf Basis der berichteten Daten zugrunde gelegt: 43 ng/kg und Tag entsprechen einer Fettkonzentration von 1 mg PCB / kg

** Angabe: 0,5 mg/kg in Futter; entspricht nach Chu et al., 1998 ca. 40 µg/kg Körpergewicht und Tag

Fazit: Aus den vorliegenden PCB-Fettkonzentrationen im Interspeziesvergleich lässt sich - abweichend vom Default - ein Interspeziesfaktor von 15 (Affe-Mensch) und ein Interspeziesfaktor von ca. 430 (Ratte-Mensch) begründen.

Schutz empfindlicher Personengruppen

Bei der formalen Ableitung auf Basis der Tierstudien findet ein Defaultfaktor von 10 zur Berücksichtigung empfindlicher Personengruppen dann Anwendung, wenn keine Daten vorliegen, die eine stoffspezifische Modifikation erlauben. Es wurden jedoch bereits besonders empfindliche Teilkollektive im Tierexperiment getestet; die in utero-Exposition muss als empfindliche Phase der Entwicklung angesehen werden. Auch könnte die Ausscheidung von PCB bei Kindern mit niedrigem Körpergewicht deutlich schneller erfolgen als bei Erwachsenen (vgl. laufendes Projekt von FoBiG im Auftrag des Umweltbundesamts zur relativen Empfindlichkeit von Kindern; UBA FKZ: 201 61

215). Aus diesen Gründen wurde auf die volle Ausschöpfung des Intraspeziesfaktors von 10 verzichtet und ein Faktor von 3 als ausreichend angenommen.

Formale Ableitung einer tolerierbaren Körperdosis

Unter der Berücksichtigung der Extrapolationsfaktoren auf einen LOAEL (zugeführte Dosis) ergibt sich eine tolerierbare zugeführte Körperdosis. Bei einer vollständigen Resorption (vgl. Kapitel 3.1) entspricht die zugeführte Dosis der resorbierten Körperdosis, die gemäß der Methodik der toxikologischen Bewertung bei der Ableitung von Prüfwerten im Rahmen des Bundesbodenschutzgesetzes (Kalberlah et al., 1999b) als TRD-Wert definiert wurde.

LOAEL5- 7,5 µg/kg · d
Sicherheitsfaktor450
TRD-Wert15 ng/kg · d Gesamt-PCB (gemittelt und gerundet)

Der zur Ableitung des TRD-Wertes gewählte Sicherheitsfaktor setzt sich zusammen aus:

Faktor 10 zur Extrapolation von einem LOAEL auf einen geschätzten NOAEL
Faktor 15 zur Übertragung vom Tier auf den Menschen
Faktor3 zum Schutz empfindlicher Personengruppen

Dieser Wert basiert auf Einzelstoffexposition und berücksichtigt keine Kombinationswirkungen. Die kanzerogene Wirkung ist nicht verlässlich quantifizierbar (siehe Kapitel 3.6) und geht in diese Ableitung nicht ein (zur Einbeziehung bei der Ableitung des Luftwertes siehe Kapitel 6).

Einstufung offizieller Gremien und Richtwerte anderer Organisationen

Der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) wertet PCB als reproduktionstoxisch und fruchtschädigend gemäß den Kriterien der Gruppe 2 (Nöthlichs, 2001). Bei DFG (2001) sind die PCB in Schwangerschaftsgruppe B eingestuft.

Vom ehemaligen Bundesgesundheitsamt (BGA) wurde ein TDI-Wert in Höhe von 1 (bis 3) µg/kg · d abgeleitet, bestätigt in der Höhe durch die DFG (1988) und die AGLMB (Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamten der Länder). Dieser Wert diente als Basis für die PCB-Richtlinien der Länder (vgl. Beck et al., 1996; Sagunski et al., 1997; o.V., 1996). Im Rahmen der Ableitung von TRD-Werten für PCB fand eine intensive Diskussion über eine Absenkung dieses Wertes statt (Hassauer und Kalberlah, 1999).

Während die früheren Ableitungen des BGA Studien an Affen mit einbezogen (DFG; 1988), fokussierten Roßkamp und Rotard (1991) vor allem auf die Studie zu hepatotoxischen Effekten von Chen und Dubois (1973) an Ratten mit einem NOAEL von 0,1 mg/kg · d. Die Befunde an Affen wurden nur numerisch unterstützend aufgeführt. Eine Diskussion der Relevanz der Befunde zu Lebereffekten im Hinblick auf den gegenwärtigen Kenntnisstand zeigt, dass neuere Studien (z.B. Kaya et al.,2002; Chu et al., 1996 a,b; Chu et al., 1999; Mayes et al., 1998) für eine adäquate Bewertung einzubeziehen wären und den erheblichen Differenzen in der Akkumulation von PCB im Körperfett im Vergleich zum Menschen Rechnung zu tragen wäre (vgl. Tabelle 24).

Sagunski et al. (1997) verweisen darauf, dass mit Änderungen zum TDI-Wert gewartet werden könne, bis (zum damaligen Zeitpunkt) laufende Untersuchungen abgeschlossen seien, die „zukünftig vielleicht eine genauere Abschätzung von Wirkungsschwellen ermöglichen werden“. Zu den angesprochenen Untersuchungen (deutsche und holländische Mutter-Kind-Studien, vgl. Kapitel 3.2) liegen mittlerweile zahlreiche Veröffentlichungen vor und liefern Belege für die Relevanz der Endpunkte Immuntoxizität und insbesondere der Neurotoxizität beim Menschen.

Nach der Methodik für Innenraumrichtwerte der Innenraumlufthygiene-Kommission (Basisschema; Ad-hoc-Arbeitsgruppe, 1996) ist zur Ableitung des toxikologisch begründeten Basiswerts für den RW II (Interventionswert) folgende Extrapolation im Standardfall („Default“) auf Basis des LOAEL im Tierversuch erforderlich:

LOAEL/NOAEL-Extrapolation	Faktor 3
Tier-/Menschextrapolation	Faktor 10
Intraspeziesvarianz (außer „Kinderfaktor“)	Faktor 10

Daher ergäbe sich bei Akzeptanz des LOAEL im Tierexperiment (Affe) von 5-7,5 µg/kg und Tag mit einem Gesamtsicherheitsfaktor von 300 eine RW II-analoge Dosis von 16-25 ng/kg und Tag. Dieser Wert wäre jedoch auch nach dem Verständnis der Innenraumlufthygiene-Kommission noch mit gewissen Gesundheitsrisiken verbunden (Ad-hoc-Arbeitsgruppe, 1996). Die Größenordnung ist bei dieser Datenbasis die gleiche wie beim TRD-Wert, bei leicht unterschiedlicher Methodik und bei einem etwas anderen angestrebten Schutzniveau.

ATSDR (2000) und EPA (2000a) leiteten auf Basis von Studien an Affen mit Aroclor 1254 Richtwerte ab, bei beiden Organisationen mittels der Studie von Tryphonas et al. (1989; 1991), bei EPA in Verbindung mit den Befunden von Arnold et al. (1993a,b) am selben Kollektiv. Unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors von 300 resultieren Richtwerte von (gerundet) $2 \cdot 10^{-5}$ mg/kg · d (ATSDR: minimal risk level; EPA: reference dose). EPA (2000a) differenzierte die Bewertung der PCB, der o.g. Wert gilt nur für alle Aroclor-Gemische außer Aroclor 1016. Für dieses 1254. Für Aroclor 1016 wurde ein wenig differierender Wert von $7 \cdot 10^{-5}$ mg/kg · d abgeleitet, als Basis dienten die Affenstudien von Barsotti und van Miller (1984) und die Reanalysen dieser Daten (Schantz et al., 1989; 1991). Geburtsgewichte und Fetenletalität (aus der Studie von Barsotti und van Miller, 1984) erscheinen darüber hinaus nicht nur bei Aroclor 1016, sondern auch bei anderen Aroclorgemischen nicht als der kritischste Endpunkt, so dass die Referenzdosis der EPA für Aroclor 1016 unsicher ist. Die in Tabelle 4 dokumentierten Daten weisen auf eine niedrigere höhere Wirkungsschwelle von Aroclor 1016 gegenüber Aroclor 1254 hin, die der von EPA vorgenommenen Differenzierung zugrunde liegt.

WHO/FAO (WHO, 1990) lehnten es ab, einen TDI-Wert für PCB abzuleiten. In der Bewertung der WHO von 1993 (WHO,1993a) ist die Ableitung eines TDI-Wertes nicht vorgesehen, es wird aber auf die besondere Empfindlichkeit von Kindern und die Durchführung von epidemiologischen Untersuchungen zur besseren Risikoabschätzung empfohlen.

Tilson et al. (1990) leiteten auf Basis der epidemiologischen Befunde zu neurotoxischen Effekten an US-amerikanischen Kindern eine Referenzdosis im Bereich von 2,7 - 9,3 ng/kg · d ab. Aufgrund möglicher Confounder-Faktoren und Unsicherheiten bezüglich der Dosisabschätzung ist diese Ableitung mit Unsicherheiten behaftet (s.o.).

Europäische Union (EU, 2001): In einer Dokumentation der Europäischen Union vom 24.10.2001 werden PCB zusammenfassend wie folgt bewertet:
„*Bei Kindern, die in utero einer Dioxin- und/oder einer PCB-Exposition ausgesetzt waren, wurden bei Expositionen in ungefährer Höhe der Hintergrundwerte Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung, das neurologische Verhalten sowie den Schilddrüsenhormonstatus beobachtet....PCB werden als vermutlich karzinogen für den Menschen eingestuft und erzeugen ein breites Spektrum nachteiliger Auswirkungen bei Tieren, darunter Reproduktionstoxizität, Immuntoxizität und Karzinogenität.*“

Detaildaten werden in der Bewertung nicht angegeben.

Workshop Consensus Report (De Guise, 2001): Im Jahre 2000 diskutierten 22 Fachleute zur Thematik: „Endocrine Disruptors in the Marine Environment: Impacts on Marine Wildlife and Human Health“. Im gemeinsamen „Consensus Statement“ dokumentieren die Teilnehmer das Ergebnis der Arbeitsgruppe:
“*... However, causative linkage between the role of these chemicals and observed endocrine-related abnormalities are virtually nonexistant. Three exeptions exist in humans: a) associations between high polychlorinated biphenyl (PCB) and polychlorinated dibenzodioxin and dibenzofuran (PCDD/PCDF) exposure in utero*

and possibly via breast-feeding, and neurobehavioral deficits..." (De Guise et al., 2001)

Fazit: Die aktuellen Bewertungen anderer Organisationen decken sich mit dem vorliegenden Gutachtensbefund, nachdem (zunächst unter Vernachlässigung des betrachteten Expositionspfades und des vorliegenden Kongenerengemischs) mit nachteiligen Effekten für in utero-Exposition „in ungefährer Höhe der Hintergrundwerte" gerechnet werden muss. Die ausgewiesenen tolerierbaren Dosen, wie sie von EPA und ATSDR berechnet wurden, decken sich mit dem abgeleiteten Wert, wie er im vorliegenden Gutachten dokumentiert ist.

3.4 Nichtkanzerogene Wirkung bei inhalativer Aufnahme

Zu den Effekten bei inhalativer Aufnahme liegen wesentlich weniger Daten als für den Oralpfad vor. Die bewertungsrelevanten Arbeiten wurden bereits im Rahmen der endpunktbezogenen Diskussion im Kapitel 3.2 abgehandelt, sollen aber im folgenden zur Übersicht nochmals kurz zusammengefasst werden.

3.4.1 Humandaten

Eine Studie an 55 PCB-exponierten Arbeitern zeigte im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv nach Korrektur von Confounding-Faktoren eine positive Korrelation zwischen Serum-PCB-Spiegeln und erhöhter γ-Glutamyltransferaseaktivität im Serum sowie negative Korrelation zwischen PCB-Fettwerten und Steroidhormonspiegeln im Urin. Totale Thyroxin- und T4-Spiegel waren bei den exponierten Arbeitern signifikant erniedrigt, aber noch innerhalb der normalen biologischen Varianz. Die Expositionskonzentrationen lagen bei 0,01 - 12 µg/m^3 (überwiegend Aroclor 1260, kontaminiert mit PCDF; Emmett et al., 1988a,b). In dieser Studie wurden keine immuntoxischen Effekte beobachtet, die untersuchten Parameter waren Hypersensitivität gegenüber Mumps- und Trichophyton-Antigenen im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Die Untersuchungstiefe dieses Endpunktes ist also gering.

Eine Pilotstudie an 16 beruflich Exponierten (23 Kontrollen) von Rohr et al. (1990) berichtet einen marginal signifikante negative Korrelation von PCB-Exposition (Kongenere 28 und 31) und verringerter T-Lymphozytenantwort auf Stimulation mit PHA. Der mittlere Blutwert des exponierten Kollektivs betrug ca. 2400 ng/l, der der Kontrollen 50 ng/l. Die Befunde sind ein Hinweis auf eine funktionale Beeinträchtigung der T-Zellen, wegen des vorläufigen Charakters dieser Studie können die Befunde nur als unterstützende Verdachtsmomente gewertet werden.

Nach Morfeld et al. (2000) wurden bei beruflicher (inhalativer und dermaler) Belastung mit PCB in Hydraulikflüssigkeiten bei Steinkohlenbergleuten 3200 ng/l PCB im Vollblut (als Kongenerensumme PCB 28, 31, 52, 101, 138, 153 und 180) gegenüber dem Kontrollkollektiv (2030 ng/l) festgestellt. Die Befragungsergebnisse ergaben Hinweise auf Haut-, Leber- und Nierenerkrankungen (limitiert abgesicherte statistische Aussage). Auffällig erscheint, dass in diesem Kollektiv mit erhöhter beruflicher Belastung die PCB-Blutwerte noch unterhalb der vorläufigen Referenzkonzentration der Human-Biomonitoring-Kommission lagen (obwohl möglicherweise mit Effekten verbunden; vgl. Kapitel 4).

Zahlreiche Studien erbringen Hinweise darauf, dass bei beruflicher Exposition zusätzlich zur Inhalation mit hoher perkutaner Aufnahme gerechnet werden muss (vgl. auch z.B. Lees et al., 1987), so dass die oben angegebenen Daten möglicherweise auf Mehrpfadbelastungen beruhen.

Bei einer Studie an 671 Kindern aus der Nachbarschaft einer Sondermüllverbrennungsanlage wurde eine signifikante positive Assoziation zwischen der Blutkonzentration an PCB 118 und der TSH-Konzentration gefunden, die T3-Spiegel waren mit den Kongeneren 138, 153, 180, 183 und 187 negativ korreliert (Osius et al., 1999).

Bei 454 potentiell exponierten Erwachsenen in Nachbarschaft von PCB-Emittenten (ohne spezifische Angabe der Belastungshöhe) fand Langer et al. (1998) im Vergleich

zu 956 Kontrollen ein vergrößertes Schilddrüsenvolumen, aber keine Veränderungen funktionaler Schilddrüsenparameter.

3.4.2 Tierexperimentelle Studien

In Tieren verschiedener Spezies wurden nach inhalativer subchronischer Exposition (5 d/w, 7 h/d) gegenüber 1,9 mg/m^3 Aroclor 1242 keine adversen Effekte beobachtet, dagegen bei Exposition gegenüber 1,5 mg/m^3 Aroclor 1254 in Mäusen, Ratten und Meerschweinchen hepatotoxische, in Ratten auch nephrotoxische Effekte (LOAEL 0,2 mg/kg · d für Ratten) (Treon et al., 1956).

Bei einer Studie von Casey et al. (1999) wurden Sprague-Dawley-Ratten inhalativ gegenüber PCB (Evaporation von flüssigem Aroclor 1242) in einer Konzentration von 0,9 µg/m^3 über 30 d kontinuierlich exponiert. Neben einem verringerten Gewichtszuwachs waren bei den behandelten Tieren die Serumspiegel an totalem T3 und T4 signifikant erhöht, histologisch waren in der Schilddrüse intrazelluläre Vakuolisierungen der follikulären Epithelzellen zu beobachten, weiterhin Thymusatrophie (verringertes Cortexvolumen und medulläre Atrophie) und Hyperplasie des Blasenepithels. Die exponierten Tiere zeigten zudem Veränderungen in Verhaltenstests. Die Befunde dieser Studie zeigen mit den Zielorganen Schilddrüse, Thymus und ZNS übliche Effekte von PCB-Exposition, sind aber aus folgenden Gründen nicht quantitativ zu verwenden:, da die nachgewiesene summarische PCB-Körperbelastung der exponierten Tiere übertraf die theoretisch unter den Expositionsbedingungen maximal mögliche Aufnahme (>>100%) weit übertraf. Die Autoren gehen auf diese Tatsache nicht ein, sondern werten die Befunde als eine vollständige Resorption. Angesichts dieser ungeklärten Exposition (vermutlich dermale oder orale Zusatzaufnahme) scheint eine quantitative Wertung der Befunde zu unsicher.

Diskussion

Aufgrund der wenigen vorliegenden Daten ist die Kenntnis der Toxizität nach inhalativer Exposition lückenhaft. Nach dem jetzigen Wissensstand scheinen i.w. die selben Zielorgane wie nach oraler Exposition betroffen, verlässliche quantitative Aussagen sind aber nicht möglich.

3.5 Ableitung einer tolerierbaren Körperdosis nach inhalativer Aufnahme als zugeführte und als resorbierte Dosis

Die Datenlage aus Inhalationsstudien lässt somit insgesamt keine Ableitung einer gesonderten Effektschwelle für den Menschen zu.

Wie ausgeführt (Kapitel 3.1), ist jedoch die Durchführung von Pfad-zu-Pfad-Extrapolationen bei PCB grundsätzlich möglich, wenn auch mit relevanter Unsicherheit verbunden.

Somit kann der TRD-Wert für orale Aufnahme (Kapitel 3.3.3) auch für den Inhalationspfad übernommen werden. Es gilt für Inhalation (langfristig) ein

TRD-Wert von 15 ng/kg und Tag (Gesamt-PCB),

was bei 100% Resorption einer Luftkonzentration von 52 ng/m^3 (20 m^3 Atemrate pro Tag und ein Körpergewicht von 70 kg unterstellt) entspricht (oder 25 ng/m^3 bei Bezug auf Kleinkinder). Dieser Wert ist keine tolerierte Innenraumkonzentration, sondern entspricht einer 100%-Auffüllung des TRD-Werts über den Inhalationspfad (vgl. Kapitel 6).

Diese ergänzenden Überlegungen zur Pfad-zu-Pfad-Übertragung (Grundsätzliche Vertretbarkeit der Pfad-zu-Pfad-Übertragung, Annahme der Übertragbarkeit der toxikologischen Befunde auf das bei Inhalation vorliegende Kongenerengemisch bei begrenzter Unsicherheit der Datenlage) wurden international bisher nicht vorgenommen. National wurde in früheren Bewertungen (Arbeitsplatz, Innenraum) dieses Vorgehen

für vertretbar gehalten, während aktuell keine abschließende Stellungnahme anderer Institutionen vorliegt.

3.6 Kanzerogene und erbgutverändernde Wirkung

Zu diesen beiden Endpunkten liegen zahlreiche Übersichtsarbeiten vor (z.B. ATSDR, 2000). Im folgenden werden ältere, bereits in Hassauer und Kalberlah (1999) aufgeführte Daten kurz berichtet und durch aktuelle Studien ergänzt.

3.6.1 Humandaten zur Kanzerogenität

In Hassauer und Kalberlah (1999) ist die Datenlage (mit dem Stand von ca. 1996) wie folgt wiedergegeben: „Bei Personen mit beruflicher inhalativer und dermaler Exposition gegenüber PCB sind Fälle von Tumorerkrankungen dokumentiert. Betroffen waren Haut und Leber, weiterhin Gastrointestinaltrakt, Nervensystem und hämatopoetisches System (Silberhorn et al., 1990; NIOSH, 1977; Bertazzi et al., 1987; EPA, 1988; Yassi et al., 1994; Herbold, 1991). Die Datenlage erlaubt aber noch keine abschließende Bewertung des kanzerogenen Potentials. Nach oraler Aufnahme von PCB mit kontaminiertem Reisöl ergaben sich Hinweise auf erhöhte Gesamttumorrate, speziell für Induktion von Leber- und Lungentumoren (Umeda, 1984).“ Mittlerweile wurden weitere Untersuchungen zu humankanzerogenen Effekten veröffentlicht.

Kimbrough et al. (1999) untersuchten die Krebsmortalität bei ca. 7000 Beschäftigen in der Kondensatorproduktion. Die Beschäftigungsdauer betrug mindestens 90 Tage. Aus dem Gesamtkollektiv waren allerdings 5000 nur stundenweise beschäftigt, so dass das Ausmaß der Exposition dieser Kohorte weitgehend unklar ist. Auch bei den Festangestellten konnte bei einer großen Anzahl die Exposition nicht definiert werden und beruhte vermutlich überwiegend auf der Hintergrundbelastung an anderen Arbeitsplätzen ohne direkten PCB-Kontakt. Die Daten von Arbeitern, die nachweislich gleichzeitig länger und höher exponiert waren, konnte wegen kleiner Fallzahlen nicht getrennt ausgewertet werden. Die Studie berichtet keine signifikant erhöhten Krebsmortalität (alle Tumoren). In allen Gruppen zeigte sich ein „healthy worker

effect“. In der Gruppe der weiblichen stundenweise Beschäftigen war die SMR für Darmtumoren erhöht (20 beobachtet, 12,7 erwartet; SMR 157). Diese Erhöhung wurde im Text, nicht aber in der Übersichtstabelle als signifikant gekennzeichnet. 18 der 20 Tumoren traten in der Subkohorte mit einer Latenzzeit > 20 Jahren auf, die entsprechende SMR war 189 (signifikante Erhöhung). Die Autoren diskutieren eine mögliche regionale Beeinflussung dieser Tumorinzidenz, jedoch war auch nach Korrektur um diesen möglichen Einfluss noch eine leichte Erhöhung der SMR, wenn auch nicht mehr signifikant, zu beobachten. Nach ATSDR (2000) und Bove et al. (1999) ist die Erhöhung der SMR für Darmtumoren im Kontext des „healthy worker effect“, der kleinen Fallzahlen und der Unsicherheiten der Exposition bemerkenswert.

Eine Reihe von Studien aktuelleren Datums untersuchte die Zusammenhänge zwischen den Serum- bzw. Plasmawerten an PCB (Gemische und/oder einzelne Kongenere) bei Frauen und der Entstehung von Brustkrebs anhand von mehreren unabhängigen Kollektiven (Dorgan et al., 1999; Helzlsouer et al., 1999; Moysich et al. 1999; Wolff et al., 2000; Zheng et al. 2000). Keine dieser Studien konnte einen überzeugenden Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern und der Häufigkeit von Brusttumoren herstellen, allerdings waren die Kollektive der Einzelstudien jeweils nicht besonders umfangreich. Aber auch bei der zusammenfassenden Reanalyse der Daten von insgesamt 1400 Brustkrebspatientinnen und 1640 Kontrollen aus obigen Studien kamen Laden et al. (2001) zu dem Ergebnis, dass keine signifikante Korrelation zwischen der PCB- (und auch DDE-)-Belastung von Plasma oder Serum und einem erhöhten Krebsrisiko besteht. Aaronson et al. (2000) fanden bei einer Untersuchung an ca. 400 Frauen (matched pairs) keinen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Brustkrebs und der PCB-Konzentration, wenn mittlere Brustfettkonzentrationen als Basis dienten (im Gegensatz zu einigen früheren Arbeiten, siehe z.B. ATSDR, 2000). Allerdings ist möglicherweise die Sensitivität auf Basis mittlerer Werte im Fettgewebe (wie evtl. auch bei Blutwerten) zu gering: die Autoren zeigten mittels einer Multivarianzanalyse bei steigendem Gehalten der Kongenere 105 und 118 zunehmende Risiken (OR) für Brusttumoren. Wegen der

Umweltexposition sind aber bei allen diesen Studien Mischexpositionen mit anderen Chlororganika zu erwarten und die Befunde entsprechend geringer zu validieren.

EPA (2000a) wertet die Humanbefunde als inadäquat, aber als „suggestive“ für eine humankanzerogene Wirkung, ATSDR (2000) unterstellt in Gesamtwürdigung der vorliegenden Humanstudien einen „potential cancer causing effect“.

3.6.2 Tierexperimentelle Studien zur kanzerogenen Wirkung

Bei Ratten führte in älteren Studien die orale Verabreichung von durchschnittlich 3,45 mg/kg · d zur vermehrten Entstehung von Lebertumoren (Norback und Weltman, 1985), weitere Studien belegen ebenfalls hepatokanzerogene Effekte in Ratten und Mäusen (ATSDR, 2000). Hinweise bestehen auch für eine krebserzeugende Wirkung im Gastrointestinaltrakt von Ratten (NCI, 1978; Morgan et al., 1981; Ward, 1985).

Eine mittlerweile erschienene Veröffentlichung von Mayes et al. (1998) basiert auf der unveröffentlichten, in EPA (2000a) ausführlich zitierten Rattenstudie von Brunner et al. (1996). In dieser Arbeit wurde die kanzerogene Wirkung von Aroclorgemischen unterschiedlichen Chlorgehalts vergleichend an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten getestet (25-100 (Aroclor 1254, 1260); bzw. 50-100 mg PCB/kg Futter (bei Aroclor 1242) bzw. 50-200 mg PCB/kg Futter (Aroclor 1016), jeweils über 104 Wochen; je 50 m und w pro Dosisgruppe, je 100 in der Kontrollgruppe). Alle 4 PCB-Gemische zeigten signifikante, dosisabhängige tumorigene Wirkung in der Leber weiblicher Ratten. Die Tumorhäufigkeiten in der Leber weiblicher Ratten sind in der folgenden Tabelle 25 wiedergegeben.

Interessant ist die Studie von Mayes et al. (1998) und /Brunner et al. (1996) auch wegen der Untersuchung der Zeit-Wirkungsbeziehung (vgl. Tabelle 25).

Tabelle 25: Tumorinzidenzen in der Leber weiblicher Sprague-Dawley-Ratten, 52 Wochen und 104 Wochen Exposition (Brunner et al., 1996; Mayes et al., 1998)

	Dosis (mg/kg Futter)	**52 Wochen Exposition, 52 Wochen Nachbeobachtung**	**104 Wochen Exposition**
gemeinsame Kontrolle		**1/85 (1 %)**	**1/85 (1 %)**
Aroclor 1260	25	4/24 (17 %)	10/49 (20 %)
	50	3/24 (12 %)	11/45 (24 %)
	100	17/24 (71 %)	24/50 (48 %)
Aroclor 1254	25	5/24 (21 %)	19/45 (42 %)
	50	7/24 (29 %)	28/49 (57 %)
	100	6/24 (25 %)	28/49 (57 %)
Aroclor 1242	50	3/24 (12 %)	11/49 (22 %)
	100	6/24 (25 %)	15/43 (33 %)
Aroclor 1016	50	0/24 (0 %)	1/48 (1 %)
	100	0/24 (0 %)	6/45 (13 %)
	200	0/24 (0 %)	5/50 (10 %)

Bei männlichen Tieren dieser Studie war in der Leber nur für Aroclor 1260 eine signifikante kanzerogene Wirkung zu beobachten. Auch Schilddrüsentumoren (Follikelzelladenome) waren in Männchen nach Exposition gegenüber Aroclor 1260, 1254, 1242 leicht erhöht. Die Ergebnisse dieser Studie zu Lebertumoren in weiblichen Tieren wurden, zusammen mit der Untersuchung von Norback und Weltman (1985) an weiblichen Ratten, von EPA (2000a) zu einer aktualisierten Abschätzung des kanzerogenen Potenzials (unit risk-Abschätzung, siehe Kapitel 3.6.5) verwendet.

Eine weitere Studie mit subkutaner Exposition ist wegen einer Differenzierung kanzerogener Wirkungen nach Kongeneren von Interesse: van der Plas (2000) untersuchten die tumorpromovierende Aktivität von verschiedenen Fraktionen des Aroclor 1260-Gemisches (Erzeugung von Glutathion-S-Transferase-positiven Foci in der Leber von Ratten nach Induktion mit Diethylnitrosamin, dann 20 w subkutane Exposition gegenüber PCB). Die Fraktion nicht-koplanarer PCB, aber nicht die der koplanaren PCB, bewirkte in diesem Tiermodell die Entstehung der Leberfoci. Die Befunde werden von den Autoren als Hinweis gewertet, dass vermutlich überwiegend

die nicht-dioxin-ähnlichen (nicht-koplanaren) PCB für die tumorpromovierende Aktivität der PCB verantwortlich sind und bei Bewertungen mittels TEF-Konzepten die tumorpromovierende Aktivität der PCB unterschätzt werden könnte (siehe hierzu auch in Kapitel 2). Dies ist ein weiterer Hinweis auf die Einschränkungen des TEF-Konzepts.

3.6.3 Gentoxizität

Überwiegend zeigten Tests auf gentoxische Wirkung der PCB negative Ergebnisse. Es liegen jedoch zum Teil widersprüchliche Befunde vor (ATSDR, 2000; Silberhorn et al., 1990). Eine ältere Studie an Bakterien zeigte mutagene Aktivität von Aroclor 1221 und 4-Chlorbiphenyl (Wyndham et al., 1976). 3,3',4,4',5-penta-CB verursachte in humanen Lymphozyten in vitro die Induktion von Mikronuklei und Schwesterchromatidaustauschen (Nagayama et al., 1992). Schiestl et al. (1997) beschreiben das vermehrte Auftreten von Chromosomendeletionen in Hefe (Aroclor 1221 und 1260, bis 20 mg/ml) und von chromosomalen Deletionen in Mäuseembryonen nach i.p. Exposition von trächtigen Mäusen gegenüber PCB-Gemischen (Gabe 10,5 d nach Konzeption, 300 - 1000 mg/kg Aroclor 1221 oder 75 - 500 mg/kg Aroclor 1260). Aroclor 1260 war dabei ca. 2-fach potenter als Aroclor 1221.

Erhöhte Raten an Chromosomenaberrationen in humanen Lymphozyten nach beruflicher Exposition (Kalina et al., 1991) sind aufgrund Mischexposition mit anderen klastogenen Agenzien nur als Verdachtsmoment zu werten. Addukte mit zellulären Makromolekülen (DNA, RNA, Protein) wurden bei verschiedenen PCB in vitro und in vivo nachgewiesen, vermutlich sind Metaboliten die reaktiven Spezies (ATSDR, 2000; EPA, 1988). Bei in vitro- und in vivo-Studien ergaben sich Hinweise auf überadditive Wirkungen bezüglich der Induktion von Chromosomenaberrationen (Sargent et al., 1989, 1992; Meisner et al., 1992).

3.6.4 Einstufung offizieller Gremien

In der Gefahrstoffverordnung (EU-Legaleinstufung; o.V., 2000) sind PCB bezüglich der Kanzerogenität nicht eingestuft. Eine Änderung der Einstufung in Kanz. Kat. 3 ist

angestrebt (Nöthlichs, 2001). Die DFG (2001) wertet PCB als Kanzerogene der Gruppe 3B. Die WHO (1987) stuft PCB in die Kanzerogenitätsgruppe 2A, die EPA (2000a) wertet sie als Kanzerogene der Gruppe B2.

3.6.5 Diskussion der quantitativen Bewertung kanzerogener Wirkung

Die Datenbasis in EPA (2000a) ist gegenüber der früheren Abschätzung der EPA deutlich verbessert. Es konnte eine Studie an mehrere kommerziellen PCB-Gemische mit verschiedenen Dosen berücksichtigt werden, im Gegensatz zu den Befunden bei Norback und Weltman (1985) sind aus der neueren Studie Dosis-Wirkungsbeziehungen ersichtlich.

In der folgenden Tabelle 26 sind die frühere und die aktuelle Risikoabschätzung (slope factor) der EPA gegenübergestellt. Bei der aktuellen Abschätzung von EPA (2000a), auch ausgeführt in Cogliano (1998), wird ausgehend von der LED_{10} linearisiert in den Niedrigdosisbereich extrapoliert. In Abhängigkeit von unterschiedlichen Annahmen zur Exposition wurde von EPA (2000a) eine Differenzierung von unterschiedlichen Risiken vorgenommen.

Von **hohem Risiko bzw. Persistenz** wurde bei folgenden Expositionssituationen ausgegangen:

- orale Exposition: Aufnahme über Nahrung, Sediment- und Bodenaufnahme;
- inhalative Exposition: Staub- und Aerosolaufnahme;
- dermale Exposition (mit definiertem Resorptionsfaktor);
- generell bei Exposition gegenüber dioxinähnlichen und/oder persistenten Kongeneren;
- generell bei Exposition in frühen Lebensstadien.

Die Annahme von niedrigem Risiko bzw. Persistenz erfolgte für

- orale Exposition gegenüber wasserlöslichen PCB;
- inhalative Exposition gegenüber dampfförmigen evaporierten PCB;
- dermale Exposition (kein Resorptionsfaktor).

Die Abschätzung des **niedrigsten Risikos** erfolgte bei Exposition ausschließlich gegenüber niederchlorierten PCB (Gehalte von weniger als 0,5 % Kongeneren mit mehr als 4 Chloratomen).

Tabelle 26: Differenzierte Risikoquantifizierung (slope-factor) der U.S. für PCB im Zeitvergleich (Quelle: EPA, 2000a)

	EPA (bis 1996)	**EPA (ab 1996)**
Basis	Norback und Weltman (1985)	Brunner et al. (1996) bzw. Mayes et al., (1998) sowie Norback und Weltman, (1985)
Orale Exposition, slope factor (upper bound)	7,7 pro mg/kg · d (nicht differenziert)	2,0 pro mg/kg · d (für hohes Risiko und Persistenz)
		0,4 pro mg/kg · d (für niedriges Risiko und Persistenz)
		0,07 pro mg/kg · d (für niedrigstes Risiko und Persistenz)

Zur Risikoabschätzung der inhalative Exposition nimmt EPA (2000a) mangels geeigneter Daten für diesen Pfad eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung vor. Die Risikoabschätzung für die Exposition gegenüber dampfförmigen PCB erfolgt bei EPA (2000a) mittels des slope Faktors von 0,4 pro mg/kg · d vor (niedriges Risiko und Persistenz, s.o.) und kommt so zu einer Schätzung eines Krebsrisikos von 10^{-4} pro 1 µg/m^3 respektive 10^{-5} pro 0,1 µg/m^3. Allerdings muss gemäß den Kriterien der differenzierten Risikoabschätzung bei einer zu vermutenden Exposition gegenüber Aerosolen **und** Staub vom höheren Risiko ausgegangen werden, so dass sich eine Abschätzung eines 5-fach höheren Risikos von $5 \cdot 10^{-4}$ pro 1 µg/m^3 respektive $5 \cdot 10^{-5}$ pro 0,1 µg/m^3 ergäbe. Eine in Hassauer und Kalberlah (1999) berichtete ältere Risikoabschätzung der EPA für den Luftpfad von $1{,}2 \cdot 10^{-4}$ pro 0,1 µg/m^3 (EPA, 1985) wurde dort als „sehr unsicher“ bewertet und wird hier nicht weiter diskutiert.

Trotz einer verbesserten Datenbasis wird die Qualität der aktuellen differenzierten unit risk-Abschätzung aus verschiedenen Gründen weiterhin als mit großen Unsicherheiten behaftet angesehen. Ein zentraler Punkt hierbei ist die linearisierte Abschätzung in den Niedrigdosisbereich. Diese Annahme ist aufgrund der vorliegenden Daten zur Gentoxizität fraglich. Die kanzerogene Wirkung der PCB beruht vermutlich

(überwiegend) auf anderen als gentoxischen Mechanismen, so dass die Annahme einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung im Niedrigdosisbereich kritisch zu hinterfragen ist. Bei den Sprague-Dawley-Ratten der Kanzerogenitätsstudie wurden (vor allem bei weiblichen Tieren, die auch höhere Tumorinzidenzen zeigten, s.o.) in der Leber Eisenansammlungen in Hepatozyten und Kupfferzellen beobachtet, kombiniert mit Zellproliferation und GSTP-positiven Foci von Hepatozyten. Die Autoren vermuten, dass die Eisen-Akkumulationen die Zellen oxidativ beschädigen und so als Ursache der Tumoren angesehen werden können (Whysner und Wang, 2001). Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die Übertragung der Befunde von kommerziellen PCB-Gemischen in den Tierstudien auf die Exposition gegenüber den in der Umwelt vorkommenden, für die Humanexposition relevanten PCB-Kongenerenzusammensetzung und die Pfad-zu-Pfad-Extrapolation (siehe auch: Hassauer und Kalberlah, 1999).

Fazit: Insgesamt scheinen auch die Unsicherheiten der aktualisierten Krebsrisikoabschätzung der EPA (2000a) zu hoch, um sie quantitativ zur Ableitung einer tolerierbaren Luftkonzentration zu verwenden. Die Abschätzung ist aber insofern unterstützend zu werten, dass unter der Annahme eines zusätzlichen tolerierbaren Risikos von 10^{-5} (siehe hierzu Bachmann et al., 1999) je nach Expositionsannahme und korrespondierendem Risikoniveau (s.o.) eine Luftkonzentration von 20 („Vorsorgeniveau“) bis 100 ng/m^3 („Gefahrenniveau“) resultiert. Dies führt zu ähnlichen Innenraum-Luftkonzentrationsrichtwerten, wie sie auf dem Hintergrund der nichtkanzerogenen Wirkung als Zielwerte vorgeschlagen werden (vgl. Kapitel 6).

4. Hintergrundbelastung gegenüber PCB

4.1 Vorbemerkung

Es liegen zahlreiche Untersuchungen zur Belastung verschiedener Bevölkerungsgruppen mit PCB vor. Aus diesen umfangreichen Daten werden im folgenden vor allem solche berichtet, die

- in Deutschland erhoben wurden;
- neuere Befunde widerspiegeln;
- möglichst repräsentativ sind;
- die 6 Indikatorkongenere PCB 28, 52, 101, 138, 153 und 180 untersucht haben, und solche die
- erhöhte Konzentrationen insbesondere in öffentlichen Gebäuden (Schulen, Kindergärten usw.) erhoben haben.

4.2 Orale Aufnahme

4.2.1 Lebensmittel

Säuglinge werden über die Muttermilch in höherem Maße exponiert als andere Bevölkerungsgruppen. Aus diesem Grund werden die Daten im folgenden getrennt dargestellt.

Säuglinge

Die DFG (1988) schätzte die Aufnahme für gestillte Säuglinge zu 7 µg/kg · d ab. Als Basis diente hierbei ein PCB-Gehalt in der Muttermilch (Basisjahre 1983-1985) von 0,8 mg/kg Fett (DFG, 1988; Zimmermann und Schlatter, 1995).

Neuere Untersuchungen (BgVV, o.J.) weisen auf PCB-Konzentrationen in der Muttermilch von etwa 0,5 mg/kg Fett als Mittelwert hin (s. Kapitel 4.4.2). Nach DFG (1988) nimmt ein Säugling etwa 30 g Fett/d über die Muttermilch auf, bei einem von der DFG angenommenen Körpergewicht von 6,5 kg entspricht dies 4,62 g Fett/kg · d.

Bei einer PCB-Konzentration von 0,5 mg/kg Fett resultiert dies in einer täglichen Aufnahme von 2310 ng PCB/kg · d. Dieser hier überschläglich berechnete Wert stimmt gut mit dem in WaBoLu (1999) genannten Wert von 3000 ng/kg · d überein.

Abgeschätzte Hintergrundbelastung (Säuglinge): 3000 ng/kg · d

Kinder und Erwachsene

Die DFG (1988) schätzte die durchschnittliche Aufnahme über die Nahrung auf der Basis der Mitte der 80er Jahre erhobener Analyseergebnisse in verschiedenen Lebensmittelgruppen ab. Hierbei wurde für tierische Lebensmittel zunächst ein Wert von knapp 2000 ng/d für die Summe der Kongenere 138, 153 und 180 erhalten, unter Berücksichtigung auch pflanzlicher Lebensmittel wurde eine Aufnahme aus Nahrungsmitteln von 2400 ng/d abgeschätzt. Auf der Basis des Kongenerenmusters in Muttermilch wurde dieser Wert mit 1,64 multipliziert und resultierte in einer abgeschätzten PCB-Gesamtaufnahme von 4000 ng/d. Da jedoch nicht bekannt ist, ob dieses Muster auch in allen anderen Lebensmitteln vorherrscht, berechnete die DFG (1988) alternativ die Gesamt-PCB-Aufnahme unter der Annahme eines Kongenerenmusters wie in Clophen A60. Der Anteil der drei Kongenere 138, 153 und 180 wurde auf 25 % veranschlagt und eine Aufnahme von 8000 ng/d abgeschätzt (offensichtlich auf Basis des Wertes von 2000 ng/d und nicht auf Basis von 2400 ng/d, keine näheren Angaben verfügbar). Aus dieser Spanne leitete die DFG (1988) unter Annahme eines Körpergewichts von 70 kg eine tägliche PCB-Aufnahme von 60 - 120 ng/kg · d ab.

Sagunski et al. (1997) berichteten unter Verweis auf eine WHO-Publikation von 1990 eine tägliche PCB-Aufnahme mit der Nahrung von 5-200 ng/kg · d. Diese Angaben gehen wiederum auf Studien aus den 80er Jahren zurück, die auf Aktualität zu prüfen sind.

Aufgrund der abnehmenden PCB-Belastung von Lebensmitteln in den letzten Jahren wird die aktuelle Aufnahme geringer geschätzt. Die „Human-Biomonitoring“-Kommission des Umweltbundesamtes (WaBoLu, 1999) schätzte auf Basis einer Anfang

1997 durchgeführten Duplikatstudie bei 7 Kieler Frauen (24-35 Jahre; Schäfer et al., 2000; Petzold et al., 1999) die Gesamt-PCB-Aufnahme auf 20 ng/kg · d. Dieser Wert entstammt einer mündlichen Mitteilung, die Duplikatstudie war seinerzeit noch nicht veröffentlicht. Inzwischen liegen die Daten vor, aus denen sich folgende Werte ergeben (vgl. Tabelle 27):

Tabelle 27: Tägliche PCB-Aufnahme über die Nahrung (in ng/kg · d). Ergebnisse einer Duplikatstudie an 7 Frauen (Schäfer et al., 2000)

Kongener	Minimum	Median	Mittelwert	95-Perzentil	Maximum
101	0,04	0,43	0,92	2,85	9,6
138	0,6	1,96	2,49	7,07	15,14
153	0,27	1,68	2,36	7,19	13,82
180	0,32	0,9	1,12	2,27	4,14
Summe 138+153+180	1,19	4,54	5,97	16,53	33,1
Gesamt-PCB*	1,95	7,16	9,79	27,11	54,29

* Von den Autoren berechnet als (Summe 138 + 153 + 180) · 1,64

Für 14 etwa 1-5 jährige Kinder, die auf einer norddeutschen Insel leben, ergab sich in einer weiteren Duplikatstudie eine tägliche Aufnahme über die Nahrung von 50 ng Gesamt-PCB /kg · d (95-Perzentil, Petzold et al., 1999, Mittelwerte nicht genannt).

Diese Daten der Duplikatstudie von Schäfer et al. (2000) sind mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet, da

- nur eine sehr geringe Anzahl an Personen untersucht wurde (n=7) und
- nur Frauen für die Gruppe der Erwachsenen untersucht wurde.

In Bezug auf letzteres ist bedeutsam, dass beispielsweise im Rahmen der Nationalen Verzehrsstudie 1985-88 (Adolf et al., 1995) festgestellt wurde, dass sich die Ernährungsgewohnheiten von Männern und Frauen innerhalb einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe deutlich unterscheiden und Männer eine höhere Lebensmittelaufnahme aufweisen. Dieser Unterschied verringert sich, wenn man die unterschiedlichen Körpergewichte berücksichtigt. Dennoch sind die Daten von Schäfer et al. (2000) vermutlich nicht repräsentativ.

Arnold et al. (1998) untersuchten in einer weiteren Duplikatstudie Bewohner von Senioren- (27 Frauen, 9 Männer, n=36, Alter: 61-92 Jahre) und Jugendheimen (11 Mädchen, 10 Jungen, n=21, Alter: 12-21 Jahre; vgl. Tabelle 28).

Tabelle 28: Tägliche PCB-Aufnahme über die Nahrung (in ng/kg · d; umgerechnet aus Angaben in µg/d mit dem von den Autoren angegebenen Körpergewicht von 60 kg). Ergebnisse einer Duplikatstudie an Bewohnern von Senioren- und Jugendheimen (Arnold et al., 1998)

Kongener	**Mittelwert**	**Maximum**
118	2,50	31,67
138	5,50	48,33
153	6,33	56,67
170	2,67	21,67
180	3,50	28,33
Summe 138+153+180	15,33	133,33
Gesamt-PCB*	25,15	218,67

* Berechnet als (Summe 138 + 153 + 180) · 1,64

Die Studie von Arnold et al. (1998) ergibt somit sowohl im Mittel (Faktor 2,5) als auch auf Basis der Maximalwerte (Faktor 4) eine höhere PCB-Aufnahme über Nahrungsmittel als die Studie von Schäfer et al. (2000). 95-Perzentile wurden von den Autoren nicht berechnet. Als mögliche Ursache für den Unterschied könnte die Einbeziehung von männlichen Personen bei Arnold et al. (1998) angesehen wären, die eine höhere Lebensmittelaufnahme männlicher Personen - wie oben diskutiert - berücksichtigt.

Für die Abschätzung der Gesamt-PCB-Aufnahme aus Angaben für die Kongenere 138, 153 und 180 wird üblicherweise der Faktor 1,64 herangezogen (vgl. beispielsweise Schäfer et al., 2000). Dieser basiert auf einer Untersuchung von Schulte und Malisch (1984) zum Kongenerenmuster in 8 Muttermilchproben aus dem Jahr 1983. Sie fanden einen Anteil der drei Kongenere von durchschnittlich 61 % (Spanne: 55-70 %) und leiteten daraus den Faktor 1,64 (100/61) ab. Wie oben diskutiert, verwendete die DFG (1988) diesen Faktor ebenfalls, allerdings als Untergrenze zur

Abschätzung der Gesamt-PCB-Aufnahme (alternativ für die Obergrenze Faktor 4 auf Basis des Kongenerenmusters in Clophen A60).

Die Verwendung des Faktors 1,64 unterstellt - basierend auf Muttermilch - einen Anteil der 3 Kongenere 138, 153 und 180 an der gesamten PCB-Aufnahme von 61 %. Dies lässt sich anhand der in den Duplikatstudien berichteten Daten überprüfen.

Tabelle 29: Kongenerenspezifische PCB-Aufnahme (in ng/kg · d) in den Duplikatstudien von Schäfer et al. (2000) und Arnold et al. (1998). Angabe von arithmetischen Mittelwerten (AM).

	Schäfer et al., 2000		**Arnold et al., 1998**		**Clophen A 60**	**Butter**	**Muttermilch**
Kongener	**AM**	**% [1]**	**AM**	**% [1]**	**% [1]**	**% [1]**	**% [1]**
101	0,92	**9,40**			5,20	0,79	0,35
118			2,50	**9,94**	1,31	6,00	5,00
138	2,49	**25,43**	5,50	**21,87**	11,50	23,00	22,00
153	2,36	**24,10**	6,33	**25,19**	9,88	22,00	28,00
170			2,67	**10,60**	3,70	3,80	5,80
180	1,12	**11,44**	3,50	**13,92**	6,98	9,10	12,30
Summe (138+153+180)	5,97	**60,98**	15,33	**60,98**	28,36	54,10	62,30
Summe der jeweils untersuchten PCB	6,89	**70,37**	20,50	**81,52**	**38,57**	**64,69**	**73,45**
Gesamt-PCB*	9,79		25,15				

* Berechnet als (Summe 138 + 153 + 180) · 1,64. Der sich bei den Duplikatstudien ergebende Anteil von 60,98 % resultiert aus dieser Festsetzung auf den Faktor 1,64 (100/1,64 = 60,98 %).

[1] Die Angabe % bezieht sich bei den Duplikatstudien auf den Anteil des Kongeners an der als Gesamt-PCB bezeichneten Aufnahme, d.h. unter Berücksichtigung des Faktors 1,64. Zum Vergleich sind die prozentualen Anteile der Kongenere in Clophen A60, Butter und Muttermilch dargestellt (nach Schulte und Malisch, 1984 und DFG, 1988; die Differenz zum oben berichteten Durchschnittswert für Muttermilch von 61 % beruht auf unterschiedlichen Berechnungswegen).

Basierend auf den beiden in Tabelle 29 dargestellten Duplikatstudien lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- Die mittels des Faktors 1,64 berechnete Gesamt-PCB-Aufnahme wird durch die jeweils untersuchten 4 bzw. 5 Kongenere zu etwa 70 % bzw. 80 % erreicht.
- Die mittels des Faktors 1,64 abgeschätzte Gesamtaufnahme ist so gering, dass relativ hohe Anteile der Einzelkongenere 101, 118 und 170 an der Gesamtaufnahme resultieren.
- Diese Anteile von jeweils etwa 10 % für die Kongenere 101, 118 und 170 liegen deutlich über denen, die in Clophen A60, Butter oder Muttermilch vorliegen.

Diese Befunde werden durch Duplikatstudien aus den Niederlanden (Liem et al., 2000), in denen insgesamt 29 PCB-Kongenere erfasst wurden, unterstützt. Auf der Basis von 1994 erhobener Daten haben die 3 Kongenere 138, 153 und 180 demnach einen Anteil an der Aufnahme dieser 29 Kongenere von etwa 20 %. Zur Hochrechnung von diesen 3 Kongeneren auf die Gesamt-PCB-Aufnahme würde somit ein Faktor von mindestens 5 resultieren[6]. Als weitere relevante Kongenere sind nach dieser Untersuchung vor allem zu nennen: PCB 18 (etwa 25 % an der Aufnahme der 29 Kongenere), PCB 28 (16 %), PCB 52 (7 %), PCB 47, 101 und 118 (jeweils etwa 4 %) sowie die Kongenere 49 und 66 (jeweils etwa 3 %). Allein diese „Nicht-Indikator-kongenere“ haben einen Anteil an der Gesamt-PCB-Aufnahme von etwa 65 %.

[6] Es sei hier bemerkt, dass auf Basis von Duplikatstudien aus den Jahren 1984/85 der Anteil der 3 Kongenere 138, 153 und 180 etwa 16 % beträgt, auf Basis von Duplikatstudien aus 1978 jedoch ca. 42 %. Möglicherweise liegt hier eine Verschiebung des Kongenerenmusters mit der Zeit vor. Dies kann jedoch im Rahmen des vorliegenden Gutachtens nicht weiter untersucht werden.

Zusammenfassend ergibt sich, dass eine Multiplikation der aufgenommenen Menge der Kongenere 138, 153 und 180 mit dem üblicherweise bei Nahrungsmitteln verwendeten Faktor 1,64 die Aufnahme an Gesamt-PCB unterschätzt.

Daher wird im folgenden in Anlehnung an das Vorgehen der DFG (1988) eine Spanne für die Gesamt-PCB-Aufnahme berechnet. Hierbei werden Angaben zur Aufnahme der PCB-Kongenere 138, 153 und 180 mit einem niedrigen und einem hohen Faktor zur Gesamtaufnahme hochgerechnet:

- Niedriger Faktor: 2
  Basis:fetthaltige Nahrungsmittel; angesichts bestehender Unsicherheiten gerundet.
- Hoher Faktor: 5
  Basis:Niederländische Duplikatstudien, in denen 29 Kongenere erfasst wurden sowie Hinweise aus deutschen Duplikatstudien

Es ergibt sich somit anhand der deutschen Duplikatstudien folgende Hochrechnung (Tabelle 30).

Tabelle 30: Abgeschätzte PCB-Aufnahme mit der Nahrung unter Verwendung eines Faktors 2 - 4 auf die Aufnahme der Kongenere 138, 153 und 180

	Schäfer et al., 2000		**Arnold et al., 1998**	**Petzold et al., 1999 (Kinder)**
	AM	**95-Perzentil**	**AM**	**95-Perzentil**
Kongenere 138+153+180	6	17	15	30 *
Gesamt-PCB	12-30	34-85	30-75	60-150

* Der von den Autoren angegebene Wert für Gesamt-PCB wurde durch 1,64 dividiert

Aufgrund der oben diskutierten vermutlichen Unterschätzung der Aufnahme bei Schäfer et al. (2000) soll aus dieser Studie das 95-Perzentil verwendet werden, das sich gut mit dem arithmetischen Mittelwert aus der Studie von Arnold et al. (1998) deckt. Es ergibt sich daraus eine Gesamt-PCB-Aufnahme aus Nahrungsmitteln von etwa 30-80 ng/kg · d. Diese könnte bei einem kleinen Teil von Kindern in den ersten

Lebensjahren möglicherweise etwas höher liegen (vgl. 95-Perzentil bei Petzold et al., 1999).

Zur Überprüfung dieser Daten kann hilfsweise die gut dokumentierte Hintergrundbelastung der Muttermilch herangezogen werden. Diese nahm von etwa 1 mg/kg Fett Mitte der 80er Jahre auf etwa 0,5 mg/kg Fett im Jahre 1997 ab (BgVV, o.J.; vgl. Kapitel 4.4.2). Wenn man diese Reduktion um den Faktor 2 auf die Abschätzung der DFG von 1988 zur PCB-Aufnahme aus Nahrungsmitteln (60-120 ng/kg · d; Basis: Mitte der 80er Jahre) bei unterstellter Linearität anwendet, so erhält man eine Spanne von 30-60 ng/kg · d, die gut mit der abgeschätzten Aufnahme übereinstimmt.

Abgeschätzte Hintergrundbelastung (ohne Säuglinge): 30-80 ng/kg · d

Aktuelle Abschätzungen der Belastung des Nabelschnurbluts mit PCB um 75% (1984-1999) deuten eine möglicherweise noch weiter sich reduzierende Hintergrundbelastung an (vgl. Lackmann et al., 2001).

Hintergrundbelastung: Orale Aufnahme von dioxinähnlichen PCB

Daneben liegen einige Daten zur Aufnahme dioxinähnlicher PCB (zur Definition vgl. Anhang A) über die Nahrung vor. Die WHO (2001) schätzte für den Bereich der Europäischen Union (1995-1999) die Aufnahme dieser Kongenere zu durchschnittlich 0,8-1,8 pg PCB-TEQ/kg · d (Erwachsene) ab.

Eine neuere Arbeit von Liem et al. (2000) berichtet Daten für die Aufnahme von polychlorierten Dibenzodioxinen und -furanen (PCDD/F) sowie dioxinähnlicher PCB über die Nahrung für verschiedene Länder. Die Daten für Erwachsene in pg TEQ/d sind in der folgenden Tabelle 31 unter der Annahme eines Körpergewichts von 70 kg auf pg TEQ/kg · d umgerechnet. In der Tabelle sind auch die Anteile der dioxinähnlichen PCB an der Summe der gesamten Aufnahme von PCDD/F und PCB eingetragen.

Tabelle 31: Aufnahme dioxinähnlicher PCDD/F und PCB in pg TEQ/kg · d in verschiedenen Ländern (Liem et al. (2000). Angenommenes Körpergewicht 70 kg.

Land	**pg TEQ/kg · d**			**Anteil PCB (%) an Summe**	**Anmerkung**
	PCDD/F	**PCB**	**Summe**		
Japan	0,45	0,69	1,14	60,60	
Niederlande	0,57	0,98	1,54	63,33	
Neuseeland	0,21	0,17	0,38	45,69	Männer
Norwegen	1,20	1,51	2,71	55,72	Ober- bzw. Untergrenzen der berichteten Spannen
	0,71	1,23	1,94	63,24	
Schweden	2,10	4,10	6,20	66,13	Ober- bzw. Untergrenzen der berichteten Spannen
	1,50	3,51	5,01	70,09	
Vereinigtes Königreich	1,26	0,77	2,03	38,03	Durchschnitt
	2,23	1,46	3,69	39,53	97,5-Perzentil
USA	2,39	0,93	3,31	28,02	Durchschnitt
Bereich				28,02-70,09	
AM				53,04	
Median				58,16	
GM				51,07	

Diese Daten zeigen, dass der Anteil dioxinähnlicher PCB an der Gesamtaufnahme von PCDD/F und PCB innerhalb einer Spanne von ca. 30-70 %, durchschnittlich bei etwa 50-60 % liegt. Am oberen Ende der genannten Spanne liegen die Resultate einer weiteren Studie. Hier wurde für das Baskenland auf der Basis von „total diet studies“ für den Zeitraum 1990-1998 eine Aufnahme von Dioxinen und dioxinähnlichen PCB von insgesamt 6,5 pg TEQ/kg · d errechnet, von denen 4,6 pg TEQ/kg · d (71 %) auf dioxinähnliche PCB zurückzuführen sind (WHO, 1999).

Neben den Daten für Erwachsene liegen altersdifferenzierte Daten für Großbritannien vor. Hier wurden für 1997 folgende Werte für die Aufnahme von Dioxinen und dioxinähnlicher PCB auf der Basis von „total diet studies“ abgeschätzt (COT, 2000; aufgrund der unterschiedlichen Datenbasis leichte Abweichung der Werte für Erwachsene zu Tabelle 31):

Tabelle 32: Aufnahme dioxinähnlicher PCDD/F und PCB in pg TEQ/kg · d in Großbritannien für verschiedene Altersgruppen (COT, 2000)

	Mittel	**95-Perzentil**
Erwachsene:	1,8 pg TEQ/kg · d	3,1 pg TEQ/kg · d
Kinder im Schulalter:	2,2 pg TEQ/kg · d	3,5 pg TEQ/kg · d
Kleinkinder:	3,9-5,1 pg TEQ/kg · d	5,8-10 pg TEQ/kg · d

Die Werte für Kleinkinder geben den Bereich der Werte an, die für Jungen und Mädchen nach unterschiedlichen Abschätzungsverfahren erhalten wurden.

4.2.2 Trinkwasser

Angaben zum Vorkommen von PCB in Trinkwasser liegen nicht vor. Im Vergleich zur oralen Aufnahme über Lebensmittel kann eine Belastung über diesen Pfad allerdings als vernachlässigbar angenommen werden.

4.2.3 Hausstaub

Zur Belastung von Hausstaub liegen nur wenige Untersuchungen vor. AnBUS (1997) untersuchten 1995-1996 272 nicht repräsentative Hausstaubproben auf die Kongenere 28, 52, 101, 138, 153, 180 sowie zusätzlich auf die koplanaren Kongenere 77, 126 und 169 (zur Definition vgl. Anhang A). Hierbei wurden insbesondere die Kongenere 138, 153 und 180 festgestellt, allerdings nur in wenigen Proben und in geringen Konzentrationen (95-Perzentile 0,4; 0,4 bzw. 0,3 mg/kg, Mediane < 0,2 mg/kg). Für die anderen Kongenere lagen jeweils > 95 % der Proben unterhalb der Nachweisgrenze von 0,2 mg/kg.

ARGUK (1998) untersuchte 44 (7 Tage alte) Hausstaubproben aus dem Jahre 1997. Hierbei ergaben sich folgende (gerundete) statistische Kenngrößen (die als Summe Gesamt-PCB dargestellten Daten wurden zur besseren Vergleichbarkeit auch mit dem Faktor 5 auf die 6 Indikatorkongenere umgerechnet):

Tabelle 33: PCB-Konzentrationen im Hausstaub nach ARGUK (1998)

	Summe Gesamt-PCB	**6 Indikatorkongenere**
Mittelwert:	3,13 mg/kg	0,63 mg/kg
Median:	0,39 mg/kg	0,08 mg/kg
95-Perzentil:	19,17 mg/kg	3,83 mg/kg
Maximalwert:	66,47 mg/kg	13,29 mg/kg

In Schleswig-Holstein wurden mittels Staubsaugerbeutel-Verfahren 200 Hausstaubproben auf PCB untersucht (Probennahme 1996; LANU, 1997). Für die 6 Indikatorkongenere ergaben sich folgende (gerundete) Ergebnisse (die als Summe der 6 Indikatorkongenere dargestellten Daten wurden zur besseren Vergleichbarkeit auch mit dem Faktor 5 auf die Summe Gesamt-PCB umgerechnet):

Tabelle 34: PCB-Konzentrationen in Hausstaub nach LANU (1997)

	Summe Gesamt-PCB	**6 Indikatorkongenere**
Median:	0,30 mg/kg	0,06 mg/kg
95-Perzentil:	3,5 mg/kg	0,69 mg/kg
Maximum:	59,85 mg/kg	11,97 mg/kg

In den ehemaligen „US-Housings“ in Frankfurt/Main wurden ebenfalls PCB im Hausstaub nachgewiesen. In den 12 am stärksten belasteten Wohnungen lagen die PCB-Konzentrationen zwischen 10 und 160 mg/kg (Heudorf und Angerer, 2000).

Die Mediane der beiden ausführlich dargestellten Datensätze (ARGUK, LANU) ergeben eine recht gute Übereinstimmung und liefern eine Spanne von etwa 0,3-0,4 mg/kg Gesamt-PCB für den PCB-Gehalt von Hausstaub.

Als Hintergrundbelastung werden im folgenden die Werte aus LANU (1997) veranschlagt, da sowohl der Median als auch das 95-Perzentil unterhalb der kontaminationsbedingten Werte (≥10 mg/kg) liegen und somit eine tatsächliche Hintergrundbelastung repräsentieren dürften.

Für die Aufnahme von Hausstaub durch Kleinkinder liegen - im Gegensatz zur Bodenaufnahme - keine aussagekräftigen Daten vor. Eine Expertengruppe des

Umweltbundesamtes veranschlagte im Rahmen einer Risikoabschätzung zu PAK eine Hausstaubaufnahme durch Kinder von 100 mg/d (UBA, 1998). Dieser Wert macht 20 % des üblicherweise für die Bodenaufnahme bei 2-7 jährigen Kindern veranschlagten Wertes von 500 mg/d (Ruck, 1990) aus. Die EPA (1997; 2000b) veranschlagt für die Aufnahme von Hausstaub einen Wert von 50 mg/d, der im folgenden übernommen wird. Er scheint uns aufgrund des höheren Gewichtes von Boden im Vergleich zu Hausstaub realistischer zu sein als der Wert von 100 mg/d. Es ergibt sich mit den Körpergewichten nach Anhang B1:

Tabelle 35: Abschätzung der PCB-Aufnahme über den Hausstaub bei Kindern

Altersgruppe	**1-3 Jährige**	**4-6 Jährige**
Körpergewicht	9,4 kg	16,4 kg
Hausstaubaufnahme, Untergrenze	50 mg/d	50 mg/d
auf das Körpergewicht bezogen	5,3 mg/kg · d	3 mg/kg · d
PCB-Konzentration im Hausstaub		
Median:	0,3 mg/kg	0,3 mg/kg
95-Perzentil:	3,5 mg/kg	3,5 mg/kg
PCB-Aufnahme über Hausstaub		
Basis Median	1,6 ng/kg · d	0,9 ng/kg · d
Basis 95-Perzentil	18,5 ng/kg · d	10,5 ng/kg · d

Aufgrund der zugrunde liegenden Unsicherheiten kann diese Rechnung nur als grobe Orientierung dienen, weist jedoch auf die mögliche Relevanz dieses Pfades hin. Weitere Daten sind aus dem Umwelt-Survey für Kinder und Jugendliche zu erwarten, in dem nunmehr auch Staubsaugerbeutel-Proben einer repräsentativen Haushaltsstichprobe auf PCB untersucht werden sollen (s.u.).

4.3 Inhalative Aufnahme

4.3.1 Außenluft

Zimmermann und Schlatter (1995) geben für unbelastete Gebiete eine Hintergrundbelastung von 0,003 ng PCB/m^3 und für belastete Gebiete einen Wert von bis zu 3,3 ng/m^3 an. Die gleiche Spanne wird auch von der „Human-Biomonitoring"-Kommission des Umweltbundesamtes (WaBoLu, 1999) genannt. In der Eifel wurden

1991/92 Jahresmittelwerte von 0,1 ng/m^3 (Summe Tri- bis Decachlorbiphenyle) gemessen, aktuellere Daten liegen für diese Messstation nicht vor. Für verschiedene städtische Messstationen aus Nordrhein-Westfalen gibt LUA (2000) für das Jahr 1999 Jahresmittelwerte für die Summe der Tri- bis Decachlorbiphenyle von 0,6 - 1,5 ng/m^3 an, wobei es sich vor allem um Tri- und Tetrachlorbiphenyle handelt (s. Kapitel 4.5). Hierbei zeigt sich in den 90er Jahren im allgemeinen ein leicht abnehmender Trend der PCB-Konzentrationen, jedoch wurden auch 1998 an einer Duisburger Messstation noch 2 ng/m^3 als Jahresmittelwert beobachtet (LUA, 2000).

Abgeschätzte Hintergrundbelastung: 1,5 ng/m^3 Obergrenze Städte, 1999

Bezogen auf die resultierende Körperdosis dürfte die Hintergrundbelastung über die Außenluft vergleichsweise gering sein. Überschläglich ergibt sich im ungünstigsten Fall (95-Perzentil der Atemrate bei ganztägig chronischer Exposition für Kinder der Altersgruppe 1-3 Jahre: 7 m^3/d nach AGLMB (BAGS, 1995), Körpergewicht für diese Gruppe 9,4 kg nach Anhang B1) eine Körperdosis von etwa 1 ng/kg · d. Diese ist im Vergleich zur oralen Aufnahme über die Nahrung als vernachlässigbar klein anzusehen.

4.3.2 Innenraumluft

Unbelastete Räume

Für die unbelastete Raumluft werden Werte zwischen 3 und 30 ng/m^3 (MNUL, 1990) bzw. < 100 ng/m^3 (WaBoLu, 1999) angeben. Diese Angaben decken sich etwa mit dem Median bzw. 95-Perzentil bei Mohr (1994), der PCB-Gesamtkonzentrationen von 10 (Median) bzw. 112 ng/m^3 (95-Perzentil) für Schulen und Kindergärten Schleswig-Holsteins (n=134) ausweist (Tabelle 36). Die Räume galten nach Angabe des Autors als „nicht belastet“. An anderer Stelle (Heinzow et al., 1994) wird hierzu weiter angemerkt, dass Gebäude nicht in die Auswertung einbezogen wurden, in denen aus begründetem Verdacht auf erhöhte Werte Messungen vorgenommen wurden. Im Vergleich zu PCB-Konzentrationen in belasteten Räumen (vgl. folgende Tabelle 36) dürfte es sich hierbei also um typische Hintergrundkonzentrationen handeln.

Anmerkung zur Berechnung:

Mohr (1994) gibt für Innenraumluftmessungen in 134 Schulen und Kindergärten Schleswig-Holsteins (1990/93) einen Median von 2,0 ng/m^3 und ein 95. Perzentil von 22,4 ng/m^3 an. Diese Werte werden auch von dem Autor mit diesen statistischen Kenngrößen bezeichnet. Ferner weist Mohr (1994) explizit aus, dass diese Werte die Summe der 6 Indikatorkongenere repräsentieren und fügt - wörtlich – „ohne Faktor“ an. Von FoBiG wurden die Werte, wie in der Tabelle 36 des Berichtes ausgewiesen, mit dem Faktor 5 nach DIN/LAGA multipliziert und anschließend gerundet.

Auch bei Heinzow et al. (1994), die einen geringeren Datensatz der gleichen Untersuchungsreihe ausgewertet haben, werden die Werte explizit als Median und 95. Perzentil bezeichnet - und liefern im übrigen noch deutlich höhere Werte (3 (Median) und 37 ng/m^3 (95. Perzentil) für die 6 Indikatorkongenere ohne Faktor).

Beide Autoren weisen darauf hin, dass die Räume als nicht belastet galten.

Belastete Räume

In belasteten Räumen wurden deutlich höhere PCB-Konzentrationen nachgewiesen, die teilweise 10000 ng/m^3 überschreiten (Neisel et al., 1999; Ewers et al., 1998; Suchenwirth und Dunkelberg, 1998).

In der folgenden Tabelle 36 sind einige Daten für belastete sowie vermutlich unbelastete Räume dargestellt.

Tabelle 36: PCB-Konzentrationen in Schulen und Kindergärten: Belastete gegenüber unbelasteten Räumen

Kongener	**PCB-Konzentration (ng/m³)**		
	Belastete Räume		**Unbelastete Räume**
	1	**2**	**3**
28	0,5-24	411-1245	
52	0,5-420	402-1253	
101	2-1070	65-169	
138	1-360	8-22	
153	0,5-130	8-36	
180	0,5-40	< 2-6	
Σ 6 Kongenere	5-2044	916-2705	2,0 / 22,4
Gesamt-PCB *	25-10220	4580-13525	10 / 112
77		1,6-3,3	
126		< 0,2 - < 0,8	
169		< 0,2 - < 0,7	

* Durch Multiplikation mit dem Faktor 5 aus der Summe der 6 Kongenere berechnet.

Spaltenbezeichnungen:

1 Neisel et al. (1999): Spanne der Werte in 17 untersuchten Schulräumen, Niedersachsen, 1996 (Einzelmessungen).

2 Ewers et al. (1998): Spanne der Werte in 9 untersuchten Schulräumen, Köln, 1995 (Einzelmessungen).

3 Mohr (1994): Median / 95-Perzentil in schleswig-holsteinischen Schulen und Kindergärten, 1990/93 (n=134).

Aus den Daten in Mohr (1994), die „nicht belastete“ Räume repräsentieren und gut mit anderen Angaben übereinstimmen (MNUL, 1990; WaBoLu, 1999), lässt sich die Hintergrundbelastung über die Luft in Innenräumen als Gesamt-PCB abschätzen zu:

Abgeschätzte Hintergrundbelastung: 10 - 100 ng/m³ Gesamt-PCB (Median - 95-Perzentil)

Einflussfaktoren bei belasteten Innenräumen

Nach verschiedenen Untersuchungen scheint die PCB-Konzentration in der Innenraumluft u.a. abhängig zu sein von

- der Art der PCB-Quelle: Clophen A60 in Deckenplatten führt zu etwa 10-fach höheren Gesamt-PCB-Konzentrationen als Clophen A60 in Dichtungsmassen (Sagunski et al., 1997).
- der Art des PCB-Gemisches: Hohe Konzentrationen in der Innenraumluft resultieren vor allem aus dem Einsatz von Clophen A40 und A50, während Clophen A60 bei gleichem Verwendungszweck i.d.R. niedrigere Werte ergibt (Balfanz et al., 1992).
- der Jahreszeit: In gleichen Räumen bei identischen Innenraumtemperaturen werden im Sommer über doppelt so hohe Werte gemessen wie im Winter (Balfanz et al., 1992). Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in folgender Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 37: Jahreszeitliche Einflüsse auf die PCB-Konzentration in Innenräumen (Balfanz et al., 1992). In einigen Fällen lagen für einen Raum mehrere Sommer- oder Winterwerte vor. Diese wurden hier gemittelt.

Raum-Nr.	**PCB-Konzentration (in ng/m^3)**		**Faktor Sommer/Winter**
	Sommer	**Winter**	
1	1595	925	1,72
2	1685	1227,5	1,37
3	1825	370	4,93
4	1560	1145	1,36
5	1360	475	2,86
6	1140	495	2,30
7	486	60	8,10
8	1090	505	2,16
9	1120	510	2,20
10	690	250	2,76
Arithmetischer Mittelwert			2,98
Geometrischer Mittelwert			2,54
Median			2,25

4.4 Biomonitoring

4.4.1 Blut

Ohne erkennbare Belastung im Innenraum

Für die erwachsene Bevölkerung liegen umfangreiche Untersuchungen vor, deren statistische Kenngrößen in der folgenden Tabelle 38 zusammenfassend dargestellt sind. Im einzelnen handelt es sich hierbei um folgende Untersuchungen:

- Im Rahmen des Umwelt-Surveys 1998 wurden die PCB-Konzentrationen im Vollblut (Kongenere 138, 153 und 180) einer Querschnittsstichprobe der 18-69-jährigen Bevölkerung erhoben (Becker et al., 2000; Umwelt-Survey, 1998).
- Im Rahmen der „Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktoren-Analyse“ (VERA) wurde eine Unterstichprobe des repräsentativen Kollektivs der „Nationalen Verzehrsstudie“ (NVS) auf PCB-Konzentrationen im Plasma untersucht. Die Probenahme erfolgte 1987/88 (Wetzel et al., 1994).
- In einer weiteren umfangreichen Auswertung von Daten aus 9 Labors (erhoben 1989-1996) ermittelten Kappos et al. (1998) PCB-Konzentrationen im Blut von Personen der Altersgruppe 36-45 Jahre, wobei sowohl Werte für Vollblut (V) als auch Plasma (P) dargestellt wurden. Da ein Teil der Proben aus Anlass zur Besorgnis eingereicht wurden, könnten in diesen Daten höhere Werte überrepräsentiert sein. Da aus diesen Daten jedoch die vorläufigen Referenzwerte (vgl. unten) abgeleitet wurden und sie somit als Maß für die Hintergrundbelastung herangezogen werden, werden sie hier als „unbelastete“ Werte berichtet.
- Heudorf und Angerer (2000) untersuchten 494 Personen im Alter von 18-65 Jahren in Frankfurt/Main (ehemalige US-Housings). Es lagen zwar Hinweise auf Kontaminationen vor, die PCB-Konzentrationen in der Luft lagen jedoch mit 33 ng/m^3 (Median, Spanne: nicht nachweisbar-160 ng/m^3) im Bereich der Hintergrundbelastung und deutlich unter denen von kontaminierten Gebäuden (vgl. Kapitel 4.3.2). Die Autoren geben nur altersdifferenzierte Werte, nicht jedoch Daten für das Gesamtkollektiv, an.

Aufgrund der großen Anzahl der Proben sowie der Repräsentativität der Stichprobe kommt den Daten des Umwelt-Surveys sowie denen der VERA eine besondere Bedeutung zu.

Tabelle 38: PCB-Konzentrationen (µg/l) im Blut von Erwachsenen (Die Angaben in µg/kg bei Wetzel et al. (1994) wurden vereinfacht mit µg/l gleichgesetzt; vgl. Text).

Kongener	Wetzel et al., 1994 (VERA) (n=1869)				Kappos et al., 1998 (n=529)			Heudorf und Angerer, 2000[1]				Umwelt-Survey, 1998; Becker et al., 2000[2]					Kappos et al., 1998[3]		
	PCB in Plasma				PCB in Plasma			PCB in Plasma				PCB in Vollblut					PCB in Vollblut		
	AM±SEM	Median	10-P.	90-P.	AM±SD	Median	95-KI	AM±SD	Median	5-P.	95-P.	AM	GM	Median	10-P.	90-P.	AM±SD	Median	95-KI
28	0,05±0,00	0,02	0,01	0,10	nicht nachweisbar			nicht nachweisbar				nicht untersucht					nicht nachweisbar		
52	0,042±0,02	0,10	0,01	1,21	nicht nachweisbar			nicht nachweisbar				nicht untersucht					nicht nachweisbar		
101	0,08±0,00	0,02	0,01	0,23	nicht nachweisbar			nicht nachweisbar				nicht untersucht					nicht nachweisbar		
138	0,73±0,01	0,60	0,26	1,31	1,05 ± 0,65	0,95	1,6-2,5	0,30±0,24	0,26	n.n.	1,01	0,56	0,42	0,45	0,16	1,08	0,57 ± 0,38	0,49	1,2-1,5
								0,5±0,34	0,43	0,07	1,22								
								0,66±0,40	0,60	0,15	1,44								
								0,88±0,61	0,69	0,30	2,23								
								1,05±0,78	0,71	0,26	2,94								
153	0,87±0,02	0,72	0,29	1,57	1,52 ± 0,91	1,39	2,5-3,2	0,38±0,31	0,31	n.n.	1,26	0,90	0,68	0,72	0,24	1,72	0,91 ± 0,61	0,78	1,8-2,2
								0,71±0,49	0,61	0,15	1,53								
								0,97±0,59	0,90	0,23	2,11								
								1,26±0,80	0,92	0,49	3,27								
								1,59±1,01	1,40	0,51	3,98								
180	0,38±0,01	0,27	0,11	0,73	1,15 ± 0,79	1,06	1,7-2,4	0,24±0,22	0,19	n.n.	0,88	0,61	0,44	0,48	0,14	1,25	0,67 ± 0,43	0,60	1,2-1,6
								0,50±0,35	0,42	0,12	1,16								
								0,76±0,49	0,69	0,15	1,71								
								0,96±0,64	0,76	0,30	2,16								
								1,48±0,84	1,40	0,42	3,31								
Σ		1,73			3,78 ± 2,40	3,45	5,2-8,9	0,92±0,74	0,75	0,04	3,03	2,07	1,57	1,65	0,56	4,00	2,14 ± 1,35	1,84	4,0-5,2
								1,72±1,10	1,47	0,42	3,89								
								2,40±1,43	2,21	0,62	4,87								
								3,10±0,97	2,47	1,19	7,85								
								4,13±2,28	4,04	1,61	9,36								

[1] Anzahl der Datensätze jeweils für 5 Altersgruppen (von oben nach unten): n=28 (18-25 Jährige), 205 (26-35 Jährige), 200 (36-45 Jährige), 50 (46-55 Jährige) und 11 (≥55 Jährige)
[2] n=2815-2823; [3] n=141 (PCB 138), 192 (PCB 153), 192 (PCB 180), 141 (Summe PCB)

Oftmals sind die drei niederchlorierten Kongenere 28, 52 und 101 im Blut nicht nachweisbar. Die repräsentativen Daten der VERA-Studie weisen jedoch auf einen geringen Anteil auch dieser Kongenere im Blutplasma hin. Hierbei werden die Kongenere 28 und 101 allerdings nur bei einem geringen Anteil der Probanden nachgewiesen, so dass sie von den Autoren auch von einer weiteren Analyse ausgeschlossen wurden (Wentzel et al., 1994). Gabrio et al. (2000) konnten in einer neueren Untersuchung an einer als Kontrollgruppe geführten Gruppe von Lehrern (n=55) die niederchlorierten Kongenere 28 (0,035 µg/l) und 101 (0,04 µg/l) im Blut der Probanden nachweisen (die Analysen auf PCB 52 konnten nicht ausgewertet werden).

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass beispielsweise die annähernd repräsentativen VERA-Daten eine höhere PCB-Belastung zeigen bei:

- Männern gegenüber Frauen (bei VERA statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) für die Kongenere 138, 153 und 180)
- zunehmendem Alter (bei VERA statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) für die Kongenere 138, 153 und 180); vgl. auch die Daten von Heudorf und Angerer (2000) in Tabelle 38.

Für Kinder und Jugendliche liegen folgende Daten vor, deren statistische Kenngrößen in Tabelle 39 dargestellt sind:

- Ergebnisse des Landesgesundheitsamtes Baden-Württemberg (LGA, 2000), welches Blutuntersuchungen bei Kindern in verschiedenen Gegenden Baden-Württembergs durchführte (Probennahme 1998/1999). Das Alter der Kinder lag im Mittel bei 10 Jahren.
- Höldke et al. (1998) untersuchten Kinder im Alter zwischen 7 und 10 Jahren, die in der Nähe einer Sonderabfallverbrennungsanlage lebten und verglichen diese mit zwei nicht spezifisch belasteten Gruppen (eine aus einer Industrieregion, eine aus einer ländlichen Gegend). Kongenerenspezifische Daten werden nur für das Gesamtkollektiv aus allen 3 Regionen angegeben. Für die ländliche Region wurden hierbei teilweise niedrigere Werte im Vergleich zu den anderen Regionen gefunden. Dies repräsentiert jedoch regionale

Unterschiede, die auch in den Daten des LGA (2000; s.o.) ersichtlich sind. Sie stellen jedoch eine andere Belastung als die in kontaminierten Innenräumen dar und repräsentieren daher die Hintergrundbelastung in industriellen Regionen Deutschlands, so dass sie hier als „nicht spezifisch belastet“ aufgenommen werden. Die Probennahme erfolgte 1994/95. Diese Arbeit analysiert ein etwas anderes Kongenerenmuster als das gemeinhin verwendete, so dass die Daten nur teilweise mit anderen Ergebnissen vergleichbar sind.

Ebenfalls in Tabelle 39 aufgenommen sind die folgenden Angaben für Neugeborene:

- Göen et al. (1996) untersuchten 1994/95 80 Neugeborene auf das Vorkommen von PCB im Blutserum. Im Vergleich zu 1984/85 (in der folgenden Tabelle nicht dargestellt) fanden sie niedrigere Werte (Rückgang bezogen auf die Summe der 6 Kongenere 30 %; vgl. auch Angerer et al., 1996). Die Blutentnahme erfolgte vor der ersten oralen Nahrungsaufnahme, eine etwaige Belastung über die Muttermilch hatte somit noch nicht stattgefunden.
- Lackmann et al. (2001) untersuchten in Deutschland je 80 reife, gesunde Neugeborene in den Jahren 1984/85 bzw. 1994/95. Diesen Kindern wurde vor der ersten Nahrungsaufnahme Blut entnommen. Zudem wurde für 200 Neugeborene Nabelschnurblut 1998 entnommen. Die pränatale PCB-Belastung hat nach dieser Erhebung im Zeitraum zwischen 1984 und 1998 um ca. 75% abgenommen. Möglicherweise hat demnach die Hintergrundbelastung seit 1984 sogar um mehr als 50% abgenommen, wie dies auf Basis der Entwicklung der Muttermilchwerte (Kapitel 4.4.2) und der Daten aus Duplikatstudien (Kapitel 4.2.1) im vorliegenden Gutachten angenommen wird.

Tabelle 39: PCB-Konzentrationen im Blut von Kindern und Neugeborenen

Kongener	LGA, 2000[1] (10 Jahre)					Höldke et al., 1998[2] (7-10 Jahre)			Göen et al., 1996[3] (Neugeborene)	
	PCB in Vollblut (µg/l)					PCB in Vollblut (µg/l)			PCB in Serum (µg/l)	
	AM	Median	GM	5-Perz.	95-Perz.	Median	5-Perz.	95-Perz.	Median	95-Perz.
28	nicht nachweisbar [1]					nicht untersucht			nicht nachweisbar	
52	nicht nachweisbar [1]					nicht untersucht			nicht nachweisbar	
101	nicht nachweisbar [1]					nicht untersucht			nicht nachweisbar	
138	0,09-0,18	0,08-0,16	0,09-0,15	0,05-0,07	0,17-0,35	0,13	0,05	0,38	0,34	0,75
153	0,11-0,23	0,11-0,19	0,10-0,15	0,06-0,08	0,20-0,53	0,17	0,06	0,51	0,42	0,91
180	0,09-0,17	0,08-0,15	0,08-0,14	0,04-0,06	0,16-0,40	0,08	0,02	0,30	0,17	0,49
Σ	0,29-0,57	0,26-0,49	0,27-0,49	0,14-0,20	0,53-1,29	0,38[4]			0,93	2,08

[1] Spanne der Werte für die 4 untersuchten Gebiete (Mannheim (n=124), Stuttgart (n=111), Kehl (n=68) und Aulendorf/Bad Waldsee (n=101). Resultate für die Kongenere 28, 52 und 101 werden nur für Sammelblutproben angegeben. Hierbei waren diese Kongenere fast ausnahmslos nicht nachweisbar: einzige Ausnahme bilden gestillte Kinder, die mindestens seit 2 Jahren in Aulendorf/Bad Waldsee leben und in Deutschland geboren sind (PCB 28: 0,08, BCB 52: 0,09 und PCB 101: 0,05 µg/l (n= 88).

[2] Dargestellt sind hier nur die Ergebnisse für die Indikatorkongenere; weiterhin untersucht wurden: PCB 118, 170, 183 und 187. Es wurden die Ergebnisse für das gesamte untersuchte Kollektiv (Kinder aus der Umgebung einer Sonderabfallverbrennungsanlage (n=199) sowie 2 Kontrollgruppen (n=62 bzw. n=86)) dargestellt. Das Alter der Kinder war zum Untersuchungszeitpunkt 7-10 Jahre.

[3] Untersuchung and Neugeborenen (n=80)

[4] Summenbildung von den Autoren nicht vorgenommen.

Vergleich der PCB-Konzentrationen im Blut von Erwachsenen und Kindern/ Neugeborenen

Ein Vergleich der repräsentativsten Daten für Erwachsene (Umwelt-Survey, 1998; VERA, Wetzel et al., 1994) mit denen für Kinder zeigt für die Kongenere 138, 153 und 180

- eine knapp doppelt so Belastung bei Erwachsenen als bei (pränatal belasteten) Neugeborenen (Plasmawerte) und
- eine etwa vierfach höhere Belastung bei Erwachsenen als bei ca. 7-jährigen Kindern (Vollblutwerte).

Kappos et al. (1998) leiteten in Anlehnung an das von der Kommission „Human-Biomonitoring“ vorgeschlagene Konzept (vgl. Kommission, 2001) altersbezogene vorläufige Referenzwerte für 3 PCB-Kongenere (138, 153 und 180) ab, die auf den 95-Perzentilen der erhobenen Daten beruhen. Diese Referenzwerte stellen Bewertungsmaßstäbe für die Hintergrundbelastung dar und ermöglichen damit die Erkennung einer erhöhten Belastung im Rahmen eines Biomonitorings. Allerdings sind sie aufgrund diversen Einschränkungen nur als vorläufige Referenzwerte zu verstehen. Zu diesen Einschränkungen zählen u.a. (Kappos et al., 1998):

- Die Vergleichbarkeit von Messwerten unterschiedlicher Laboratorien ist aufgrund methodischer Probleme nicht zu gewährleisten.
- Da zumindest ein Teil der Daten anlassbezogen erhoben wurde, können die Referenzwerte eine Überschätzung der Hintergrundbelastung der Normalbevölkerung (ohne spezifische Belastung) darstellen.

Die Daten erlaubten nicht die Ableitung von HBM-Werten. Die vorläufigen Referenzwerte sind in Tabelle 40 dargestellt.

Tabelle 40: Vorläufige Referenzwerte für die PCB-Kongenere 138, 153 und 180 in Humanblut: V=Vollblut, P=Plasma (aus: Kappos et al., 1998; WaBoLu, 1999) (ermittelt als 95-Perzentilwerte)

Alter (Jahre)	**Referenzwerte (µg/l)**							
	PCB 138		**PCB 153**		**PCB 180**		**Summe PCB (138 + 153 + 180)**	
	V	**P**	**V**	**P**	**V**	**P**	**V**	**P**
07-10	0,5	-	0,5	-	0,3	-	1,3	-
18-25	0,8	0,8	1,0	1,0	0,7	0,8	2,5	3,2
26-35	1,0	1,5	1,5	1,9	1,0	1,5	3,5	5,6
36-45	1,3	2,2	2,0	2,8	1,4	2,2	4,6	7,6
46-55	1,6	3,0	2,5	3,7	1,9	2,9	5,7	10,0
56-65	1,8	3,7	3,0	4,6	2,2	3,5	6,8	12,2

Nach persönlicher Information durch Krause, Umweltbundesamt, sind die Referenzwerte für Organochlorverbindungen (95-Perzentil, Vollblut in µg/l) inzwischen abzusenken. Die folgende Tabelle 41 gibt unveröffentlichte vorläufige Werte im Vergleich zu den „alten“ Referenzwerten.

Tabelle 41: Aktualisierte vorläufige Referenzwerte für die PCB-Kongenere 138, 153 und 180 in Humanblut (Vollblut) (nach pers. Mitteilung, Krause, Umweltbundesamt, 2001), (ermittelt als 95-Perzentilwerte)

Lebensalter in Jahren	PCB-138	PCB-153	PCB-180	Summe PCB (138,153,180)
18-25	0,5	0,7	0,4	1,4
26-35	0,8	1,3	0,8	2,7
36-45	1,2	1,9	1,3	4,1
46-55	1,6	2,5	1,9	5,7
56-65	1,9	3,0	2,1	6,8
66-69	2,3	3,5	2,6	8,3
≥ 70 Jahre	keine repräsentativen Daten			

Die plasmabezogenen Referenzwerte lassen sich mit den im Rahmen der VERA erhobenen, annähernd repräsentativ erhobenen Daten von fast 1900 Bundesbürgern vergleichen. In folgender Tabelle 42 sind die Referenzwerte vergleichend dargestellt.

Tabelle 42: Vergleich der plasmabezogenen Referenzwerte der Kommission „Human-Biomonitoring“ (HBM, 95-Perzentile) mit den VERA-Daten (90-Perzentile)

Alter (Jahre)	PCB-Konzentration im Plasma (µg/l) [1]						
	PCB 52	PCB 138		PCB 153		PCB 180	
VERA / HBM	VERA	VERA	HBM	VERA	HBM	VERA	HBM
18-24 / 18-25	1,31/0,77	0,87/0,90	0,8	1,13/1,08	1,0	0,51/0,49	0,8
25-34 / 26-35	1,13/0,78	1,07/0,98	1,5	1,36/1,21	1,9	0,68/0,53	1,5
35-44 / 36-45	1,19/1,30	1,54/1,17	2,2	1,82/1,50	2,8	0,93/0,61	2,2
45-54 / 46-55	1,23/0,78	1,59/1,13	3,0	2,01/1,48	3,7	0,94/0,65	2,9
55-64 / 56-65	1,23/1,97	1,74/1,61	3,7	1,99/1,75	4,6	0,98/0,86	3,5
≥65 / -	1,12/1,75	1,53/1,53		1,97/1,74		0,79/0,61	

[1] HBM-Werte aus Tabelle 40; VERA-Daten aus Wetzel et al. (1994): Angaben für Männer/Frauen. Kinder in VERA nicht berücksichtigt. Die in µg/kg Plasma angegebenen VERA-Werte wurden hier als µg/l eingetragen (Dichte von Plasma überschläglich als 1 angenommen).

Die VERA-Daten machen die Relevanz von PCB 52 deutlich. Im Vergleich zwischen VERA-Daten und vorläufigen Referenzwerten der „Human-Biomonitoring“-Kommission können die Absolutwerte nur schwer in Beziehung gesetzt werden, da die statistischen Kenngrößen unterschiedlich sind (90- bzw. 95-Perzentile). Dennoch sind

Diskrepanzen zwischen beiden Datensätzen ersichtlich, die an dieser Stelle nicht vertieft diskutiert werden können.

Weitere Daten sind aus der im Rahmen des Umwelt-Surveys geplanten „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ zu erwarten, die sich allerdings erst in der Pilotphase befindet (vgl. online: www.kinder-jugend-gesundheit21.de). Hierbei sollen auch Blutproben einer repräsentativen Stichprobe von 7-17-jährigen auf PCB untersucht werden.

Dioxinähnliche PCB im Blut von Kindern

In einer neueren Untersuchung des Landesgesundheitsamtes Baden-Württemberg (LGA, 2000) bei einer Untergruppe von Kindern wurden einige koplanare PCB im Blut nachgewiesen wurden. Mono-ortho substituierte PCB (Kongenere 105, 118 und 156) lagen unterhalb der Nachweisgrenze (vgl. Tabelle 43).

Tabelle 43: Koplanare PCB-Kongenere im Blutfett (in pg/g Fett) von Kindern, die mindestens 2 Jahre am Wohnort lebten und in Deutschland geboren sind (LGA, 2000). Die Daten für das Kongener 77 waren nicht auswertbar

Kongener	Anzahl der Proben[1]	Spanne der Werte[1]	Geschlecht
126	35-75	49,3-56,7	Jungen
	39-58	31,9-66,7	Mädchen
169	35-75	25,0-43,5	Jungen
	39-58	20,4-39,1	Mädchen
126+ 169	35-75	78,6-95,8	Jungen
	39-58	52,4-105,8	Mädchen

[1] Spanne der Probenanzahl und der Werte für die 4 untersuchten Gebiete.

Blut bei belasteten Personengruppen (Innenraumkontaminationen)

Es liegen eine Reihe von Blutuntersuchungen bei Personen vor, die sich in belasteten Gebäuden aufgehalten haben. Diese sind in Tabelle 44 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 44: PCB-Konzentrationen im Blut von hoch exponierten Personen (Innenraumkontaminationen)

Kongener	Heudorf et al., 1996 [1] 13 Jahre 51 Jahre				Ewers et al., 1998[2] 49 Jahre				Neisel et al., 1999 [3] 6-11 Jahre				Göen et al., 1998 [4] k.A.
	PCB in Plasma (µg/l)				PCB in Vb (µg/l)				PCB in Vb (µg/l)				PCB in Vb (µg/l)
	AM±SD	M	Min	Max	AM∀ SD	M	Min	Max	AM	M	5-P.	95-P.	M
28	nicht nachweisbar				nicht nachweisbar				nicht angegeben [3]				0,03
52	nicht nachweisbar				nicht nachweisbar				nicht untersucht				0,03
101	nicht nachweisbar				nicht nachweisbar				nicht untersucht				0,05
138	0,4±0,3 1,8±1,0	0,4 1,6	0,1 0,7	1,1 4,8	0,81± 0,49	0,7	0,18	2,2	0,1866	0,140	0,06	0,46	0,75
153	0,6±0,4 2,6±1,4	0,5 2,2	0,1 1,1	1,5 6,5	1,11± 0,49	1,0	0,33	2,6	0,2353	0,170	0,07	0,57	1,07
180	0,3±0,3 1,9±0,9	0,2 1,8	0,0 0,9	1,0 4,7	0,72± 0,34	0,7	0,19	1,5	0,1582	0,100	0,04	0,42	0,81
Σ 6	1,3±0,9 6,3±3,3	1,1 5,4	0,2 2,8	3,6 15,8	2,65± 1,41	2,4	0,9	6,3		0,412			2,74

M=Median; 5-, 95.-P.: 5. und 95. Perzentil; Vb=Vollblut

[1] Dargestellt sind hier (von oben nach unten): Werte für Schüler (im Mittel 13 Jahre, n=14) und Lehrer (im Mittel 51 Jahre, n=13). Die maximale Raumluftkonzentration betrug 3200 ng/m^3.

[2] Dargestellt sind die Werte für 18 erwachsene Personen (1 Mann, 17 Frauen). Die PCB-Konzentrationen (Summe 6 Indikatorkongenere) in den 9 untersuchten Räumen lagen zwischen 4580 und 13500 ng/m^3.

[3] Dargestellt sind die Daten für 92 Schüler (mittleres Alter: 8 Jahre; Spanne 6-11 Jahre). Die Autoren berichten zwar, dass PCB 28 bei einzelnen Probanden nachgewiesen wurde (bis 0,06 µg/l), führen aber keine statistischen Kenngrößen an. Die PCB-Konzentrationen (Summe 6 Kongenere) schwankten zwischen 4 und 2044 ng/m^3 in den verschiedenen Räumen.

[4] PCB-Konzentrationen bei 13 Messungen (öffentliches Gebäude): 288-2849 ng/m^3 (normale Nutzung); n=270, keine weiteren Angaben zum Kollektiv.

Ebenso wie Neisel et al. (1999; vgl. Anmerkung 3 in Tabelle 44) konnten auch Flieger et al. (1999) PCB 28 im Blut von 4 der 8 von ihnen untersuchten Personen (7 Lehrerinnen, 1 Schüler) einer kontaminierten Schule nachweisen.

Vergleich der PCB-Konzentrationen im Blut belasteter Personen mit denen unbelasteter Personen

Die obigen Daten lassen sich mit den hier erhobenen Daten zur Hintergrundbelastung als auch mit den vorläufigen Referenzwerten der „Human-Biomonitoring"-Kommission (Kappos et al., 1998; WaBoLu, 1999) vergleichen.

Tabelle 45: Vergleich der PCB-Konzentrationen im Vollblut (Mediane in µg/l) bei nicht spezifisch belasteten Personen und Personen mit erhöhter Innenraumbelastung (Daten aus Tabellen 32, 33 und 38; s. dort für Quellen).

	Kinder				**Erwachsene**			
	Belastet		**Unbelastet**		**Belastet**			**Unbelastet**
Alter (Jahre)	6-11	13	7-10	10	51	k.A.	49	18-69
Anzahl	92	14	348	68-124	13	270	18	2823
Σ 6 Kongenere*	0,412	1,1	0,38	0,26-0,49	5,4	2,74	2,4	1,65

* Bei den Einzelkongeneren wurden nicht in allen Studien die 6 Indikatorkongenere untersucht. Die Summenbildung wurde nicht immer von den Autoren vorgenommen.

Diese Auswertung zeigt, dass

- bei Kindern eine deutliche Erhöhung der PCB-Konzentration im Blut bei erhöhter Belastung nicht sicher auszumachen ist. Zwar liegt der Wert für 13-Jährige etwa um den Faktor 2,5-3 über den als unbelastet geltenden Vergleichswerten, diese gelten jedoch für eine andere Altersgruppe.
- alle Datensätze für belastete Erwachsene eine gegenüber den als „unbelastet" anzusehenden Daten eine Erhöhung ausweisen.

Auch in weiteren Untersuchungen wurden ein erhöhtes Auftreten von PCB im Blut bei Personen mit erhöhter Innenraumbelastung gezeigt:

- In einer nicht ausführlich dokumentierten Untersuchung von Göen et al. (1998) wurden bei 270 Personen, die Gesamt-PCB-Konzentrationen zwischen 288 und 2849 ng/m^3 ausgesetzt waren, Überschreitungen der vorläufigen Referenzwerte in 7,0 % (PCB 138), 5,9 % (PCB 153) und 7,4 % (PCB 180) der Fälle beobachtet. Die Autoren schlussfolgern anhand weiterer Auswertungen, dass

sich speziell für die größte untersuchte Altersgruppe (36-45 Jährige, n=107) eine erhöhte innere Belastung nachweisen lässt.

- In ähnlicher Weise fanden Suchenwirth und Dunkelberg (1998) bei 10 Lehrerinnen und Lehrern, die länger als 10 Jahre gegenüber PCB-Gesamt-Konzentrationen von 3500-16500 ng/m^3 exponiert fanden, in allen Fällen eine Überschreitung der Mediane eines Kontrollkollektivs (n=2414). In Bezug auf die altersbezogenen Referenzwerte (95-Perzentile) fanden diese Autoren eine Überschreitung in 3/10 Fällen.

Im Gegensatz dazu fanden beispielsweise Ewers et al. (1998) keine erhöhten PCB-Konzentrationen im Blut belasteter Personen. Die Werte waren nicht statistisch signifikant von denen eines Vergleichskollektivs verschieden (vgl. aber EXKURS, Kapitel 2 dieses Gutachtens). Überschreitungen der vorläufigen Referenzwerte der „Human-Biomonitoring"-Kommission lagen sowohl in der Gruppe mit erhöhter Belastung als auch in der Vergleichsgruppe in je 1/18 Fällen vor.

Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Heudorf et al. (1996) bei 32 Mitarbeiterinnen einer Kindertagesstätte (max. 1489 ng/m^3 PCB) sowie 13 Lehrern (max. 3200 ng/m^3 PCB). Dies wiesen im Vergleich zu 13 Eltern (keine Belastung angenommen) sowie einem Referenzkollektiv (n=285) keine erhöhte Belastung auf. Dieses Referenzkollektiv ist der Arbeit von Lehnert und Angerer (1994) entnommen, dessen Daten von der später aufgestellten Referenzwerten der „Human-Biomonitoring"-Kommission teilweise abweichen. In der folgenden Tabelle 46 sind die Daten für die Kindergärtnerinnen (mittleres Alter: 39 Jahre) im Vergleich zu mehreren Vergleichsdaten dargestellt. Diese Daten zeigen, dass die Auswahl des Vergleichskollektivs von entscheidender Bedeutung ist. Der Maximalwert für PCB 180 bei den Kindergärtnerinnen (2,7 µg/l) liegt unter dem 95-Perzentil des Gesamtkollektivs von Lehnert und Angerer (1994) (3 µg/l), etwas über dem vorläufigen Referenzwert der „Human-Biomonitoring"-Kommission für 36-45 Jährige (2,2 µg/l), aber deutlich über den 90-Perzentilen des VERA-Kollektivs (0,61 bzw. 0,73 µg/l; vgl. Tabelle 46).

Mit erhöhten Referenzwerten sind z.B. auch die Blutwerte (Vollblut) von beruflich exponierten Kollektiven nicht auffällig, da sie deutlich unter den vorläufigen Referenzwerten der HBM-Kommission liegen, auch wenn sie mit 3200 ng/l deutlich über dem Vergleichskollektiv (2030 ng/l für Summe PCB 28, 31, 52, 101, 138, 153, 180) liegen (vgl. Tabelle 42).

Tabelle 46: Vergleich der Plasmakonzentrationen für 32 Kindergärtnerinnen mit dem Gesamtkollektiv nach Lehnert und Angerer (1994) und den VERA-Daten (Wetzel et al., 1994)

	Heudorf et al., 1996 KiTa-Mitarbeiterinnen[1]			**Lehnert und Angerer, 1994 Gesamtkollektiv[2]**			**VERA Frauen[3]**		**VERA-Gesamt-kollektiv[4]**	
	Me-dian	**AM ± SD**	**Bereich**	**Me-dian**	**95-Perz.**	**Bereich**	**Me-dian**	**90-Perz.**	**Median**	**90-Perz.**
138	0,9	0,9 ± 0,4	0,3-1,8	1,1	3,0	0,1-5,6	0,6	1,17	0,6	1,31
153	1,3	1,4 ± 0,6	0,5-2,7	1,5	4,0	0,1-8,6	0,73	1,50	0,72	1,57
180	0,8	0,9 ± 0,5	0,4-2,7	1,1	3,0	0,2-6,7	0,28	0,61	0,27	0,73
Σ	3,1	3,2 ± 1,4	1,2-6,6	3,7	9,8	1,02-20,9				

[1] n=32; 23 - 59 Jahre, Median: 39 Jahre

[2] n=285; 18 - 80 Jahre, Median: 40 Jahre

[3] n=191; 35 - 44 Jahre

[4] n=1896; 18 - ≥65 Jahre

4.4.2 Muttermilch

Die Muttermilchbelastungen sind in den vergangenen Jahren deutlich zurück gegangen. In Muttermilchproben aus Baden-Württemberg wurden die in Tabelle 47 dargestellten PCB-Konzentrationen nachgewiesen.

Tabelle 47: PCB-Konzentrationen in der Muttermilch in Baden-Württemberg (mg/kg Milchfett; keine Angabe zur Art der Summenbildung) (Seidel et al., 1998)

Jahr	**Arithmetischer Mittelwert**	**Median**	**95-Perzentil**
1980	3,20	2,83	7,41
1993	0,90	0,99	1,77
1996	0,68	0,75	1,40

BgVV (o.J.) hat die Gesamt-PCB-Gehalte (in mg/kg Fett) über einen großen Zeitraum und anhand umfangreicher Untersuchungen zusammengestellt:

Tabelle 48: Gesamt-PCB-Konzentrationen in Muttermilchproben (ab 1990 nur alte Bundesländer) in mg/kg Fett

Jahr	Probenanzahl	Mittelwert der Gesamt-PCB-Konzentration
1979-81	3390	1,718
1982-83	1645	1,258
1984	1662	1,144
1985	2286	0,944
1986	1835	1,091
1987	1867	1,019
1988	2982	0,925
1989	3242	0,873
1990	5316	0,843
1991	4922	0,755
1992	3794	0,731
1993	2765	0,692
1994	2127	0,784
1995	1914	0,686
1996	1035	0,574
1997	776	0,492

In den neuen Bundesländern wurden im Mittel niedrigere PCB-Werte gefunden, so beispielsweise 0,394 mg/kg Fett im Jahre 1997 (BgVV, o.J.). Die Spanne der 1997 berichteten Werte reichte bei Differenzierung nach Bundesländern von 0,118-0,686 mg/kg Fett (Bremen bzw. Saarland, Extremwerte) allerdings bei sehr geringer Probenanzahl.

Glynn et al. (2001) untersuchten das Vorkommen von PCB in Muttermilch in Schweden (Erhebungszeitraum: 1996-1999; n=212 Frauen). Gesamt-PCB ((Summe 138 + 153 + 180) x 1,64) lag bei ca. 0,238 mg/kg Fett (geometrisches Mittel), wobei die höchsten Konzentrationen bei PCB 153 vorgefunden wurden.

4.4.3 Exposition entsprechend Monitoringbefunden

Zur Frage des Anstiegs der PCB-Konzentration im Blut um 3 % bei einer Erhöhung der PCB-Konzentration in der Luft um 1000 ng/m^3 (Abschätzung von Neisel et al., 1999) werden im folgenden Einzelaspekte analysiert:

Messzeitraum

Die Berechnung von Neisel et al. (1999) basiert auf:

- Raumluftmessungen, die am 11., 12. und 15.11.1996 vorgenommen wurden.
- Blutuntersuchungen, die bei 113 von 130 Personen in der 2. bis 3. Woche nach Schließung, bei 17 von 130 Personen in der 4. bis 8. Woche nach Schließung der Schule am 12.11.1996 vorgenommen wurden. Für die 83 Personen des Kollektivs, welches die Basis für die Abschätzung von Neisel et al. (1999) darstellt, liegt keine Angabe über den genauen Untersuchungszeitraum vor.

Wenngleich aufgrund der langen Halbwertszeit für die PCB-Kongenere 138, 153 und 180 nicht von einer bedeutenden Clearance ausgegangen werden kann, so bleibt zu berücksichtigen, dass zwischen den Raumluftmessungen und den Blutuntersuchungen 2-3 Wochen, möglicherweise auch bis zu 8 Wochen gelegen haben können. Dies mag - neben möglichen analytischen Schwierigkeiten - auch einer der Gründe dafür sein, dass relevante PCB-Kongenere im Blut nicht bzw. nur vereinzelt nachgewiesen wurden. Dieser Umstand wird auch von den Autoren diskutiert.

Ausreißer und Temperatur

In den multivariaten Analysen zeigte sich, dass die PCB-Blutkonzentration besser mit der PCB-Raumluftkonzentration korrelierte, wenn

- 3 Ausreißer nicht berücksichtigt wurden (Blutkonzentrationen > 1000 ng/l bei allen Kongeneren)
- nur Räume berücksichtigt wurden, in denen eine Temperatur von 18-22 °C herrschte (von den Autoren als übliche Temperatur in einer Schule angenommen).

Für die Abschätzung der Erhöhung der PCB-Blutkonzentration bei einem Anstieg der PCB-Raumluftkonzentration wurde jedoch die ursprüngliche Analyse (mit Ausreißern, alle Temperaturen) zugrunde gelegt. Der b-Koeffizient, der die Basis für die Abschätzung der Autoren liefert, betrugt hier 3,0337 x 10^{-5}. Wie in Tabelle 9 bei Neisel et al. (1999) dargestellt, erhöht sich dieser Wert - und damit der abzuschätzende Anstieg der PCB-Blutkonzentration - marginal bei Ausschluss der drei Ausreißer. Werden jedoch die drei Ausreißer ausgeschlossen und zusätzlich nur Räume mit Temperaturen zwischen 18 und 22 °C berücksichtigt, so verdoppelt sich der b-Koeffizient und weist somit auf einen deutlicheren Einfluss der PCB-Konzentration in der Luft auf die PCB-Konzentration im Blut hin. Allerdings verliert hierbei der Zusammenhang aufgrund der geringen Fallzahl seine statistische Signifikanz. Die Betrachtung macht deutlich, dass quantitative Hochrechnungen je nach Auswahl der Datensätze mit relevanten Unsicherheiten verbunden sind.

Einzelkongenere

In der Betrachtung der Einzelkongenere wurde von den Autoren keine solche Einschränkung (Ausschluss der Ausreißer, Temperaturbereich) vorgenommen. Ob und in welchem Maße sich hierdurch ein Zusammenhang zwischen PCB-Raumluftkonzentration und Konzentration des jeweiligen Kongeners im Blut verändern würde, kann daher nicht beurteilt werden.

Einfluss der Nahrung

Neben den von Neisel et al. (1999) berücksichtigten Parametern dürfte die Aufnahme von PCB über die Nahrung ein wichtiger Einflussfaktor für die PCB-Konzentration im Blut sein. Diese wurde nicht berücksichtigt, was auch nur durch weitergehende Untersuchungen möglich gewesen wäre.

Je nach Basis (nahrungsbedingte Hintergrundbelastung) kann die absolute inhalative Zusatzbelastung eine andere relative (prozentuale) Bedeutung gewinnen. Tatsächlich liegt eine deutliche Veränderung dieser Datenbasis über die letzten Jahre vor und es sind relevante Schwankungen im Hintergrund anzunehmen.

Kontinuierliche versus Teilzeitexposition

Die Abschätzung von Neisel et al. (1999) basiert auf einer Korrelation der PCB-Konzentration im Blut mit der PCB-Konzentration in der Luft. Als letztere geht hierbei die Messung in dem zuletzt genutzten Klassenzimmer ein. Da keine anders lautenden Angaben gemacht werden, ist davon auszugehen, dass eine Exposition bei der Schülern dieser Grundschule während des Schultages - und somit unter Teilnutzung - erfolgte.

Bei kontinuierlicher Exposition über 24 Stunden/Tag ist von einer weit stärkeren Zunahme der PCB-Konzentration im Blut auszugehen.

Messungen ohne Lüftung

Es ist vorschriftsmäßig davon auszugehen, dass Raumluftmessungen nicht unter üblichen Nutzungsbedingungen erfolgten, bei denen Fenster und Türen geöffnet werden und somit ein erhöhter Luftaustausch vorliegt. Stattdessen wird üblicherweise vor Messungen ein niedriger Luftwechsel eingestellt: Türen und Fenster bleiben geschlossen, selbst wenn zur Simulation für Staubaufwirbelung gesorgt wird. Demnach liegen vermutlich die berichteten Messwerte deutlich höher als die reale Exposition, die mit den Blutmesswerten zu korrelieren ist.

Schlussfolgerungen

- Die Abschätzung von Neisel et al. (1999) basiert auf einer Teilzeitexposition des untersuchten Kollektivs. Eine kontinuierliche Exposition dürfte mit einer stärkeren Zunahme der PCB-Konzentration im Blut einhergehen.
- Zusätzlich lag die tatsächliche Exposition vermutlich niedriger als dies die Raumluftmesswerte signalisieren (Messung unter ungünstigen Bedingungen).
- Mehrere weitere Gesichtspunkte ergeben insgesamt relevante Unsicherheiten in der quantitativen Zuordnung von PCB-Raumluftwerten mit korrespondierenden Blutwerten.

In der Tendenz ergeben unsere Auswertungen, dass es eine mögliche deutliche Unterschätzung darstellt, wenn die Studie von Neisel et al. (1999) dahingehend interpretiert wird, dass mit einer Erhöhung der Raumluftkonzentration um 1000 ng/m^3 allgemein eine Erhöhung der Blutkonzentration um 3% assoziiert sei. Die Studie bietet in der vorliegenden Form keine verallgemeinerbare Bewertungsmöglichkeit zwischen äußerer und innerer Exposition und ist auch aus Sicht der Autoren nicht in diesem Sinn zu verstehen: „*Unsere Quantifizierung sollte eine Größenordnung des Einflusses der PCB-Raumluftkonzentration auf die PCB-Blutkonzentration abschätzen, die sich unter bestimmten Expositionsbedingungen finden ließ. Für eine unmittelbare Übertragung auf andere Kollektive mit andersartigen Expositionsszenarien, Probenahme- und Analysemethoden ist diese Quantifizierung nicht vorgesehen*“ (Neisel und Manikowsky, 2002).

4.5 Kongenerenmuster

Aus den in diesem Kapitel berichteten Daten wurden die Kongenerenmuster für die verschiedenen Belastungspfade und inneren Belastungen abgeleitet. Hierbei wurden zur besseren Vergleichbarkeit nur solche Untersuchungen verwendet, in denen die Ergebnisse für die 6 Indikatorkongenere (PCB 28, 52, 101, 138, 153 und 180) einzeln dargestellt sind. Durch Addition wurde die Summe dieser 6 Kongenere ohne zusätzliche Multiplikation gebildet und der prozentuale Anteil des einzelnen Kongeners an dieser Summe berechnet. Bei Vorliegen mehrerer Messreihen wurden die Mittelwert dieser prozentualen Anteile gebildet. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in der folgenden Abbildung 1 dargestellt.

Diese Auswertung zeigt, dass

- in der Luft (Innenraum- und Außenluft) die niederchlorierten Kongenere dominieren. Dieses Ergebnis unterliegt jedoch Einschränkungen, die im folgenden näher erläutert werden;
- Außenluft im Vergleich zu Aroclor 1242 ein sehr ähnliches (etwas höher chloriertes) Profil aufweist (vgl. Tabelle 6);

- sowohl in Blut- als auch in Muttermilchproben die höherchlorierten Kongenere dominieren (die in der Abbildung nicht dargestellten Ergebnisse für Blutproben von Erwachsenen zeigen das gleiche Muster wie die Blutproben von Kindern;
- das kommerzielle Aroclorgemisch 1254 eine Position zwischen diesen beiden Mustern einnimmt, in dem die Kongenere 28 und 180 einen sehr geringen Anteil aufweisen und die „mittleren“ Kongenere dominieren.

Im folgenden werden diese allgemeinen Befunde für die einzelnen Pfade diskutiert.

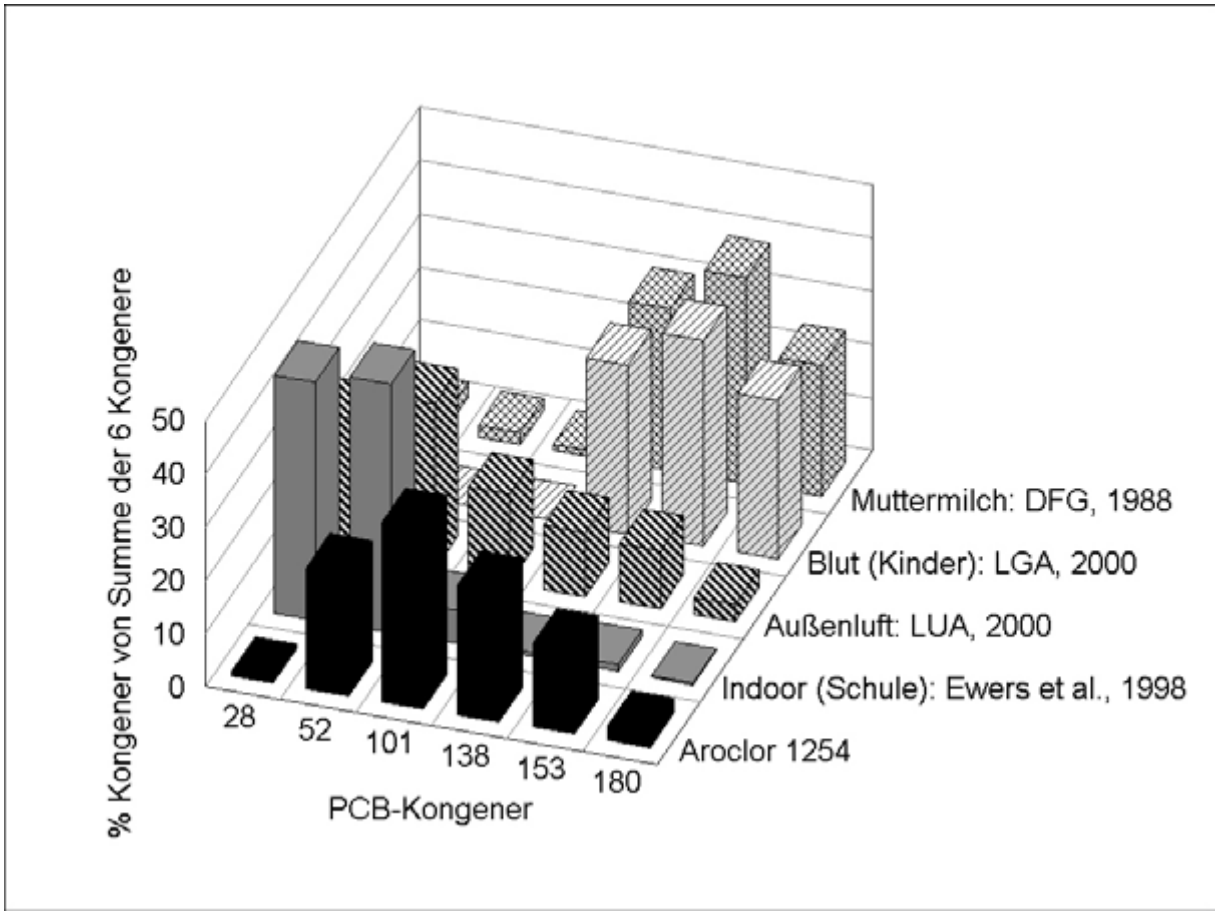


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der PCB-Kongenere 28, 52, 101, 138, 153 und 180 an der Summe der 6 Indikatorkongenere, differenziert nach Belastungspfad. Zum Vergleich ist eine solche Auswertung auch für das Aroclorgemisch 1254 dargestellt.

Innenraumluft

Mohr (LANU Schleswig-Holstein, 2001) legte dem Umweltbundesamt im September 2001 eine (unveröffentlichte) Auswertung zur Kongenerenverteilung im PCB-belasteten Mercatorhaus vor. Danach ergab sich:

- Das gemessene PCB-Muster ist nicht konstant. Bei höheren Konzentrationen nehmen die Anteile höher chlorierter PCB zu
- Luftmuster werden durch kein technisches Gemisch oder rechnerische Mischungen technischer Gemische genau abgebildet (z.B. tritt PCB 101 in der Luft in erhöhten Konzentrationen auf)
- Aroclor 1242 ist rechnerisch identisch mit dem Gemisch A30/A30/A40 (2:1), also A30 mit A40-Anteilen
- Zur Bewertung von Luftmessungen beim derzeitigen Sanierungsleitwert von 300 ng/m^3 sind bevorzugt Aroclor 1242-Daten geeignet
- Zur Bewertung von Luftmessungen zwischen 1200 und 2200 ng/m^3 führen Daten von Aroclor 1242 zu einer Unterbewertung, jedoch Daten mit Clophen A40 zu einer Überbewertung. (Anmerkung: Clophen A40 entspricht etwa der Zusammensetzung von Aroclor 1248)
- Sollten planare PCB für die Wirkung verantwortlich sein, so werden diese möglicherweise mit der Anwendung von Daten zu Aroclor-Gemischen überschätzt.

Innenraum und Hausstaub

Das in Abbildung 1 dargestellte Innenraumprofil ist nur eines von verschiedenen in Innenräumen anzutreffenden Mustern, die teilweise beträchtliche Unterschiede aufweisen können. So fanden beispielsweise Neisel et al. (1999) im Gegensatz zu Ewers et al. (1998) keine hohen prozentualen Anteile der niederchlorierten Kongenere. Dieser Befund ist unabhängig von der gemessenen PCB-Konzentration. Auch Gabrio et al. (2000) fanden bei zwei der drei von ihnen untersuchten kontaminierten Schulen eine Dominanz der niederchlorierten PCB 28 und 52, während bei der dritten Schule die mittleren Kongenere den bedeutendsten Anteil hatten.

Diese Differenzen sind in der folgenden Abbildung 2 exemplarisch dargestellt. Hierbei wurden neben Hausstaubwerten zwei sehr unterschiedliche Verteilungen aus den Studien von Ewers et al. (1998) und Neisel et al. (1999) ausgewählt und wiederum zum Vergleich das Verhältnis für das Aroclorgemisch 1254 dargestellt.

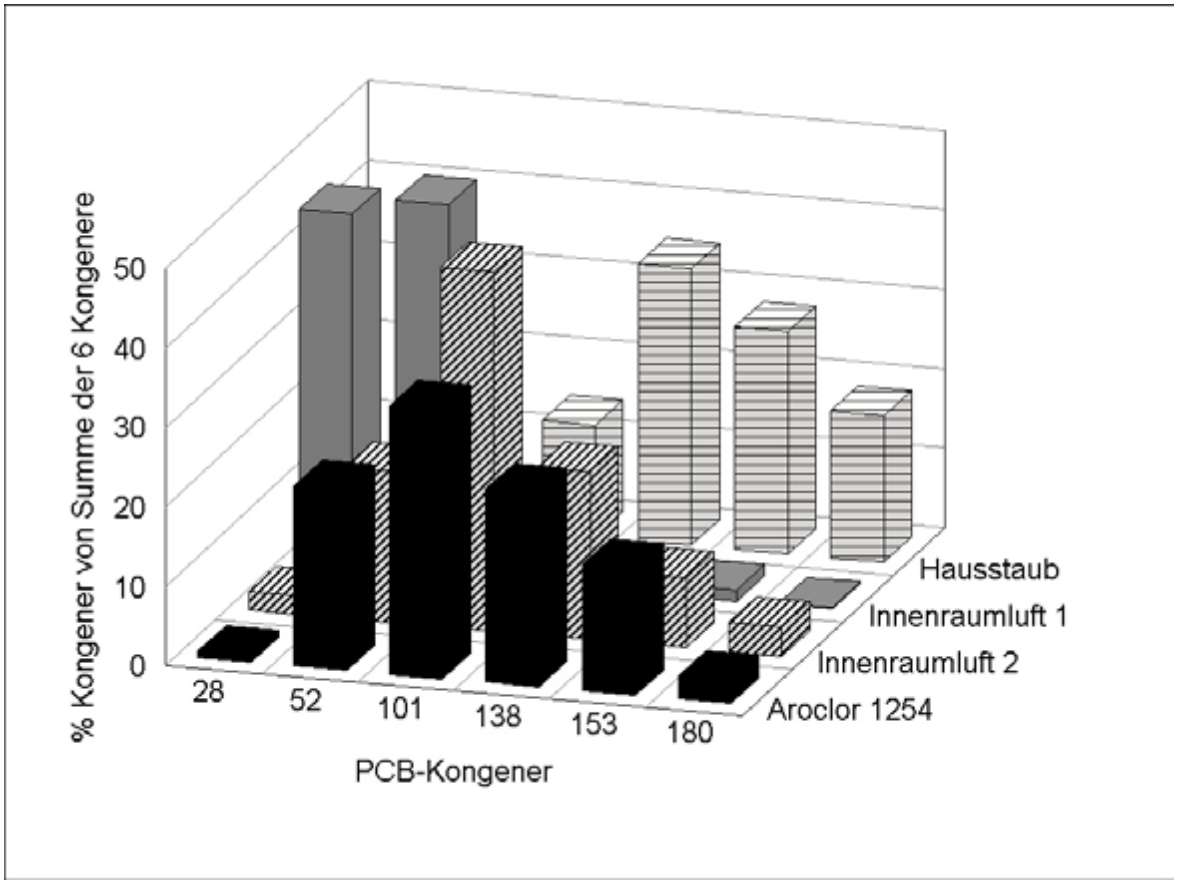


Abbildung 2: Kongenerenmuster im Innenraum sowie für Aroclor 1254 (Quellen: Hausstaub: ARGUK, 1998; Innenraumluft 1: Ewers et al., 1998; Innenraumluft 2: Neisel et al. 1999; Aroclor 1254: ATSDR, 2000)

Die Dominanz höherchlorierter Kongenere im Hausstaub entspricht der Erwartung, dass die niederchlorierten Kongenere aufgrund eines höheren Dampfdruckes leichter verdampfen und somit kaum noch im Hausstaub vorhanden sind. Ferner legt die Abbildung die Vermutung nahe, dass Innenraumprofile, die einen vergleichsweise hohen Anteil der höherchlorierten Kongenere aufweisen (wie z.B. das dargestellte Profil von Neisel et al. (1999)), Staubfraktionen mit erfasst haben. Dies wird auch von den

Autoren als Ursache gesehen, da das beauftragte Labor in der nicht mehr genutzten Schule eine Nutzung während der Messung simulierte, um die an Schwebstaub gebundenen PCB-Anteile ebenfalls zu erfassen (vgl. Neisel et al., 1999). Ein solches Vorgehen ist in der maßgeblichen VDI-Richtlinie 4300 Bl. 2 nicht erwähnt, scheint den realen Zustand bei Nutzung jedoch angemessen wiederzugeben.

Gleichwohl kann die unterschiedliche Probennahme/Analytik nicht abschließend als Erklärung für die unterschiedlichen Kongenerenmuster in Innenräumen dienen, denn Gabrio et al. (2000) berichten für 3 untersuchte Schulen ebenfalls unterschiedliche Kongenerenmuster. Hier ist nicht von einem unterschiedlichen Vorgehen bei der Probennahme auszugehen.

Außenluft

Im Gegensatz zur Innenraumluft ergeben die vorliegenden Untersuchungen zum Kongenerenprofil in der Außenluft ein vergleichsweise einheitliches Bild. Anhand der Daten des Landesumweltamtes Nordrhein-Westfalen (LUA, 2000) für 5 Messstationen

Tabelle 49: Prozentualer Anteil von PCB-Kongeneren einzelner Chlorierungsstufen an der Summe der PCB (Basis: Jahresmittelwerte 1999 an 5 Messstationen; diskontinuierliche Messungen; LUA, 2000)

Chlorierungsgrad		**Spanne der Anteile (%)**	**Spanne der Konzentration (ng/m^3)**
Tri-		35 - 46	0,204 - 0,552
Tetra-		22 - 41	0,150 - 0,601
Penta-		13 - 19	0,114 - 0,193
Hexa-		6 - 17	0,079 - 0,137
Hepta-		2 - 7	0,032 - 0,054
Okta-		< 1	0,0029 - 0,0041
Nona-		< 1	0,0001 - 0,00018
Deca-		< 1	0,0001 - 0,00014
Summe			0,587 - 1,479
davon	Ind-PCB [1]	27 - 33	0,192 - 0,495
	Co-PCB [2]	0,20 - 0,27	< BG - 0,0026

[1] Summe der 6 Indikatorkongenere 28, 52, 101, 138, 153 und 180. Ein Wert bei 27 %, alle weiteren zwischen 31 und 33 %.

[2] Summe der 3 koplanaren PCB-Kongenere 77, 126 und 169; Der prozentuale Anteil ist hier bezogen auf die Summe der 6 Indikatorkongenere.

lässt sich das Kongenerenmuster sowohl in Abhängigkeit vom Chlorierungsgrad als auch in bezug auf die 6 Indikatorkongenere darstellen (Tabelle 49).

In der Außenluft dominieren somit die niederchlorierten Kongenere. Die 6 Indikatorkongenere haben hier einen Anteil von etwa 30 % an der Summe der Gesamt-PCB. Innerhalb dieser 6 Kongenere dominieren in der Außenluft wiederum die niederchlorierten, wenngleich an den 5 Messstationen Unterschiede zu beobachten sind (Abbildung 3).

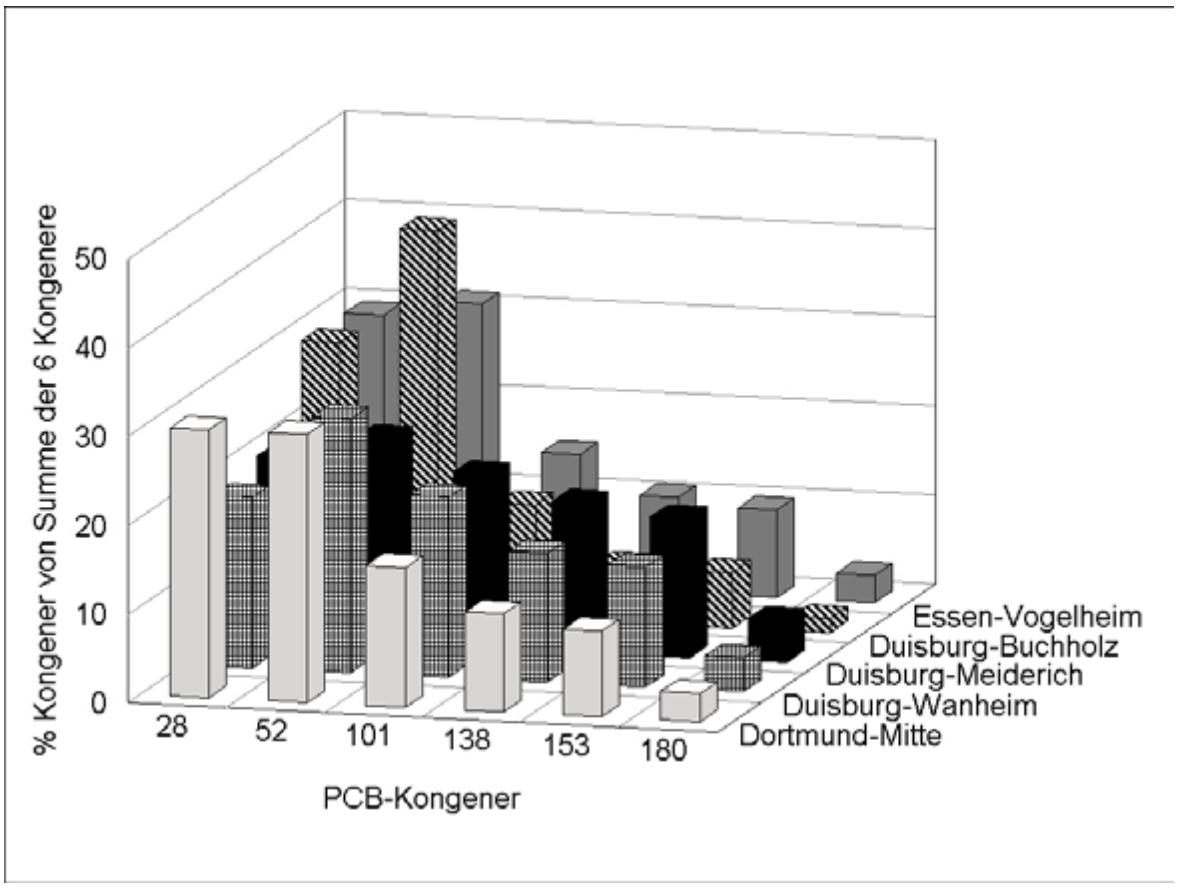


Abbildung 3: Kongenerenmuster an 5 städtischen Messstationen des Landes Nordrhein-Westfalen (LUA, 2000).

Nahrung

Daten in DFG (1988) weisen darauf hin, dass die Kongenere 138, 153 und 180 in fettreichen Lebensmitteln tierischer Herkunft einen Anteil von etwa 54 - 61 % haben, während der Anteil in pflanzlichen Produkten geringer ist. Der Wert von 54 % geht auf eine Untersuchung von Schulte und Malisch (1984) mit 6 Butterproben zurück. Neuere Duplikatstudien legen die Annahme nahe, dass neben den drei genannten auch weitere Einzelkongenere (beispielsweise 101, 118 und 170) in beträchtlichem Maße über die Nahrung aufgenommen werden (vgl. detaillierter Kapitel 4.2.1).

Relevanz der dioxinartigen PCB

Es wurde der Fragestellung nachgegangen, welche Aufnahme dioxinähnlicher PCB (in pg TEQ/kg · d) resultiert, wenn 7,5 µg/kg · d Gesamt-PCB:

- über die Außenluft (LUA, 2000)
- als rekonstituierte Muttermilch; vgl. Studie von Arnold et al. (1999)
- bei der Aufnahme über die Nahrung (Duplikatstudien, Holland, Liem et al., 2000)
- in Form verschiedener Aroclorgemische

aufgenommen werden? Die Überlegungen sind ausführlich in Anhang B3 dokumentiert. Zusammenfassend lassen sich sehr unterschiedliche Gehalte an dioxinartigen PCB in den jeweiligen Profilen feststellen, wobei auch zwischen einzelnen technischen Aroclor-Gemischen sehr hohe Schwankungen im TEQ-Gehalt bei dennoch sehr ähnlicher Wirkpotenz festzustellen sind. Aroclorgemische wie 1242 oder 1260 weisen einen Bruchteil an TEQ im Vergleich zu rekonstituierter Muttermilch aus bei etwa identischer Wirkstärke.

In Außenluftprofilen kann die Menge an Dioxinäquivalenten deutlich höher ausfallen als in technischen Aroclorgemischen, wobei dazu jedoch Einzelkongenere beitragen wie PCB 126 (hohe Wirkpotenz), das im Innenraum vermutlich geringe Relevanz besitzt. Die Bewertung ist dadurch erschwert, dass auf bestimmte dioxinartige PCB nur selten im Innenraum untersucht wurde. Angesichts der Heterogenität der Kongenerenprofile im Innenraum wäre eine umfassendere Erfassung wünschenswert.

4.6 Bilanzierung

Aus den oben berichteten Daten lässt sich für Erwachsene die Aufnahme von PCB über die verschiedenen Pfade abschätzen.

Vereinfacht wurden hierbei für den *Beitrag der Innenraumluft* die Werte für Schulen (Median: 10 ng/m^3, 95-Perzentil: 100 ng/m^3) veranschlagt, auch wenn dieser Wert nicht repräsentativ für andere Innenräume ist. Mit den in Anhang B2 für das Wohnszenario berichteten Daten (körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemraten etwa 0,5 m^3/kg · d für Kindern und etwa 0,25 m^3/kg · d für Erwachsene) ergibt sich aus diesen Werten eine Körperdosis von etwa 2,5-25 ng/kg · d für Erwachsene und etwa 5-50 ng/kg · d für Kinder. Die Belastung über die Innenraumluft *bei Säuglingen* wird angesichts der hohen Aufnahme über die Muttermilch nicht explizit ausgewiesen. Sie dürfte sich etwa im Bereich der Kinder bzw. leicht darüber bewegen.

Wie in Kapitel 4.5 dargelegt, wird die Exposition *über die Außenluft* im Vergleich zu den anderen Quellen als vernachlässigbar angesehen.

Tabelle 50: Abgeschätzte Hintergrundbelastung gegenüber Gesamt-PCB (es wurde eine Resorption von 100 % bei Inhalation angenommen). Die Werte für die Nahrungsaufnahme würdigen Mittelwerte und 95-Perzentile.

	Erwachsene	**Kinder**	**Säuglinge**
Orale Aufnahme			
Nahrung Hausstaub[1]	30-80 ng/kg · d unbedeutend	30-80 ng/kg · d 1-2 ng/kg · d (Mediane) 10-20 ng/kg · d (95-P.)	3000 ng/kg · d (AM)
Summe oral	30-80 ng/kg · d	30-100 ng/kg · d	3000 ng/kg · d
Inhalative Aufnahme (bei Annahme vollständiger Resorption)			
Innenraumluft	2,5-25 ng/kg · d	5-50 ng/kg · d	
Summe	ca. 35-110 ng/kg · d	ca. 35-150 ng/kg · d	

[*] teilweise unter Berücksichtigung der 95-Perzentile; ansonsten Mediane oder Mittelwerte, vgl. Text.
[1] wenig zuverlässige Abschätzung, da keine verlässlichen Daten zur Hausstaubaufnahme vorliegen.

Diese Daten zeigen, dass

- die Hintergrundbelastung in hohem Maße über die Nahrung verursacht wird;
- die Belastung über die Luft praktisch ausschließlich über die Innenraumluft verursacht wird;
- die Innenraumbelastung auch in nicht als kontaminiert anzusehenden Gebäuden (Median 10 ng/m^3 Gesamt-PCB) einen Anteil von bis zu 10 % an der Gesamthintergrundbelastung aufweisen kann;
- dieser Anteil deutlich ansteigen kann, wenn eine Hintergrundbelastung von 100 ng/m^3 herrscht (95-Perzentil; vgl. Kapitel 4.3.2);
- Kinder eine ähnlich hohe Aufnahme zeigen wie Erwachsene, die sich allerdings deutlich erhöhen kann, wenn eine hohe Hintergrundbelastung der Innenraumluft veranschlagt wird;
- bei Kindern der Anteil der oralen Aufnahme über den Hausstaub an der Gesamthintergrundbelastung nach einer orientierenden, mit großen Fehlermöglichkeiten behafteten Abschätzung durchaus relevant werden kann.

Dieses Ergebnis steht in deutlichem Widerspruch zu den bisherigen Annahmen einer im Vergleich zur Nahrung untergeordneten Rolle der Aufnahme über die Luft bei Abwesenheit konkreter Kontaminationen. Allerdings werden hierbei oftmals nicht die aktuellen Entwicklungen zur Hintergrundbelastung berücksichtigt.

5. Expositionsszenarien für die Innenraumbelastung

5.1 Einleitung

Im folgenden werden einige gängige Szenarien vereinfachend dargestellt, deren Grundlagen in den Anhängen ausführlich dokumentiert sind. Dort finden sich sowohl allgemeine Daten zur Expositionsabschätzung (Anhang B1) als auch einige detailliert berechnete Szenarien (Anhang B2).

5.1.1 Mehrpfadbelastung

Im Innenraum steht die Inhalationsbelastung im Vordergrund, ist aber nicht notwendigerweise der einzige szenariospezifische Aufnahmepfad: so ist bei Kleinkindern auch im Spielzimmer mit oraler Aufnahme von (ggf. schadstoffbelastetem) Staub zu rechnen. Eine dermale Aufnahme kann bei bestimmten Stoffen (z.B. bei Hautkontakt mit kontaminierten Flächen und Staub) relevant werden. Im allgemeinen werden diese Pfade bei den vorliegenden gängigen Szenarien bei der Ableitung von Empfehlungs- oder Richtwerten für die Innenraumluft jedoch nicht berücksichtigt. Hierfür wird im folgenden kein genereller Lösungsansatz vorgeschlagen - es wird jedoch empfohlen, die anteilige Belastung über den oralen und dermalen Pfad bei künftigen Ableitungen zu erörtern und ggf. quantitativ zu berücksichtigen. Zu PCB erfolgt in Kapitel 6 ein entsprechender Vorschlag zur Vorgehensweise.

Prinzipiell erfolgt eine Exposition gegenüber einer Substanz nicht nur über verschiedene Pfade, sondern auch an verschiedenen Orten. So ist beim Inhalationspfad eine Belastung über die Außenluft und die Innenraumluft anzunehmen. Bei der hier zu diskutierenden Innenraumbelastung wird im allgemeinen jedoch davon ausgegangen, dass eine Exposition nur in dem behandelten Raum (Privatwohnung, Schule, Kindertagesstätte usw.) erfolgt. Eine weitere inhalative Belastung über die Außenluft bzw. die Innenraumluft an anderen Orten soll sich im Bereich des Hintergrundes bewegen und in der Hintergrundbelastung bereits berücksichtigt sein.

Die folgenden Überlegungen zur Exposition betreffen den Inhalationspfad.

5.1.2 Aktivitätsprofile in öffentlichen Gebäuden

In öffentlichen Gebäuden sind sehr unterschiedliche Nutzungsszenarien möglich; diese reichen von der Hausmeisterwohnung bis zum nur stundenweise genutzten Funktionsraum. Innerhalb eines Raumes können sich wiederum verschiedene Personengruppen (vom Säugling und Kleinkind bis zum Sportler und der schwangeren Lehrerin) aufhalten. Folglich lassen sich zahlreiche Aktivitätsprofile erfassen.

Solche alters- und nutzerspezifischen Aktivitätsprofile wurden von den Autoren dieses Berichts in Anlehnung an die Daten des Ausschusses für Umwelthygiene der Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamtinnen und -beamten der Länder (AGLMB) zusammengestellt und mit den vom AGLMB benannten Atemraten verknüpft (Kapitel 5.2 und 5.3).

5.1.3 Expositionsannahmen der Innenraumlufthygiene-Kommission (IRK)

Die IRK geht bei der Ableitung der Richtwerte (RW I und II) von toxikologischen Erkenntnissen auf Basis eines LOAEL im Tierversuch aus. Zur Umrechnung auf eine kontinuierliche Exposition im Innenraum wird ein Faktor von gerundet 5 (rechnerischer Wert bei der IRK: 4,2, basierend auf 168 Stunden/Woche kontinuierliche Exposition gegenüber einer „40-Stunden-Woche“ am Arbeitsplatz) verwendet.

Ein zusätzlicher Faktor 2 wird zur Berücksichtigung der höheren körpergewichtsbezogenen Atemrate bei Kindern veranschlagt.

Bevor hieraus der RW II endgültig festgelegt wird, ist nach dem IRK-Schema zu prüfen, ob eine wesentliche Aufnahme des Stoffes über andere Pfade erfolgt. Hierbei wird allerdings nicht angegeben, wie ggf. eine solche Belastung über andere Pfade quantitativ zu berücksichtigen wäre.

5.1.4 Expositionsannahmen analog dem Vorgehen im Bundesbodenschutzgesetz

Die Methodik zum Bundesbodenschutzgesetz macht keine Aussage zur Quantifizierung der Exposition bei inhalativer Aufnahme. Soweit Berechnungen zum Inhalationspfad erfolgen, wird in der Regel von einer 24h-Exposition mit einer Atemrate von $20 m^3$ für einen 70 kg schweren Erwachsenen ausgegangen. Für das Gefahrenniveau sieht das untergesetzliche Regelwerk zum Bodenschutzgesetz vor, dass 80% des TRD-Werts für die Hintergrundbelastung abgezogen werden. Eine entsprechende Vorgehensweise für den Besorgniswert ist nicht etabliert und methodisch nicht beschrieben

(im folgenden wird von einem Vorgehen „analog“ Bundesbodenschutzgesetz gesprochen, wenn die 80% - Quotierung auch für Werte auf Besorgnisniveau erfolgt).

5.1.5 Arbeitsplatzexposition

Im folgenden wird angenommen, dass (schwangere oder nicht schwangere) Lehrerinnen (auch SportlehrerInnen), Büroangestellte und HausmeisterInnen in die Expositionsszenarien einbezogen sein sollen. Nicht eingeschlossen sind Sanierungsarbeiter (vgl. Kapitel 7).

5.2 Berechnung der Exposition

Die ausführlichen Grundlagen für die Berechnung sind in Anhang B2 dokumentiert. Zusammenfassend ist hierbei folgendes zu beachten:

- Für die Berechnung der Exposition sind die Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen zu berücksichtigen. Beispielsweise atmen Kinder im Vergleich zu Erwachsenen etwa doppelt so viel Luft pro kg Körpergewicht. Dieser Umstand wird analog IRK berücksichtigt. Daher wird im folgenden zunächst von der körpergewichtsbezogenen Atemrate (AR_{KG}) ausgegangen.
- Je nach körperlicher Aktivität ist die Atemrate verschieden, so dass AR_{KG}-Werte für verschiedene körperliche Aktivitäten anzugeben sind.
- Bei jedem Expositionsszenario ist anzugeben, welche Zeit mit welcher körperlichen Aktivität im Innenraum verbracht wird.
- Aus den AR_{KG}-Werten bei verschiedenen körperlichen Aktivitäten sowie den Aktivitätsprofilen lässt sich die körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemrate (AR_{KGA} in $m^3/kg \cdot d$) berechnen, die die Exposition für diese Szenario darstellt. Mit dieser Einheit konnten die verschiedenen Szenarien eindimensional dargestellt werden und entsprechende „Cluster“ gebildet werden.

Je höher der Wert für diese AR_{KGA}, desto niedriger die resultierende Innenraumkonzentration.

Ein solcher Berechnungsansatz stellt nicht eine reale Expositionsabschätzung dar, sondern macht pauschale Annahmen mit der Unterstellung einer „durchschnittlichen" Bevölkerung. Im Einzelfall kann es erforderlich sein, dass eine Expositionsabschätzung deutlich von diesem Durchschnitt abweichende Parameter einbeziehen muss.

5.3 Ergebnisse aus den Expositionsberechnungen für verschiedene Szenarien

In Anhang B2 wurden die Expositionen für verschiedene Szenarien berechnet. Tabelle 51 stellt zusammenfassend sowohl die Datengrundlagen als auch die resultierenden Expositionen dar.

Tabelle 51: Szenariounabhängige Datengrundlagen und szenariospezifische Exposition in Abhängigkeit vom Alter (vgl. Anhang B2)

Szenariounabhängige Datengrundlagen						**Szenariospezifische Exposition**		
Alter (Jahre)	**KG (kg)**	**AR_{KG} (m^3/kg · d)**				**AR_{KGA} (m^3/kg · d)**		
		R	**L**	**M**	**I**	**Wohn [1]**	**7 h [2]**	**4 h [3]**
<1	3,25	0,43	0,89	1,78	3,08	0,602	---	---
1-3	9,40	0,31	0,62	1,28	2,13	0,426	---	---
4-6	16,40	0,35	0,73	1,40	2,44	0,476	0,222	---
7-9	23,55	0,37	0,72	1,49	2,59	0,491		
10-14	32,15	0,37	0,72	1,43	2,52	0,495	0,221	0,126
15-19	56,00	0,23	0,46	0,91	1,63	0,314		
20-75	64,30	0,20	0,40	0,79	1,42	0,273	---	---
Schwangere	62,50					0,284	0,128	0,073
Sportlehrer/in	64,30					---	0,190	---

R: Ruheatemrate, L: Leichte Aktivität, M: Mäßig Aktivität, I: Intensive Aktivität

[1] Wohnraum und wohnraumähnliche Szenarien (beispielsweise Internate). Hier wurde die Aufenthaltsdauer im Innenraum gemäß den Angaben in AGLMB (BAGS, 1995) angenommen.

[2] Ganztagsszenarien (KiTa, Schulen, Büros) mit einer Exposition über 7 Stunden.

[3] Halbtagsszenarien (Kindergärten, Schulen) mit einer Exposition über 4 Stunden.

Die nicht ausgefüllten Felder in obiger Tabelle 51 repräsentieren nicht berechnete Expositionen. Hierbei handelt es sich im wesentlichen um Daten,

- die nicht relevant sind (beispielsweise <1 Jährige in Ganztageseinrichtungen).

- bei denen sich aufgrund der szenariounabhängigen Datengrundlagen immer niedrigere Werte ergeben (beispielsweise bei 15-19 Jährigen und Erwachsenen in Halb- und Ganztagseinrichtungen im Vergleich zu Kindern).
- die nur für die höchste relevante Exposition berechnet wurden (beispielsweise ist evident, dass die Exposition von Sportlehrern in einer Halbtagseinrichtung geringer ist als in einer Ganztagseinrichtung).

Bei Schwangeren hat sich zusätzlich gezeigt, dass die Expositionen nur unwesentlich verschieden sind von den Berechnungen für andere Erwachsene (s. Tabelle 51). Dies liegt daran, dass bei gleichen Atemraten nur ein geringfügig anderes Körpergewicht zu veranschlagen ist (vgl. Anhang B2).

Die Ergebnisse zeigen zusammenfassend, dass

- im Wohnraum für Säuglinge und Kinder bis 14 Jahren eine deutlich höhere Exposition besteht als für Jugendliche und Erwachsene (einschließlich Schwangerer).
- in Halb- und Ganztagseinrichtungen die Gruppen der 4-14 Jährigen die höchste Exposition aufweisen und
- dass diese noch höher liegt als die im Szenario „Sportlehrer/in“, für die eine wesentlich höhere körperliche Aktivität unterstellt wurde als für die 4-14 Jährigen.

Auf Basis dieser allgemeinen Aussagen wird im folgenden Kapitel eine Vereinfachung der verschiedenen abgeleiteten Expositionen vorgenommen.

5.4 Ableitung pragmatisch orientierter Expositionsszenarien

Für eine pragmatische Herangehensweise sollten nicht unnötig viele verschiedene Szenarien unterschieden werden. Angesichts der in diesen Expositionsabschätzungen ohnehin enthaltenen Unsicherheiten empfiehlt es sich zudem, gesicherte Unterschiede herauszuarbeiten und kleinere Unterschiede zu vernachlässigen.

Im Rahmen einer solchen Vorgehensweise soll hier berücksichtigt werden, dass

- die Differenzen zwischen Säuglingen und Kleinkindern innerhalb eines Szenarios vergleichsweise gering sind
- die Differenzen zwischen den ≤14 Jährigen einerseits und den >15 Jährigen andererseits bedeutsam sind
- die Differenzen zwischen Halbtags- und Ganztagseinrichtungen vergleichsweise gering sind
- die Differenzen zwischen Wohnnutzung einerseits und einer Nutzung über bis zu 7 Stunden andererseits relevant sind.
- Die Differenz zwischen Schwangeren und anderen Erwachsenen nicht relevant ist.

Es ergeben sich als dominante Einflussfaktoren auf die resultierende Exposition:

1. Alter: Kinder bis zum Alter von etwa 14 Jahren weisen eine etwa doppelt so hohe körpergewichtsbezogene Atemrate auf wie Erwachsene. Da sich zudem die standardmäßig veranschlagten Aktivitätsprofile ab der Altersgruppe der 1-3 Jährigen nur geringfügig, ab einem Alter von 7 Jahren praktisch nicht mehr unterscheiden, stellen Kinder bis 14 Jahre die am höchsten exponierte Gruppe dar. Ihre Exposition in Ganztagsschulen wird von Erwachsenen erst erreicht, wenn ein beträchtliches Maß an körperlicher Aktivität unterstellt wird (vgl. Szenario „Sportlehrer“ in Tabelle 51).

2. Aufenthaltsdauer: Da die Aktivitätsprofile zwischen den Altersgruppen kaum differieren, kommt der Aufenthaltsdauer in einem Innenraum entscheidende Bedeutung zu. Dies wird beim Vergleich der Szenarien „Wohnraum“ und „Kindertagesstätte“ für die 4-6 Jährigen besonders deutlich: entspricht die Exposition „Wohnraum“ einer Atemaktivität von etwa 0,5 $m^3/kg \cdot d$ (Aufenthaltsdauer 21 h/d), so liegt sie in der Kindertagesstätte bei ca. 0,2 $m^3/kg \cdot d$ (Aufenthalts-

dauer 7 h/d). Selbst wenn für letztere Kinder angenommen wird, dass sie die vollen 7 Stunden mit mäßiger Aktivität verbringen (statt angenommener 0,5 h/d im Innenraum), erreicht diese Gruppe mit rechnerisch 0,4 $m^3/kg \cdot d$ nicht die Expositionshöhe des Wohnraums.

Hieraus ergibt sich unter weitgehender Vereinfachung und Rundung das in Tabelle 52 dargestellte Bild.

Tabelle 52: Vereinfachte und gerundete szenariospezifische Exposition in Abhängigkeit vom Alter

Alter (Jahre)	**Szenariospezifische Exposition: AR_{KGA} ($m^3/kg \cdot d$)**	
	Wohn [1]	**bis 7 h [2]**
<1 - 14	0,43-0,60	0,13-0,22
15-75	0,27-0,31	0,07-0,19

[1] Wohnraum und wohnraumähnliche Szenarien (beispielsweise Internate). Hier wurde die Aufenthaltsdauer im Innenraum gemäß den Angaben in AGLMB (BAGS, 1995) angenommen.

[2] Halb- und Ganztagsszenarien kombiniert (KiTa, Schulen, Büros) mit einer Exposition über bis zu 7 Stunden.

In einem zweiten Schritt werden nun die höchsten Expositionen pro Szenario als abzuleitende Exposition festgelegt, d.h. die Differenzen zwischen den Altersgruppen aufgehoben. Zusätzlich wird in der folgenden Tabelle 53 festgelegt, auf welche Gebäude die Szenarien jeweils anzuwenden sind.

Tabelle 53: Abgeleitete Expositionen

Szenariospezifische Exposition: AR_{KGA} ($m^3/kg \cdot d$)			
0,6		**0,2**	
Wohn		**bis 7 h**	
beinhaltet	Privatwohnung Internat Hausmeisterwohnung	beinhaltet	alle Schulen und Kindergärten alle öffentlichen Gebäude mit typischer Büronutzung alle weiteren Gebäude mit mäßiger körperlicher Belastung

Die als Ergebnis erhaltenen Expositionen sowie die abgeleiteten Expositionen sind in Abbildung 4 zusammenfassend dargestellt.

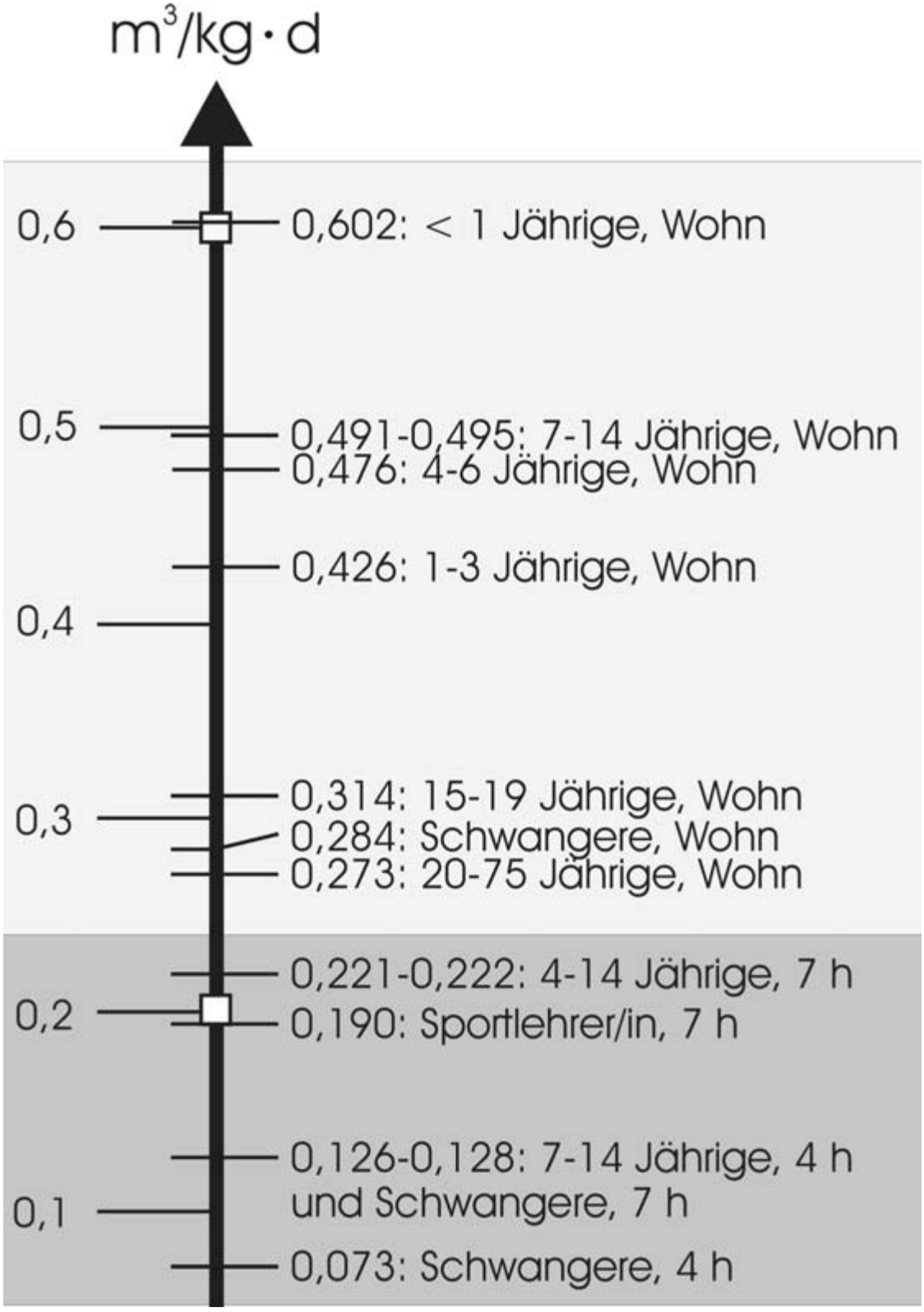


Abbildung 4: Szenariodifferenzierte Expositionen (in $m^3/kg \cdot d$) für verschiedene Altersgruppen sowie abgeleitete Expositionen (Quadrate)

Eine **Überschätzung** der Exposition kann bei obigen Vorschlägen daraus resultieren, dass:

- eine Expositionsunterbrechung an Wochenenden und Ferientagen in den Szenarien Kindertagesstätte und Schule nicht berücksichtigt wurde;
- aus den berechneten Werten die oberen Grenzen der sich ergebenden Spannen zur Ableitung herangezogen wurden.

Eine **Unterschätzung** der Exposition kann bei obigen Vorschlägen daraus resultieren, dass:

- bei den Expositionsparametern i.d.R. Mediane verwendet wurden und eine höhere Belastung eines kleineren Bevölkerungsteils (beispielsweise repräsentiert durch 90- oder 95-Perzentile) unberücksichtigt bleibt (allerdings bleibt auch eine niedrigere Belastung der Bevölkerungsteile unterhalb des Medians unberücksichtigt). Zwar weisen AGLMB (BAG, 1995) und Wichmann et al. (1993) obere Perzentile aus, jedoch können diese aufgrund der vielfachen multiplikativen Verknüpfungen nicht unmittelbar miteinander kombiniert werden (eine bestimmte Person dürfte nicht zu den jeweiligen 95-Perzentil-Gruppen für das Atemvolumen, das Körpergewicht und die Aktivitätsprofile gehören). Hier wären probabilistische Methoden für die Expositions-abschätzung nötig, die im Rahmen des vorliegenden Gutachtens nicht angewendet werden konnten.
- möglicherweise die Aktivitätsmuster für bestimmte Personengruppen von den allgemeinen Daten abweichen. Dies wurde zwar in einigen Szenarien berücksichtigt (beispielsweise Szenario „Sportlehrer/in“ in Anhang B2), könnte jedoch auch auf andere Gruppen zutreffen. Aufgrund der Zunahme der körpergewichtsbezogenen Atemrate von einer Aktivitätsstufe (z.B. leicht) zur nächsten (z.B. mäßig) um den Faktor 2 könnten sich hier Erhöhungen der gesamten AR_{KGA} ergeben.

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass für die beiden hier betrachteten Expo-sitionsszenarien die Differenz zwischen dem Szenario „Wohnen“ mit praktisch

kontinuierlicher Exposition und dem Szenario „7 h“ mit bis zu 7-stündiger Exposition im Innenraum etwa einen Faktor von 3 (0,6 vs. 0,2 $m^3/kg \cdot d$) ausmacht. Diese Differenz spiegelt Unterschiede in der Expositionsdauer sowie in den verschiedenen alterspezifischen körpergewichtsbezogenen Atemraten wieder. Der Faktor 3 zwischen diesen beiden Szenarien ist unabhängig von der toxikologischen Basis und kann somit sowohl auf abgeleitete Körperdosen (beispielsweise in $mg/kg \cdot d$) als auch auf abgeleitete Referenzkonzentrationen (beispielsweise in mg/m^3) angewendet werden.

Der Wert von 0,6 m^3/kg und Tag liegt um den Faktor ca. 2 höher als der Wert, der üblicherweise bei Ganztagesexposition von Erwachsenen für Innenräume angenommen wird, nämlich 70 kg Körpergewicht und 20 m^3 Atemrate/Tag, entsprechend 20/70 = 0,29 m^3/kg und Tag. Dieser Vorschlag entspricht dem Vorgehen der Innenraumlufthygiene-Kommission, die ebenfalls einen Faktor 2 wegen der höheren körpergewichtsbezogenen Atemrate für Kinder vorsehen (es ist jedoch zu bedenken, dass Kinder in der Regel gleichzeitig eine schnellere Schadstoffumsetzung und -ausscheidung über den Tag haben, so dass Kinder in Hinsicht auf die Toxikokinetik nicht generell als empfindlichere Personengruppe zu gelten haben).

6. Ableitung einer tolerierbaren Luftkonzentration (Innenraum)

6.1 Grundsätzliche Methodik

Es besteht im Grundsatz die Möglichkeit, bei der Ableitung eines Innenraumwertes für PCB

- den Vorgaben der Innenraumlufthygiene - Kommission (IRK) zu folgen;
- die Methodik des Bundesbodenschutzgesetzes sinngemäß auch für die Ableitung des Innenraumwertes zu übernehmen;
- das für PCB vom damaligen Bundesgesundheitsamt gewählte Ableitungsschema für den Innenraumwert heranzuziehen.

Alle drei Ansätze sehen die (mögliche) Berücksichtigung der Hintergrundbelastung vor, wobei bei der IRK keine strikte Quotierung (z.B. 20% der tolerierbaren Gesamtkörperbelastung werden der möglichen Innenraumbelastung bei der Ableitung eines Innenraumrichtwerts zugeordnet) erfolgt.

Tabelle 54: Methodische Ansätze für die Ableitung von Innenraumkonzentrationen

	Innenraumlufthygiene-Kommission (RW I/RW II)	**Bodenschutzgesetz (analog)**	**ehem. BGA (Roßkamp und Rotard)**
Wert auf Vorsorgeniveau	RW I Human-LOAEL (empfindl.) /10	„Besorgniswert“ TRD, abgeleitet aus dem NOAEL	TDI, abgeleitet aus dem NOAEL
Wert auf Gefahrenniveau	RW II LOAEL	„Prüfwert“ TRD x Geom. Mittelwert der Sicherheitsfaktoren	TDI ohne Abzug
Hintergrundbelastung	berücksichtigen, Maß nicht definiert	Abzug von 80% der TRD als Quote für Hintergrund	nur bei Vorsorgeebene, als 10% des TDI für Innenraumkonzentration
Weitere Expositionspfade	möglich, z.B. dermale und orale Staubaufnahme (bisher nicht umgesetzt)	möglich, z.B. dermale und orale Staubaufnahme (bei Bodenwerten analog gehandhabt)	
Exposition, Berücksichtigung von Kindern	nicht definiert, Kinder: erhöhte Atemrate =0,6 m^3/kg und Tag (2 x 0,285 m^3/kg und Tag)	nicht definiert, Aufnahmeberechnung nach 70 kg/20 m^3xd =0,28 m^3/kg und Tag	10m^3/35kg (Annahme)= 0,28 m^3/kg und Tag

6.2 Reale Hintergrundbelastung bei PCB

Aus den Ausführungen zur Hintergrundbelastung (siehe Kapitel 4) wird für den Ist-Zustand eine Dosis von 50 ng Gesamt-PCB /kg und Tag im folgenden angenommen. Es kann jedoch möglicherweise eine noch etwas niedrigere Hintergrundbelastung zugrunde gelegt werden, wenn die neuesten Daten einbezogen werden (Lackmann et al., 2001). Dennoch dürfte die Hintergrundbelastung noch immer die tolerierbare Körperdosis (TRD-Wert) deutlich überschreiten.

Deshalb kann eine Quotierung und formale Ableitung nach den oben genannten Schemata nur auf dem Gefahrenniveau („Interventionswert“ (RW II) nach IRK, „Prüfwert“ bei einem Vorgehen analog Bundesbodenschutzgesetz, nicht jedoch auf dem Vorsorgeniveau („Sanierungszielwert“ (RW I) nach IRK, „Besorgniswert“ in Anlehnung an Bodenschutzgesetz) erfolgen (vgl. Tabelle 55).

6.3 Zielprojektion (Reduzierung der Hintergrundbelastung)

Als umweltpolitisches Ziel kann die Reduzierung der Hintergrundbelastung, z.B. auf ≤ 80% des TRD-Werts (12 ng Gesamt-PCB/kg und Tag) angestrebt werden. Dieser Wert wurde ohne Ausschluss von anderen Projektionen so gewählt, dass er gerade 80% des vorgeschlagenen TRD-Werts (vgl. Methodik nach Bundesbodenschutzgesetz) entspricht.

Erst wenn dieses Ziel erreicht wäre, könnte zusätzlich ein Wert auf Vorsorgeniveau (RW I bzw. ein dem „Besorgniswert“ analoger Wert) ausgewiesen werden. Bei diesen reduzierten Hintergrundbelastungen ergäben sich auch auf Gefahrenniveau (RW II, „Prüfwert“) veränderte Innenraumwerte.

6.4 Berechnung alternativer Innenraumwerte für die PCB-Raumluftkonzentration

Die folgende Tabelle 55 stellt die jeweils resultierenden Innenraumwerte gegenüber, wobei auch die Differenzierung nach Wohnraumnutzung bzw. Nutzung mit bis zu 7 Stunden (siehe Kapitel 4 zu Expositionsszenarien) über einen Faktor 3 ausgewiesen wird. Wie in Kapitel 3.3.3 gezeigt, nehmen wir an, dass der Basiswert für einen RW II nach der Methodik der IRK bei 55 ng/kg und Tag liegen würde, wenn die gleiche tierexperimentelle Datenbasis (5 µg/kg und Tag als LOAEL) zum Ausgangspunkt gewählt würde.

Tabelle 55: Kalkulation diverser potenzieller Innenraumwerte

	Expositionsszenario (Innenraumwerte in ng/m³)	
	z. B. Wohnraum (Nutzung >7h/d)	**z.B. Kindergarten (Nutzung ≤7h/d)**
a1) Vorgehen nach IRK, Gefahrenniveau (RW II)		
Basis: Humanäquivalenter LOAEL, ohne Berücksichtigung des Hintergrunds	92	275
Basis: Humanäquivalenter LOAEL, mit Berücksichtigung des jetzigen Hintergrunds (50 ng/kg · d)	8	25
Basis: Humanäquivalenter LOAEL, mit Berücksichtigung des erwarteten Hintergrunds (12 ng/kg · d)	72	215
a2) Vorgehen nach IRK, Vorsorgeniveau (RW I)		
Basis: Humanäquivalenter LOAEL/10, ohne Berücksichtigung des Hintergrunds	9	27
Basis: Humanäquivalenter LOAEL/10, mit Berücksichtigung des jetzigen Hintergrunds (50 ng/kg · d)	nicht möglich	3
Basis: Humanäquivalenter LOAEL/10, mit Berücksichtigung des erwarteten Hintergrunds (12 ng/kg · d)	7	21
b1) Vorgehen analog BodSchG, Gefahrenniveau (Prüfwerte)		
Basis: Humanäquivalenter NOAEL x 5,47, ohne Berücksichtigung des Hintergrunds	137	411
Basis: Humanäquivalenter NOAEL x 5,47, mit Berücksichtigung des jetzigen Hintergrunds (50 ng/kg · d)	53	160
Basis: Humanäquivalenter NOAEL x 5,47, mit Berücksichtigung des erwarteten Hintergrunds (12 ng/kg · d)	117	351
b2) Vorgehen analog BodSchG, Vorsorgeniveau (analog Besorgwerte)		
Basis: Humanäquivalenter NOAEL (TRD), ohne Berücksichtigung des Hintergrunds	25	75
Basis: Humanäquivalenter NOAEL (TRD), mit Berücksichtigung des jetzigen Hintergrunds (50 ng/kg · d)	nicht möglich	nicht möglich
Basis: Humanäquivalenter NOAEL (TRD), mit Berücksichtigung des erwarteten Hintergrunds (12 ng/kg · d)	5	15

Der methodische Ansatz, wie er bei der Ableitung der derzeit gültigen Innenraumkonzentration (3000 bzw. 300 ng/m³) von PCB verfolgt wurde (vgl. PCB-Richtlinie des Landes Nordrhein-Westfalen), würde bei Aktualisierung der toxikologischen Basis mit der hier genannten Effektdosis bzw. dem abgeschätzten

Schwellenwert zu vergleichbaren Werten wie in Tabelle 55 führen und wird im folgenden nicht weiter diskutiert.

6.5 Vorschlag für Innenraumwerte

Da für die Gegenwart demnach kein realistischer toxikologisch gegründeter Innenraumwert auf Vorsorgeniveau ableitbar wäre, könnte hier der „Status quo“ als 95-Perzentil der Hintergrundbelastung in Innenräumen mit 100 ng/m^3 als Wert herangezogen werden, unterhalb dessen derzeit keine Maßnahmen vorgenommen werden müssen. Für diesem Fall wäre keine Differenzierung nach Wohnraum und Räumen mit geringerer Nutzung vorzunehmen. Angesichts der Notwendigkeit, Sanierungsmaßnahmen nicht bei niedrigeren Konzentrationen zu fordern, als dies durch den Hintergrund vorgegeben ist, erscheint dieser Vorschlag realistisch. Erfahrungen aus Sanierungsfällen zeigen, dass es sehr schwer sein dürfte, auf PCB-Konzentrationen unterhalb von 100 ng/m^3 zu sanieren.

Ein zur Zeit anwendbarer Interventionswert („sofortige Sanierungsmaßnahmen“) würde im zu erwartenden Bereich toxikologischer Effekte bei empfindlichen Personengruppen liegen und könnte in einer Abwägung zwischen ökonomischen Kriterien/gesellschaftlichen Prioritäten und Effektschwere aufgestellt werden. Die Ausweisung dieses Wertes ist nicht Gegenstand dieses Gutachtens.

Gleichzeitig könnten toxikologisch gestützte Zielwerte für die Zukunft ausgewiesen werden, die zugleich als Maßstab für umweltpolitisches Handeln herangezogen werden könnten. Es wird hierbei die Methodik der Innenraumlufthygiene-Kommission mit Einschluss einer Hintergrundbelastung von 12 ng/kg und Tag herangezogen (vgl. Tabelle 55). Die weitergehende Harmonisierung der methodischen Vorgehensweise im Vergleich zum Bundesbodenschutzgesetz ist nicht Aufgabe dieser Bewertung - ein Procedere analog Bundesbodenschutzgesetz würde zu nicht wesentlich anderen Werten führen.

Tabelle 56: Vorschläge für Innenraumwerte (jeweils gerundet)

Keine regulatorischen Maßnahmen (nicht toxikologisch begründet; Istzustand) bei Wohnräumen mit einer Nutzung von > 7 Stunden/Tag	100 ng/m^3
Keine regulatorischen Maßnahmen (nicht toxikologisch begründet; Istzustand) bei Räumen mit einer Nutzung von ≤ 7 Stunden/Tag	100 ng/m^3
Interventionswert (nicht toxikologisch begründet; Istzustand) bei Räumen mit einer Nutzung von > 7 Stunden/Tag	behördlich festzulegen
Interventionswert (nicht toxikologisch begründet; Istzustand) bei Räumen mit einer Nutzung von ≤ 7 Stunden/Tag	behördlich festzulegen
RW II-Wert (toxikologisch begründet; Zielwert) bei Räumen mit einer Nutzung von > 7 Stunden/Tag	70 ng/m^3
RW II-Wert (toxikologisch begründet; Zielwert) bei Räumen mit einer Nutzung von ≤ 7 Stunden/Tag	200 ng/m^3
RW I-Wert (toxikologisch begründet; Zielwert) bei Räumen mit einer Nutzung von > 7 Stunden/Tag	10 ng/m^3
RW I-Wert (toxikologisch begründet; Zielwert) bei Räumen mit einer Nutzung von ≤ 7 Stunden/Tag	20 ng/m^3

Innenraumwerte für Dioxine und dioxinartige PCB als TEQ werden im vorliegenden Dokument nicht abgeleitet.

Wie oben ausgeführt (vgl. Exposition), ist der möglichen oralen Staubaufnahme Rechnung zu tragen. Bei PCB wird angesichts der hohen Auslastung des TRD-Werts durch den (von der konkreten Belastungsquelle unabhängigen) Hintergrund vorgeschlagen, dies durch Zusatzauflagen zu erreichen. Z.B. könnte bei Innenraumstaubbelastungen über 3 mg PCB /kg Staub (angelehnt am 95-Perzentil der Hintergrundwerte) grundsätzlich eine regelmäßige gründliche Reinigung von öffentlichen Gebäuden, in denen sich Kinder aufhalten können, angeordnet werden.

Der möglichen zusätzlichen dermalen PCB-Aufnahme wird im oben vorgestellten Vorschlag im Rahmen der inhärenten konservativen Annahmen Rechnung getragen. Insbesondere stellt die Unterstellung einer 100%igen Resorption bei Inhalation einen vorsichtigen Ansatz dar, der die mögliche zusätzliche dermale PCB-Aufnahme abdecken dürfte.

Kritische Zielgruppe bei den abgeleiteten Innenraumwerten sind Frauen (mit der Möglichkeit der Schwangerschaft) und Kleinkinder.

6.6 Diskussion

Die vorgeschlagenen Werte liegen auf der vorsichtigen Seite insofern als:

- hohe körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemraten von Kleinkindern ohne Saldierung mit einer eventuell erhöhten Clearance bei dieser Bevölkerungsgruppe in die Rechnung eingingen;
- verbleibende Unsicherheiten bei den epidemiologischen Befunden und bei den tierexperimentellen Ergebnissen im Sinne einer hier unterstellten Adversität und Kausalität mit der PCB-Belastung interpretiert wurden;
- bei der TRD-Berechnung eine multiplikative Verknüpfung der Extrapolationsfaktoren (teilweise nicht reduzierte Defaultwerte) ohne Bewertung mit einer probabilistischen Extrapolationsmethode erfolgte.

Andererseits ist keine sehr konservative Herangehensweise gewählt worden, da

- bei der Bewertung des Hintergrunds Mittelwerte und relativ niedrige Hochrechnungen von Leitkongeneren auf Gesamt-PCB erfolgten;
- keine Extremaktivitäten in den Expositionsszenarien einbezogen wurden;
- weniger abgesicherte Verdachtsmomente aus der Epidemiologie und schlecht nachvollziehbare niedrige Effektkonzentrationen aus dem Tierexperiment unbeachtet blieben;
- die grundsätzliche Annahme eines fehlenden Schwellenwerts und das Minimierungsprinzip bei krebserzeugender Wirkung im Falle dieser PCB-Bewertung nicht umgesetzt wurde;
- keine pauschalen Modifikationsfaktoren für die unsichere Datenlage und eventuelle Kombinationseffekte in die Ableitungen eingingen.

Die Ergebnisse müssen als weitgehende Einbeziehung von toxikologischen Erkenntnissen und realistischen Daten zur Exposition eingeordnet werden, ohne dass

die immer noch relevanten Restunsicherheiten behoben werden können, die insbesondere liegen

- in der Gültigkeit der toxikologischen Ableitungen für das im konkreten Falle relevante PCB - Kongenerengemisch;
- in der vorzunehmenden Pfad-zu-Pfad-Extrapolation von oraler auf inhalative Belastung.

Angesichts der vorgestellten hohen Hintergrundbelastung und der Belastung der Muttermilch ist hinsichtlich des Stillens klarzustellen: Die vielen nachweisbaren Vorteile des Stillens für das Kind, nicht zuletzt der hierbei erhaltene relative Infektionsschutz durch mütterliche Antikörper, die für die Entwicklung notwendige Zuwendung der Mutter und die optimale Ernährung des Kindes lassen trotz der nachweisbaren Entwicklungsverzögerungen bei höheren PCB-Gehalten die Empfehlung für das Stillen derzeit unangetastet.

Dieses wird auch von den Autoren der im Toxikologie-Teil dieses Berichts zitierten Studien deutlich hervorgehoben („...breast feeding should not be discouraged“; Patandin et al., 1999a,b).

7. Aspekte der toxikologischen Bewertung von PCB am Arbeitsplatz

Der Arbeitsschutz für schwangere Lehrerinnen und für Lehrer/Hausmeister sowie sonstiger beruflich in öffentlichen Gebäuden tätigen Personen ist in den oben ausgewiesenen Innenraumgrenzwerten einbezogen.

Für Sanierungsarbeiten sind die gültigen Regeln zu beachten, die in der PCB-Richtlinie des Landes bereits ausgeführt sind. Ferner gelten die folgenden Überlegungen:

Die Datenlage zur Toxizität von PCB bei beruflicher Belastung ist äußerst begrenzt und die Ableitung eines nur für Erwachsene gültigen Arbeitsplatzgrenzwerts stößt auf erhebliche Schwierigkeiten. Grundsätzlich kann eine geringere Toxizität für den

erwachsenen Menschen als für den sich entwickelnden Menschen angenommen werden. Die Quantifizierung des Unterschieds zum Kind bzw. zum Kind im Mutterleib in der Empfindlichkeit erfordert eine umfangreiche Prüfung der Daten, die an dieser Stelle nicht erfolgen kann.

- Es ist zu bedenken, dass teilweise bei beruflicher Exposition Erwachsener noch Effekte berichtet werden, auch wenn die vorläufigen Referenzwerte der Human-Biomonitoring-Kommission eingehalten sind (vgl. z.B. Morfeld et al., 2000).
- Grundsätzlich ist der relevante Einfluss der perkutanen Aufnahme am Arbeitsplatz zu erfassen. Auch bei Ausweisung einer „Skin"- Notierung (Kennzeichnung mit dem Buchstaben H in den Listen mit Arbeitsplatzgrenzwerten) wird möglicherweise nicht deutlich, welche Bedeutung der dermale Pfad für die Gesamtaufnahme haben kann.
- Es ist die Reproduktionstoxizität zu bedenken, die sich in der Kategorie 2 der Europäischen Union (Repr. Kat. 2) niederschlägt bzw. in Schwangerschaftsgruppe B der Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Arbeitsstoffen. Auch ist in diesem Zusammenhang das Akkumulationsverhalten von PCB zu beachten (höhere innere Belastung mit steigendem Alter). Inwieweit eine nur geschlechtsspezifische Exposition zugelassen werden oder der Endpunkt der Reproduktionstoxizität am Arbeitsplatz ausgeklammert werden soll, übersteigt den Rahmen dieser gutachterlichen Stellungnahme. Die Eingrenzung des Expositionsverbots auf werdende und stillende Mütter nach den Arbeitsschutzvorschriften (vgl. auch PCB-Richtlinie NRW) scheint angesichts des Akkumulationsverhaltens von PCB problematisch.
- Die kanzerogene Potenz von PCB-Gemischen ist nur sehr schwer abzuschätzen. Auch wenn bei PCB allem Anschein nach ein nicht gentoxischer Mechanismus überwiegt, ist die Höhe eines möglichen Schwellenwerts wegen des nicht vollständig verstandenen Mechanismus mit Unsicherheiten verbunden. Demnach sollten wesentlich höhere Belastungen als im Umweltbereich auch am Arbeitsplatz weitgehend vermieden werden.

Die zuständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe strebt derzeit eine Überprüfung des Grenzwerts für Chlorierte Biphenyle an (DFG, 2001).

Es wird vorgeschlagen, beim Umgang mit PCB bei Sanierungen

- umfangreiche technische, organisatorische und persönliche Schutzmaßnahmen regelmäßig vorzusehen (hier nicht näher spezifiziert; vgl. PCB-Richtlinie NRW);
- Arbeitsplatzmessungen und Vorsorgeuntersuchungen vorzunehmen (auch wenn letztere derzeit nicht vorgeschrieben sind); und
- beobachtete Effekte im Sinne epidemiologischer Untersuchungen auszuwerten, um bessere Humanaussagen an beruflichen Kollektiven zu gewinnen.

8. Aspekte der toxikologischen Bewertung von PCB in der Außenluft

Bei Exposition gegenüber Luftschadstoffen der Außenluft sollte eine 24-Stunden-Exposition mit unterschiedlichem Aktivitätsniveau zugrunde gelegt werden. Es kann das Standardszenario mit einem Atemvolumen von 20 m^3 bei einem Körpergewicht von 70 kg herangezogen werden. Der dauerhafte Aufenthalt eines Kleinkinds mit erhöhter Atemrate im Außenbereich ist nicht zu unterstellen.

Die formale Ableitung eines Außenluftwerts, bei dem mit hinreichender Gefährdung keine gesundheitlichen Bedenken angenommen werden muss, stößt wegen der hohen oralen Grundbelastung derzeit auf prinzipielle Schwierigkeiten. Wie in Kapitel 4 gezeigt, trägt die gegenwärtige Außenluftbelastung im allgemeinen jedoch nicht relevant zur Gesamtbelastung bei. Der entsprechende Beitrag „geht im Grundrauschen unter“, wenn die zur Zeit beobachteten Jahresmittelwerte von ca. 1,5 ng/m^3 eingehalten oder unterschritten werden.

Aufgrund der derzeitigen hohen Hintergrundbelastung über die orale Aufnahme von PCB sollte demnach die ubiquitär zulässige inhalative PCB-Belastung so niedrig wie möglich sein. Es wird vorgeschlagen, eine Einhaltung bzw. Unterschreitung dieses genannten statistischen Wertes von

1,5 ng/m^3 als realistischen Zielwert

für langfristige Exposition (Außenluft) heranzuziehen.

Andererseits gibt es lokale Situationen, wo dieser Wert auch langfristig überschritten wird. Hier kann pragmatisch eine Quote von 10% des TRD-Werts für die Außenluft vorgeschlagen werden, die nicht überschritten werden sollte (Interventionswert). Dieser Wert ist nicht wissenschaftlich begründbar, könnte sich aber daran orientieren, wann einem einzelnen Expositionspfad eine Relevanz zugeordnet wird: Mit einem Beitrag von 10% des TRD-Werts wird das „Grundrauschen“ bereits verlassen (0,1 x 15 ng/kg · d = 1,5 ng/kg · d; 1,5 ng/kg · d x 70 kg /20 m^3= 5,25 ng/m^3) : der resultierende Expositionspfad stellt somit einen „relevanten Einzelbeitrag“ dar und der statistische Jahresmittelwert um ca. den Faktor 3 (300%) überschritten. Die Festsetzung einer niedrigeren Quote (z.B. 1% des TRD-Werts) als Interventionswert enthielte eine gewisse Willkürlichkeit und wäre in der politischen Prioritätssetzung im Vergleich zu Maßnahmen, die zur Reduktion des oralen Hintergrunds führen, schwer begründbar. Aus diesen Überlegungen könnten (nach Rundung)

5 ng/m^3 als Interventionswert

für langfristige Exposition (Außenluft) begründet werden.

Allerdings ist zusätzlich zu prüfen, ob bei den vorliegenden ubiquitären PCB Konzentrationen in der Umgebungsluft über diesen Pfad eine relevante Anreicherung in Produkten der Nahrungskette erfolgen kann (im Rahmen dieses Gutachtens ausgeklammert). Sollte dies der Fall sein, so könnte dies Anlass für weitergehende Reduktions-

maßnahmen und eine Konkretisierung des Zielwertes oder des Interventionswertes sein.

Für kurzfristige Expositionsszenarien (z.B. Stunden- oder Tagesmittelwerte) wurden im vorliegenden Rahmen keine Bewertungen der Außenluftkonzentration vorgenommen.

9. Literatur

Abraham, K. (Universitätsklinikum Charité, Berlin), 2001
Vortrag, Sitzung der "Unterarbeitsgruppe PCB" am 24.10. 2001, unveröffentlicht

Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Innenraumlufthygiene-Kommission (IRK) des Umweltbundesamtes und des Ausschusses für Umwelthygiene des AGLMB, 1996
Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema
Bundesgesundheitsblatt, Vol. **39**, 1996, S. 422-426

Adolf, T., Schneider, R., Eberhardt, W., Hartmann, S., Herwig, A., Heseker, H., Hünchen, K., Kübler, W., Matiaske, B., Moch, K. J., Rosenbauer, J., 1995
Ergebnisse der Nationalen Verzehrstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland
VERA-Schriftenreihe, Band XI, 1995

Ahlborg, U. G., 1992
PCDDs, PCDFs and PCBs, can the combined toxicity be assessed?
in: FIOH, 1992, S. 1-2

Ahlborg, U. G., Hanberg, A., 1994
Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs
Environmental Science and Pollution Research, Vol. **1**, 1994, S. 67-68

Allen, J. R., Barsotti, D. A., 1976
The effects of transplacental and mammary movement of PCBs on infant Rhesus monkey
Toxicology, Vol. **6**, 1976, S. 331-340, zitiert nach ATSDR, 2000

Allen, J. R., Norback, D. H., 1976
Pathobiological responses of primates to polychlorinated biphenyl exposure
in: Proceedings of the National Conference on Polychlronated Biphenyls, EPA 560/6-75-004, 1976, S. 43-49, zitiert nach ATSDR, 2000

Altmann, L., Mundy, W. R., Ward, T. R., Fastabend, A., Lilienthal, H., 2001
Developmental exposure of rats to a reconstituted PCB Mixture or aroclor 1254: effects on long-term potentiation and [3H]MK-801 binding in occipital cortex and hippocampus
Toxicological Sciences, Vol. **61**, 2001, S. 321-330

AnBUS, Analyse und Bewertung von Umweltschadstoffen e.V., 1997
Hintergrundbelastung des Hausstaubes von Privathaushalten mit mittel- und schwerflüchtigen organischen Schadstoffen
Fürth, 1997

Angerer, J., Göen, T., Schaller, K.-H., Lackmann, G. M., Töllner, U., 1996
Pränatale Belastung mit Polychlorierten Biphenylen und Hexachlorbenzol
Umweltmedizin in Forschung und Praxis, Vol. **1**, 1996, S. 78-82

Aoki, Y., 2001
Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disrupters - what we have learned from Yusho disease
Environmental Research, Vol. **86**, 2001, S. 2-11

Apfelbach, R., Engelhart, A., Behnisch, P., Hagenmaier, H., 1998
The olfactory system as a portal of entry for airborne polychlorinated biphenyls (PCBs) to the brain?
Archives of Toxicology, Vol. **72**, 1998, S. 314-317

ARGUK, 1998
PCB im Innenraum
Info_Reihe: Schadstoffe im Innenraum, 1/98, ARGUK-Umweltlabor GmbH, Oberursel, 1998
online: http://www.arguk.de, sowie persönliche Mitteilung Herr Obenland, ARGUK GmbH, Juni 2001

Arnold, D. L., Bryce, F., Stapley, R., McGuire, P. F., Burns, D., Tanner, J. R., Karpinski, K., 1993a
Toxicological consequences of aroclor 1254 ingestion by female rhesus (Macaca mulatta) monkeys. Part 1A. Prebreeding phase: Clinical health findings
Food and ChemicalToxicology, Vol. **31**, 1993, S. 799-810

Arnold, D. L., Bryce, F., Karpinski, K., Mes, J., Fernie, S., Tryphonas, H., Truelove, J., McGuiret, P. F., Burns, D., Tanner, J. R., Stapley, R., Zawidzka, Z. Z., Basford, D., 1993b
Toxicological consequences of aroclor 1254 ingestion by female rhesus (Macaca mulatta) monkeys. Part 1B. Prebreeding phase: Clinical and analytical laboratory findings
Food and Chemical Toxicology, Vol. **31**, 1993, S. 811-824

Arnold, D. L., Bryce, F., McGuire, P. F., Stapley, R., Tanner, J. R., Wrenshall, E., 1995
Toxicological consequences of aroclor 1254 ingestion by female rhesus (Macaca mulatta) monkeys. Part 2. Reproduction and infant findings
Food and Chemical Toxicology, Vol. **33**, 1995, S. 457-474

Arnold, D. L., Nera, E. A., Stapley, R., Bryce, F., Fernie, S., Tolnai, G., Miller, D., Hayward, S., Campbell, J. S., Greer, I., 1997
Toxicological consequences of Aroclor 1254 ingestion by female rhesus (macaca mulatta) monkeys and their nursing infants. Part 3: Post-reproduction and pathological findings
Food and Chemical Toxicology, Vol. **35**, 1997, S. 1191-1207

Arnold, R., Kibler, R., Brunner, B., 1998
Die alimentäre Aufnahme von ausgewählten Schadstoffen und Nitrat - Ergebnisse einer Duplikatstudie in bayerischen Jugend- und Seniorenheimen
Zeitschrift für Ernährungswissenschaft, Vol. **37**, 1998, S. 328-335

Arnold, D. L., Bryce, F., Mes, J., Tryphonas, H., Hayward, S., Malcolm, S., 1999
Toxicological consequences of feeding PCB congeners to infant rhesus (Macaca mulatta) and cynomolgus (Macaca fascicularis) monkeys
Food and ChemicalToxicology, Vol. **37**, 1999, S. 153-167

Aronson, K. J., Miller, A. B., Woolcott, C. G., et al., 2000
Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk
Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, Vol. **9**, 2000, S. 55-63, zitiert nach ATSDR, 2000

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1998
Toxicological Profile for Chlorinated Dibenzo-p-Dioxins. Update
U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service, 1998

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2000
Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls. Update
U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service, 2000

Bachmann, G., Oltmanns, J., Konietzka, R., Schneider, K., 1999
Berechnung von Prüfwerten zur Bewertung von Altlastenergänzbares Handbuch
hrsg. vom Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin, 1999

BAGS, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Hamburg, 1995
Standards zur Expositionsabschätzung
Bericht des Ausschusses für UmwelthygieneArbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamtinnen und -beamten der Länder, 1995

Balfanz, E., Fuchs, J., Kieper, H., 1992
Innenraumluftuntersuchungen auf polychlorierte Biphenyle (PCB) im Zusammenhang mit dauerelastischen Dichtungsmassen
in: Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN (Hg.): Schadstoffbelastung in Innenräumen, Tagung 1992 der Stadt Düsseldorf, GdCh, Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN, Band 19. Schriftenreihe Band 19, Düsseldorf, 1992, S. 205-212

Ballschmiter, K., Zell, M., 1980
Analysis of polychlorinated biphenyls (PCB) by glass capillary gas chromatography
Fresenius. Zeitschrift für analytische Chemie, Vol. **302**, 1980, S. 20-31

Barsotti, D. A., van Miller, J. P., 1984
Accumulation of a commercial polychlorinated biphenyl mixture (Aroclor 1016) in adult rhesus monkeys and their nursing infants
Toxicology, Vol. **30**, 1984, S. 31-44

Barsotti, D. A., Marlar, R. J., Allen, J. R., 1976
Reproductive dysfunction in rhesus monkeys exposed to low levels of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1248)
Food and Cosmetic Toxicology, Vol. **14**, 1976, S. 99-103

Beck, H., Heinrich-Hirsch, B., Koss, G., Neubert, D., Roßkamp, E., Schrenk, D., Schuster, J., Wölfle, D., Wuthe, J., 1996
Anwendbarkeit von 2,3,7,8-TCDD-TEF für PCB für Risikobewertungen
Bundesgesundheitsblatt, Vol. **39**, 1996, S. 141-147

Becker, K., Helm, D., Kaus, S., 2000
GerES III: Reference concentrations of organochlorine compounds in blood10th Annual Conference of ISEA 2000. Abstract 4C-04p, Book of Abstracts. Monterey, CA, USA, October 24-27, 2000

Benthe, H. F., Knop. J., Schmoldt, A., 1972
Absorption and distribution of polychlorinated biphenyls (PCB) after inhalatory application
Archiv für Toxikologie, Vol. **29**, 1972, S. 85-95, zitiert nach ATSDR, 2000

Berger, D. F., Lombardo, J. P., Jeffers, P. M., Hunt, A. E., Bush, B., Casey, A., Quimby, F., 2001
Hyperactivity and impulsiveness in rats fed diets supplemented with either Aroclor 1248 or PCB-contaminated St. Lawrence river fish
Behavioural Brain Research, Vol. **126**, 2001, S. 1-11

Bertazzi, R. A., Riboldi, L., Pesatori, A., Radice, L., Zacchetti, C., 1987
Cancer mortality of capacity manufacturing workers
American Journal of Industrial Medicine, Vol. **11**, 1987, S. 165-176, zitiert nach EPA, 1988; EPA, 2000a und WHO, 1993a

BgVV, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, o.J.
Trends der Rückstandsgehalte in Frauenmilch der Bundesrepublik Deutschland - Aufbau der Frauenmilch- und Dioxin-Humandatenbank am BgVV
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin, o.J.
online: http://ww.bgvv.de

Bleavins, M. R., Breslin, W. J., Aulerich, R. J., et al., 1984
Placental and mammary transfer of a polychlorinated biphenyl mixture (Aroclor 1254) in the European ferret (mustela putorius furo)
Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. **3**, 1984, S. 637-644, zitiert nach ATSDR, 2000

Boersma, E. R., 2001
Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins
APMIS, Vol. **103**, 2001, S. S252-S253

Boersma, E. R., Lanting, C. I., Patandin, S., Weisglas-Kuperus, N., Touwen, B. C., Sauer, P. J., 1999
Effects of perinatal exposure to background levels of PCBs and dioxins on the child's PCB body burden and on neurologic and cognitive development during the first 42 months of life
in: Risk Assessment in the Food Chain of Children. Nestlé Nutrition Workshop Series, Pediatric Programme, Vol. 44, 1999, S. 47-60

Bove, F. J., Slade, B. A., Canady, R. A., 1999
Evidence of excess canbcer mortality in a cohort of workers exposed to polychlorinated biphenyls
Journal of Occupational and Environmental Medicine, Vol. **41**, 1999, S. 739-741

Bowman, R. E., Heironimus, M. P., Allen, J. R., 1978
Correlation of PCB body burden with behavioral toxicology in monkeys
Pharmacology, Biochemistry and Behavior, Vol. **9**, 1978, S. 49 - 56

Bowman, R. E., Heironimus, M. P., Barsotti, D. A., 1981
Locomotor hyperactivity in PCB-exposed rhesus monkeys
Neurotoxicology, Vol. **2**, 1981, S. 251-268

Brunner, M. J., Sullivan, T. M., Singer, A. W. et. al., 1996
An assessment of the chronic toxicity and oncogenicity of Aroclor-1016, Aroclor-1242, Aroclor-1254, and Aroclor-1260 administered in diet to rats
Study No. SC920192. Chronic toxicity and oncogenicity report. Battelle, Columbus OH, zitiert nach EPA, 2000a

Buck, G. M.; Vena, J. E.; Schisterman, E. F.; et al., 2000
Parental consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and predicted fecundability
Epidemiology, Vol. **11**, 2000, S. 388-393, zitiert nach ATSDR, 2000

Byrne, J. J., Carbone, J. P., Hanson, E. A., 1987
Hypothyroidism and abnormalities in the kinetics of thyroid hormone metabolism in rats treated chronically with polychlorinated biphenyl and polybrominated biphenyl
Endocrinology, Vol. **121**, 1987, S. 520-527

Casey, A. C., Berger, D. F., Lombardo, J. P., Hunt, A., Quimby, F., 1999
Aroclor 1242 inhalation and ingestion by Sprague-Dawley rats
Journal of Toxicology and Environmental Health, Vol. **56**, 1999, S. 311-342

Chen, T., Dubois, K., 1973
Studies on the enzyme inducing effect of PCB
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **26**, 1973, S. 504-512

Chen, Y. C. J., Guo, Y.-L., Hsu, C.-C., Rogan, W. J., 1992
Cognitive development of Yu-Chen ("oil disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCBs
Journal of the American Medical Association, Vol. **268**, 1992, S. 3213-3218

Chu, I., Villeneuve, D. C., Yagminas, A., Lacavalier, P., Poon, R., Feeley, M., Kennedy, S. W., Seegal, R. F., Hakansson, H., Ahlborg, U. G., Valli, V. E., Bergman, A., 1996a
Toxicity of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl in rats: effects following 90-day oral exposure
Journal of Applied Toxicology, Vol. **16**, 1996, S. 121-128

Chu, I., Villeneuve, D. C., Yagminas, A., Lacavalier, P., Poon, R., Hakansson, H., Ahlborg, U. G., Valli, V. E., Kennedy, S. W., Bergman, A., Seegal, R. F., Feeley, M., 1996b
Toxicity of 2,4,4'-trichlorobiphenyl in rats following 90-day dietary exposure
Journal of Toxicology and Environmental Health, Vol. **49**, 1996, S. 301-318

Chu, I., Poon, R., Yagminas, A., Lacavalier, P., Hakansson, H., Valli, V. E., Kennedy, S. W., Bergman, A., Seegal, R. F., Feeley, M., 1998
Subchronic toxicity of PCB 105 (2,3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl) in rats
Journal of Applied Toxicology, Vol. **18**, 1998, S. 285-292

Cogliano, V. J., 1998
Assessing the cancer risk from environmenta PCBs
Environmenta Health Perspectives, Vol. **106**, 1998, S. 317-323

Collins, W. T., Capen, C. C., 1980
Ultrastructural and functional alterations of the rat thyroid gland produced by PCBs compared with iodide excess and deficiency, and thyrotropin and tyroxin administration
Virchows Archives B, Vol. **33**, 1980, S. 213-231

Collins, W. T., Capen, C. C., Kasza, L., Carter, C., Dailey, R. E., 1977
Effect of polychlorinated biphenyl (PCB) on the thyroid gland of rats: ultrastructural and biochemical investigations
American Journal of Pathology, Vol. **89**, 1977, S. 119-136

COT, Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, 2000
Statement on the dietary exposure to dioxins and dioxin-like PCBS
Food Standards Agency, 2000
online: http://www.foodstandards.gov.uk/committees/cot/cot_statement_frontpg.htm

Courval, J. M., DeHoog, J. V., Stein, A. D., et al., 1999
Sport caught-fish consumption and conception delay in licensed Michigan anglers
Environmental Research, Vol. **80**, 1999, S. 183-188, zitiert nach ATSDR, 2000

Crofton, K. M., Rice, D. C., 1999
Low-frequency hearing loss following perinatal exposure to 3,3',4,5-pentachlorobiphenyl (PCB 126) in rats
Neurotoxicology and Teratology, Vol. **21**, 1999, S. 299-301

Csanády, G. A., Filser, J. G., 2001
The relevance of physical activity for the kinetics of inhaled gaseous substances
Archives of Toxicology, Vol. **74**, 2001, S. 663-672

Daniel, V., Huber, W., Bauer, K., Suesal, C., Conradt, C., Opetz, G., 2001
Associations of blood levels of PCB, HCHs, and HCB with numbers of lymphocyte subpopulations, in vitro lymphocyte response, plasma cytokine levels, and immunoglobin autoantibodies
Environmental Health Perspectives, Vol. **109**, 2001, S. 173-178

Dar, E., Kanarek, M. S., Anderson, H. A., Sonzogni, W. C., 1992
Fish consumption and reproductive outcomes in Green Bay, Wisconsin
Environmental Research, Vol. **59**, 1992, S. 189-201

Darnerud, P. O., Morse, D., Klasson-Wehler, E. Brouwer, A., 1996
Binding of a 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl (CB 77) metabolite to fetal transthyretin and effects on fetal thyroid hormone levels in mice
Toxicology, **106**, 1996, S. 105 - 114

Davis, D., Safe, S., 1990
Immunosuppressive activities of polychlorinated biphenyls in C57BL/6N mice: Structure activity relationships as Ah receptor agonists and partial antagonists
Toxicology, Vol. **63**, 1990, S. 97-111

De Guise, S., Shaw, S. D., Barclay, J. S., Brock, J., Brouwer, A., Dewailly, E., Fair, P. A., Fournier, M., Grandjean, P., Guillette, L. J., Hahn, M. E., Koopman-Esseboom, C., Letcher, R. J., Matz, A., Norstrom, R. J., Perkins, C. R., Schwacke, L., Skaare, J. U., Sowles, J., St. Aubin, D. J., Stegeman, J., Whaley, J. E., 2001
Concensus statement: atlantic coast contaminants workshop 2000
Environmental Health Perspectives, Vol. **109**, 2001, S. 1301-1302

Dewailly, E., Ayotte, P., Bruneau, S., Laliberté, C., Muir, D. C. G., Norstrom, R. J., 1993
Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in Arctic Québec
Environmental Health Perspectives, Vol. **101**, 1993, S. 618-620

Dewailly, E., Mulvad, G., Pedersen, H. S. et al. 1999
Concentration of organochlorines in human brain, liver, and adipose tissue autopsy samples from Greenland
Environmental Health Perspectives, Vol. **107**, 1999, S. 823-828, zitiert nach ATSDR, 2000

Dewailly, E., Ayotte, P., Bruneau, S., Gingras, S., Belles-Isles, M., Roy, R., 2000
Susceptibility to infections and immune status in inuit infants exposed to organochlorines
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, 2000, S. 205-211

Diliberto, J. J., Jackson, J. A., Birnbaum, L. S., 1996
Comparison of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) disposition following pulmonary, oral, dermal and parenteral exposures to rats
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **138**, 1996, S. 158-168, zitiert nach ATSDR, 1998

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1988
Polychlorierte Biphenyle. Mitteilung XIII der Senatskommission zur Prüfung von Rückständen in Lebensmitteln
VCH Verlag, Weinheim, 1988

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG, 2001
MAK- und BAT-Werte-Liste 2001. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 37
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 2001

Dorgan, J. F.; Brock, J. W.; Rothman, N., et al., 1999
Serum organochloride pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA)
Cancer Causes Control, Vol. **10**, 1999, S. 1-11, zitiert nach ATSDR, 2000

Eikmann, T., Heinrich, U., Heinzow, B., Konietzka, R., 2000
Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbares Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung
Erich Schmidt Verlag, Berlin, 2000

Emmett, E. A., Maroni, M., Schmith, J. M., Levin, B. K., Jefferys, J., 1988a
Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: I. Study design, PCB concentrations, questionnaire, and clinical examination results
American Journal of Industrial Medicine, Vol. **13**, 1988, S. 415-427

Emmett, E. A., Maroni, M., Jefferys, J., Schmith, J., Levin, B. K., Alvares, A., 1988b
Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: II. Results of clinical laboratory investigations
American Journal of Industrial Medicine, Vol. **14**, 1988, S. 47-62

EPA, Environmental Protection Agency, 1985
Air Toxic Problems in the United States, an Analysis of Cancer Risks for Selected Pollutants
U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1985

EPA, Environmental Protection Agency, 1986
Reference Values for Risk Assessment
U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, 1986

EPA, Environmental Protection Agency, 1988
Drinking Water Criteria Document for Polychlorinated Biphenyls (PCBs) (Final), April 1988
U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, 1988

EPA, Environmental Protection Agency, 1991
Workshop report on toxicity equivalency factors for polychlorinated biphenyl congeners
Prepared by the Risk Assessment Forum, Washington, DC, 1991

EPA, Environmental Protection Agency, 1994
Health Assessment Document for 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and Related Compounds. Vol. I-III. External Review Draft
U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1994

EPA, Environmental Protection Agency, 1997
Exposure Factors Handbook
Office of Research and Development, National Canter for Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA, 1997

EPA, Environmental Protection Agency EPA, 2000a
IRIS, Integrated Risk Information System, CD-ROM Datenbank, Silver Platter, USA, 2000

EPA, Environmental Protection Agency, 2000b
Children-specific Exposure Factors Handbook. External Review Draft
Office of Research and Development, National Canter for Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA, 2000

EPA, Environmental Protection Agency, 2001
PCB Species Identification
Online: http://www.epa.gov/toxteam/pcbid/index.html

Erickson, M. D., 1991
PCB toxic equivalent factors: Significance for the utilities
Argonne National Laboratory, Argonne, IL, USA, 1991

EU, Europäische Union, 2001
Strategie der Gemeinschaft für Dioxine, Furane und polychlorierte Biphenyle
Mitteilung der Kommission an den Rat, das Europäische Parlament und den Wirtschafts- dnd Sozialausschuss, Dokument KOM(2001) 593 endgültig, Brüssel, 24.10.2001

Ewers, U., Wittsiepe, J., Barth, G., Bork, M., Kaesler, C., Leidel, J., Strobel, K., 1998
Blutuntersuchungen auf PCB bei Lehrerinnen und Lehrern einer stark PCB-belasteten Schule
Das Gesundheitswesen, Vol. **60**, 1998, S. 357-362

Fein, G. G., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., et al., 1984a
Intrauterine exposure of humans to PCBs: Newborn effects
U.S. Environmental Protection Agency, Duluth, MN, EPA 600/53-84-060, zitiert nach ATSDR, 2000

Fein, G. G., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., et al., 1984b
Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: Effects on birth size and gestational age
Journal of Pediatrics, Vol. **105**, 1984, S. 315-320, zitiert nach ATSDR, 2000

Fiedler, H., Kari, F. G., Hutzinger, O., 1989
Stoffverhalten von PCBs
Lehrstuhl für ökologische Chemie und Geochemie, Universität Bayreuth, Februar 1989

FIOH, Finnish Institute of Occupational Health, 1992
Dioxin '92, 12th International Symposium on Dioxins and Related Compounds; 24-28 August 1992 University of Tampere, Tampere, Finland; Organohalogen Compounds, Vol. **10**, Toxicology, Epidemiology, Risk Assessment and Management, Helsinki, 1992

Fiserova-Bergerova, V., Tichy, M., Di Carlo, F. J., 1984
Effects of biosolubility on pulmonary uptake and disposition of gases and vapors of lipophilic chemicals
Drug Metabolism Reviews, Vol. **15**, 1984, S. 1033-1070

Flieger, A., Wittsiepe, J., Winter, R., Wilhelm, M., 1999
Zur umweltmedizinischen Bewertung von polychlorierten Biphenylen im Blut von Personen mit hoher PCB-Exposition durch Raumluft
Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmed., Vol. **39**, 1999, S. 647-649

Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., 1997
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
BI Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich, 1997

Freeman, G. B., Lordo, R. A., Singer, A. W., Peters, A. C., Neal, B. H., McConnell, E. E., Mayes, B. A., 2000
An assessment of neurotoxicity of Aroclors 1016,1242,1254, and 1260 administered in diet to Sprague-Dawley rats for one year
Toxicological Sciences, Vol. **53**, 2000, S. 377-391

Gabrio, T., Piechotowski, I., Wallenhorst, T., Klett, M., Cott, L., Friebel, P., Link, B., Schwenk, M., 2000
PCB-blood levels in teachers, working in PCB-contaminated schools
Chemosphere, Vol. **40**, 2000, S. 1055-1062

Ganey, P. E., Sirois, J. E., Denison, M., Robinson, J. P., Roth, R. A., 1993
Neutrophil function after expopsure to polychlorinated biphenyls in vitro
Environmental Health Perspectives, Vol. **101**, 1993, S. 430ff

Garner, C. E., Mattews, H. B., 1998
The effect of chlorine substitution on the dermal absorption of polychlorinated biphenyls
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **149**, 1998, S. 150-158, zitiert nach ATSDR, 2000

Gerhard, I., Daniel, V., Link, S., Monga, B., Runnebaum, B., 1998
Chlorinated Hydrocarbons in Women with Repeated Miscarriages
Environmental Health Perspectives, Vol. **106**, 1998, S. 675-681

Giesy, J. P., Kannan, K., 1998
Dioxin-like and non-dioxin-like toxic effects of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for risk assessment
Critical Reviews in Toxicology, Vol. **28**, 1998, S. 511-569

Gladen, B. C., Rogan, W. J., Hardy, P., Thullen, J., Tingelstad, J., Tully, M., 1988
Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl diethylene transplacentally and through human milk
Journal of Pediatrics, Vol. **113**, 1988, S. 991-995

Glynn, A. W., Atuma, S., Aune, M., Darnerud, P. O., Cnattingius, S., 2001
Polychlorinated biphenyl congeners as markers of toxic equivalents of polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in breast milk
Environmental Research, Vol. **86**, 2001, S. 217-228

Göen, Th., Lackmann, G.-M., Schaller, K.-H., Töllner, U., Angerer, J., 1996
Vergleich der inneren PCB- und HCB-Belastung von Neugeborenen in der Dekade 1985-1995
Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmed., Vol. **36**, 1996, S. 491-493

Göen, T., Schaller, K.-H., Ball, M., Drexler, H., Angerer, J., 1998
Risikoabschätzung langjähriger PCB-Innenraumexpositionen durch Humanbiomonitoring6. Kongress der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin in Tübingen, 1.-3. März, 1998
Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin, Vol. **201**, 1998, S. 22-23

Goldey, E. S, Crofton, K. M., 1998
Thyroxine replacement attenuates hypothyroxinemia, hearing loss and motor deficits following developmental exposure to Aroclor 1254 in rats
Toxicological Sciences, Vol. **45**, 1998, S. 94 - 105

Goldey, E. S., Kehn, L. S., Rehnberg, G. L., Crofton, K. M., 1995
Developmental exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254 reduces circulating thyroid hormone concentrations and causes hearing deficits in rats
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **135**, 1995, S. 77-88

Gould, J. C., Cooper, K. R., Scanes, C. G., 1997
Effects of polychlorinated biphenyl mixtures and three specific congeners on growth and circulating growth-related hormones
Gen. Comp. Endocrinol., Vol. **106**, 1997, S. 221-230

Grandjean, P., Weihe, P., Burse, V. W., Needham, L. L., Storr-Hansen, E., Heinzow, B., Debes, F., Murata, K., Simonsen, H., Ellefsen, P., Budtz-Jorgensen, E., Keiding, N., White, R. F., 2001
Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants
Neurotoxicology and Teratology, Vol. **23**, 2001, S. 305-317

Gray, L. E., Ostby, J., Marshall, R., Andrews, J., 1993
Reproductive and thyroid effects of low-level polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) exposure
Fundamental and Applied Toxicology, Vol. **20**, 1993, S. 288-294

Gray, K., Longnecker, M., Klebanoff, J., Brock, J., Zhou, H., Needham, L., 2000
In utero exposure to background levels of polychlorinated biphenyls and cognitive functioning among school-aged children
American Journal of Epidemiology, **Suppl. 24**, 2000, SER Abstracts 93

Guo, Y. L., Yu, M.-L., Hsu, C.-C., Rogan, W. J., 1999
Chloracne, goiter, arthritis, and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning: 14-year follow-up of the Taiwan Yucheng cohort
Environmental Health Perspectives, Vol. **107**, 1999, S.715-719

Gupta, C., 2000
Reproductivew malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. **224**, 2000, S. 61-68

Hagmar, L., Hallberg, T., Leja, M., Nilsson, A., Schütz, A., 1995
High consumption of fatty fish from the Baltic Sea is associated with changes in human lymphocyte subset levelsToxicology Letters, Vol. **77**, 1995, S. 335-342

Hansen, L. G., 1999
The ortho side of PCBs: Occurrence and disposition
Kluwer Academic Publishers, Boston, MA, zitiert nach ATSDR, 2000

Hany, J., Lilienthal, H., Sarasin, A., Roth-Harer, A., Fastabend, A., Dunemann, L., Lichtensteiger, W., Winneke, G., 1999
Developmental exposure of rats to a reconstituted PCB mixture or aroclor 1254: effects on organ weights, aromatase activity, sex hormone levels, and sweet preference behavior
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **158**, 1999, S. 231-243

Hassauer, M., Kalberlah, F., 1999
Polychlorierte Biphenyle
in: Eikmann, T., Heinrich, U., Heinzow, B., Konietzka, R. (Hg.): Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbares Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung, Kennziffer D 808, 1999

Hassauer, M., Kalberlah, F., Oltmanns, J., Schneider, K., 1993
Basisdaten Toxikologie für umweltrelevante Stoffe zur Gefahrenbeurteilung bei Altlasten
Umweltbundesamt, Berichte 4/93, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1993

Heinzow, B., Mohr, S., Mohr-Kriegshammer, K.,Janz, H., 1994
Organische Schadstoffe in der Innenraumluft von Schulen und Kindergärten
in: Verein Deutscher Ingenieure: Luftverunreinigung in Innenräumen. VDI-Verlag GmbH, Düsseldorf, 1994, S. 269-282

Helzlsouer, K. J., Alberg, A. J., Huang, H. Y., Hoffman, S. C., Strickland, P. T., Brock, J. W., Burse, V. W., Needham, L. L., Bell, D. A., Lavigne, J. A., Yager, J. D., Comstock, G. W., 1999
Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer
Cancer Epidemiology, Biomarkers, and Prevention, Vol. **8**, 1999, S. 525-532

Herbold, M., 1991
Kanzerogenität von PCB - eine Meta-Analyse
in: Bundesanstalt für Arbeitsschutz (Hg.): Epidemiologie in der Arbeitsmedizin. Symposium 1990. Tagungsbericht 56. Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 1991, S. 103-116

Heudorf, U., Angerer, J., 2000
Aktuelle PCB-Belastung einer Wohnbevölkerung in Deutschland 1998
Umweltmedizin in Forschung und Praxis, Vol. **5**, 2000, S. 137-142

Heudorf, U., Salzmann, N., Angerer, J., Wittsiepe, J., 1996
Biomonitoring auf PCDD/F und auf PCBs bei stark erhöhten Raumluftbelastungen
Umweltmedizin in Forschung und Praxis, Vol. **1**, 1996, S. 6-12

Hjelm, E. W., Löf, A., Sato, A., Colmsjö, A., Lundmark, B.-O., Norström, A., 1994
Dietary and ethanol induced alterations of the toxikokinetics of toluene in humans
Occupational and Environmental Medicine, Vol. **51**, 1994, S. 487-491

Höldke, B., Karmaus, W., Kruse, H., 1998
Körperlast an polychlorierten Biphenylen im Vollblut bei 7-10jährigen Kindern in der Umgebung einer Sonderabfallverbrennungsanlage
Das Gesundheitswesen, Vol. **60**, 1998, S. 505-512

Hood, A., Hashimi, R., Klaassen, C. D., 1999
Effects of microsomal enzyme inducers on thyroid-follicular cell proliferation, hyperplasia, and hyperthrophy
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **160**, 1999, S. 163-170

Huisman, M., Koopman-Esseboom, C., Lanting, C. I., van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G. M. T., Fidler, V., Weisglas-Kuperus, N., Sauer, P. J. J., Boersma, E. R., Touwen, B. C. L., 1995
Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins
Early Human Development, Vol. **43**, 1995, S. 165-176

Hutzinger, O., Fiedler, H., 1990
Organohalogen Compounds, Vol. 1-4 "Dioxin '90", Epri-Seminar
Ecoinforma Press, Bayreuth, 1990

Isselbacher, K.E., Braunwald, E., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S., Kasper, D.L. (Hg.), 1997
Harrison>s Principles of Internal Medicine, 13. Auflage
McGraw Hill, 1997

Jacobson, J. L., 2000
Behavioral effects of developmental exposure to fish-borne contaminants
Neurotoxicology, Vol. **21**, 2000, S. 619-620

Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., 1996
Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero
New England Journal of Medicine, Vol. **335**, 1996, S. 783-789

Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., 2001
Postnatal exposure to PCB and childhood development
The Lancet, Vol. **358**, 2001, S. 1568-1569

Jacobson, J. L., Jabobson, S. W., Fein, G. G., Schwartz, P. M., Dowler, J. K., 1984
Prenatal exposure to an environmental toxin, a test of the multiple effects model.
Developmental Psychology, Vol. **20**, 1984, S. 523 - 532

Jacobson, S. W., Fein, G. G., Jacobson, J. L., Schwartz, P. M., Dowler, J. K., 1985
The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory
Child Development - American Psychology Vol. **56**, S. 853 - 860 und 1188 - 1197

Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Humphrey, H. E. B., 1990
Effects of utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children
Journal of Pediatrics, Vol. **116**, 1990, S. 38-45,

Jacobson, J. L., Janisse, J., Banerjee, M., Jester, J., Jacobson, S. W., Ager, J. W., 2002
Abenchmark dose analysis of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls
Environmental Health Perspectives, Vol. **110**, 2002, S. 393-398

Järnberg, J., Johanson, G., Löf, A., 1996
Toxicokinetics of inhaled trimethylbenzenes in man
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **140**, 1996, S. 281-288

Jansen, H. T., Cooke, P. S., Porcelli, J., Liu, T. C., Hansen, L. G., 1993
Estrogenic and antiestrogenic actions of PCBs in the female rat: in vitro and in vivo studies
Reproductive Toxicology, Vol. **7**, 1993, S. 237-248

Johnson, C. W., Williams, W. C., Copeland, C. B., De Vito, M. J., Smialowicz, R. J., 2000
Sensitivity of the SRBC PFC assay versus ELISA for detection of immunosuppression by TCDD and TCDD-like congeners
Toxicology, Vol. **7**, 2000, S. 1-11

Jones, K. C., 1988
Determination of polychlorinated biphenyls in human foodstuffs and tissues: suggestions for a selective congener analytical approach
The Science of the Total Environment, Vol. **68**, 1988, S. 141-159

Kalberlah, F., Schneider, K., 1998
Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren. Endbericht des Forschungsvorhabens Nr. 116 06 113 des Umweltbundesamtes
Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund, Fb 796
Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 1998

Kalberlah, F., SchneiderK., Schuhmacher, U. S., Voss, J.-U., Ioannidis, I., Oltmanns, J., 1999a
Zeitextrapolation und Interspeziesextrapolation bei lokal wirksamen Stoffen mit begrenzter Datenlage
Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Fb 862
Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 1999

Kalberlah, F., Hassauer, M., Schneider, K., Konietzka, R., 1999b
Methodische Beschreibung des F+E-Vorhabens Basisdaten Toxikologie für umweltrelevante Stoffe zur Gefahrenbeurteilung bei Altlasten
in: Eikmann, T., Heinrich, U., Heinzow, B., Konietzka, R. (Hg.): Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbares Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung, Kennziffer B 010, Gw. 2/99, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1999

Kalina, I., Sram, R. J., Konecna, H., Ondrussekova, A., 1991
Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes in workers occupationally exposed to polychlorinated biphenyls
Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis, Vol. **11**, 1991, S. 77-82

Kappos, A. D., Schümann, M., Angerer, J., 1998
Referenzwerte für die PCB-Kongenere Nr. 138, 153 und 180 und deren Summe in Humanblut
Umweltmedizin in Forschung und Praxis, Vol. **3**, 1998, S. 135-143

Kaya, H., Lilienthal, H., Hany, J., Fastabend, A., Roth-Härer, A., Winneke, G., 2000
Developmental exposure of rats to a reconstituted mixture of PCBs: effects on conditioned place preference, sweet preference behavior, and sex steroid levels
Neurotoxicology, Vol. **21**, 2000, S. 257

Kaya, H., Hany, J., Fastabend, A., Roth-Harer, A., Winneke, G., Lilienthal, H., 2002
Effects of maternal exposure to a reconstituted mixture of polychlorinated biphenyls on sex-dependent behaviors and steroid hormone concentrations in rats: dose-response relationship
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **178**, 2002, S. 71-81

Kimbrough, R. D., 1995
Polychlorinated biphenyls (PCBs) and human health: an update
Critical Reviews in Toxicology, Vol. **25**, 1995, S. 133-163

Kimbrough, R. D., Doemland, M. L., LeVois, M. E., 1999
Mortality in male and female capacitor workers exposed to polychlorinated biphenyls
Journal of Occupational and Environmental Medicine, Vol. **41**, 1999, S. 161-171

King, S. B., Moore, A. B., Cox, N. M., McCoy, C. P., Carr, R. L., Chambers, J. E., 1998
Developmental effects of pre- and postnatal exposures to polychlorinated biphenyls on reproductive parameters in rats
Toxicologist, Vol. **42**, 1998, S. 98

Klaassen, C. D., 1995
Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons
McGraw-Hill, 1995

Kodavanti, R. S., Ward, T. R., Derr-Yellin, E. C., Mundy, W. R., Casey, A. C., Buch, B., Tilson, H. A., 1998
Congener-specific distribution of polychlorinated biphenyls in brain regions, blood, liver, and fat of adult rats following repeated exposure to Aroclor 1254
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **153**, 1998, S. 199-210

Kodavanti, P. R. S., Kannan, N., Yamashita, N., Derr-Yellin, E. C., Ward, T. R., Burgin, D. E., Tilson, H. A., Birnbaum, L. S., 2001
Differential effects of two lots of aroclor 1254: congener-specific analysis and neurochemical end points
Environmental Health Perspectives, Vol. **109**, 2001, S. 1153-1161

Kommission, Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2001
Human-Biomonitoring
in: Eikmann, T., Heinrich, U., Heinzow, B., Konietzka, R. (Hg.): Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbares Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung, Kennziffer B 020, 4. Erg.-Lfg. 3/01, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 2001

Koopman-Esseboom, C., Morse, D. C., Weisglas-Kuperus, N., Lutkeschipholt, I. J., van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G., Brouwer, A., Sauer, P. J., 1994
Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants
Pediatric Research, Vol. **36**, 1994, S. 468-473

Koopman-Esseboom, C., Weisglas-Kuperus, N., de Ridder, M. A. J., van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G. M. T., Sauer, P. J. J., 1996
Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development
Pediatrics, Vol. **97**, 1996, S. 700-706

Krajewski, J., Dobecki, M., Gromiec, J., 1980
Retention of vinyl chloride in the human lung
British Journal of Industrial Medicine, Vol. **37**, 1980, S. 373-374

Kutz, F. W., Barnes, D. G., Bottimore, D. P., Bretthauer, E. W., 1990
The toxicity equivalency factor (TEF) method: decision criteria for determining applicability
in: Hutzinger und Fiedler, Vol. **1**, 1990, S. 325-328

Lackmann, G.-M,., 2001
Pränatale, transplazentare Übertragung von polychlorierten Biphenylen und Hexachlorbenzol beim Menschen. Teil II: Entwicklung der neonatalen Schadstoffbelastung in Deutschland in den vergangenen 15 Jahren
Umweltmedizin in Forschung und Praxis, Vol. **6**, 2001, S. 165-171

Laden, F., Collman, G., Iwamoto, K., Alberg, A. J., Berkowitz, G. S., Freudenheim, J. L., Hankinson, S. E., Helzlsouer, K. J., Holford, T. R., Huang, H.-J., Moysich, K. B., Tessari, J. D., Wolff, M. S., Zheng, T., Hunter, D. J., 2001
1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S. studies
Journal of the National Cancer Institute, Vol. **93**, 2001, S. 768-775, zitiert nach abstract (http://jnci.oupjournals.org/cgi/content/abstract/93/10/768)

Langer, P., Tajtáková, M., Fodor, G., Kocan, A., Bohov, P., Michálek, J., Kreze, A., 1998
Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls
European Journal of Endocrinology, Vol. **139**, 1998, S. 402-409

Lanting, C. I., Patandin, S., Fidler, V., Weisglas-Kuperus, N., Sauer, P. J. J., Boersma, E. R., Touwen, B. C. L., 1998
Neurological condition in 42-month-old children in relation to pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins
Early Human Development, Vol. **50**, 1998, S. 283-292

LANU, Landesamt für Natur und Umwelt Schleswig-Holstein, 1997
"Hausgartenstudie" des Ministeriums für Umwelt, Natur und Forsten zur Festsstellung der Schadstoffbelastung von Hausgärten und Hausstaub 1996
LANU, Landesamt für Natur und Umwelt des Landes Schleswig-Holstein, Kiel, 1997

Lawrence, G. S., 1997
A pharmacokinetic analysis of interspecies extrapolation in dioxine risk assessment
Chemosphere, Vol. 35, 1997, S. 427-452

Lawton, R. W., Ross, M. R., Feingold, J., Brown, J. F., 1985
Effects of PCB exposure on biochemical and hematological findings in capacitor workers
Environmental Health Perspectives, Vol. **60**, 1985, S. 165-184

Lees, P. S. J., Corn, :, Breysse, P. N., 1987
Evidence of dermal absorption as the major route of body entry during exposure of transformer maintenance and repairmen to PCBs
American Industrial Hygiene Association Journal, Vol. **48**, 1987, S. 257-264

Lehnert, G., Angerer, J., 1994
Referenzwerte für persistente Gefahrstoffe am Beispiel der Konzentrationen an Polychlorierten Biphenylen im Humanserum
Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin, Vol. **29**, 1994, S. 454-458

Levin, E. D., Schantz, S. L., Bowman, R. E., 1988
Delayed spatial alternation deficits resulting from perinatal PCB exposure in monkeys
Archives of Toxicology, Vol. **62**, 1988, S. 267-273

LGA, Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, 2000
Beobachtungsgesundheitsämter. Belastungs- und Wirkungsmonitoring - Untersuchung 1998/99
Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Stuttgart, 2000

Liem, A. K. D., Fürst, P., Rappe, C., 2000
Exposure of populations to dioxins and related compounds
Food Additives and Contaminants, Vol. **17**, 2000, S. 241-259

Lilienthal, H., Winneke, G., 1991
Sensitive periods for behavioral toxicity of polychlorinated biphenyls: Determination by cross-fostering in rats
Fundamental and Applied Toxicology, Vol. **17**, 1991, S. 368-375

Lilienthal, H., Hany, J., Kaya, H., Roth-Haerer, A., Sarasin, A., Lichtensteiger, W., Winneke, G., 2000
Developmental exposure to PCB congeners and defined mixtures - endocrine and neurobehavioral effects
Neurotoxicology, Vol. **21**, 2000 S. 619

Longnecker, M. P., Gladen, B. C., Patterson, D. G., Rogan, W. J., 2000
Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in relation to thyroid hormone levels in neonates
Epidemiology, Vol. **11**, 2000, S. 249-254

Lonky, E., Reihman, J., Darvill, T., Mather, J., Daly, H., 1996
Neonatal behavioral assessment scale performance in humans influenced by maternal consumption of environmentally contaminated Lake Ontario fish
Journal of Great Lakes Research, Vol. **22**, 1996, S. 198-212

Loose, L. D., Pittman, K. A., Benitz, K. F., Silkworthm J. B., Mueller, W., Coulston, F., 1978
Environmental chemical-induced immune dysfunction
Ecotoxicol. Environ. Saf., Vol. **2**, 1978, S. 173-198

LUA, Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen, 2000
Luftqualität in Nordrhein-Westfalen. Jahreskenngrößen 1999 - LUQS 1999, diskontinuierliche Immissionsmessungen
Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen, 2000 (online: http://www.lua.nrw.de/luft/luqsjb99/vorseitec.htm)

Lubet, R. A., Lemaire, B. N., Avery, D., Kouri R. E., 1986
Induction of immunotoxicity in mice by polyhalogenated biphenyls.
Archives of Toxicology, Vol. **57**, 1986, S. 71-77

Lukassowitz, I. 1990
Polychlorierte Biphenyle in der Innenraumluft
Bundesgesundheitsblatt, 1990, S. 497-499

Luster, M. I., Rosenthal, G. J., 1993
Chemical agents and the immune response
Environmental Health Perspectives, Vol. **100**, 1993, S. 219-226

Lutz, R. J., Dedrick, R. L., 1987
Physiologic pharmacokinetic modeling of polychlorinated biphenyls
Environmental Toxicology Series, Vol. **1**, 1987, S. 111-131, zitiert nach ATSDR, 2000

Luu, H. M., Hutter, J.C., 2001
Bioavailability of octamethylcyclotetrasiloxane (D(4)) after exposure to silicones by inhalation and implantation
Environmental Health Perspectives, Vol. **109**, 2001, S. 1095-1101

Marquardt, H., Schäfer, S. G., 1994
Lehrbuch der Toxikologie
BI Wissenschaftsverlag, 1994

Mayes, B. A., McConnell, E. E., Neal, B. H., Brunner, M. J., Hamilton, S. B., Sullivan, T. M., Peters, A. C., Ryan, M. J., Toft, J. D., Singer, A. W., Brown, J. F., Menton, R. G., Moore, J. A., 1998
Comparative carcinogenicity in Sprague-Dawley Rats of the polychlorinated biphenyl mixtures aroclors 1016, 1242, 1254, and 1260
Toxicological Sciences, Vol. **41**, 1998, S. 62-76

McFarland, V. A., Clarke, J. U., 1989
Environmental occurence, abundance, and potential toxicity of polychlorinated biphenyl congeners: considerations for a congener-specific analysis
Environmental Health Perspectives, Vol. **81**, 1989, S. 225-239

Meisner, L. F., Roloff, B., Sargent, L., Pitot, H., 1992
Interactive cytogenic effects on rat bone-marrow due to chronic ingestion of 2,5,2',5' and 3,4,3',4' PCBs
Mutation Research, Vol. **283**, 1992, S. 179-183

Mele, P. C., Bowman, R. E., Levin, E. D., 1986
Behavioral evaluation of perinatal PCB exposure in rhesus monkeys: fixed-interval performance and reinforcement-omission
Neurobehavioral Toxicology and Teratology, Vol. **8**, 1986, S. 131-138

Mendola, P., Buck, G. M., Sever, L. E., et al., 1997
Consumption of PCB-contaminated freshwater fish and shortened menstrual cycle length
American Journal of Epidemiology, Vol. **146**, 1997, S. 955-960, zitiert nach ATSDR, 2000

Mes, J., Arnold, D. L., Bryce, F., 1995
The elimination and estimated half-lives of specific polychlorinated biphenyl congeners from the blood of female monkeys after discontinuation of daily dosing with aroclor 1254
Chemosphere, Vol. 30, 1995, S. 789-800

MNUL, Minister für Natur, Umwelt und Landesentwicklung, 1990
Jahresbericht der Untersuchungsstelle für Umwelttoxikologie des Landes Schleswig-Holstein 1988/89 Kiel, 1990

Mohr, S., 1994
Schadstoffbelastung von Innenräumen mit organischen Verbindungen
in: GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit: Innenraumluft. Seminar der Zentralen Informationsstelle, Umweltberatung Bayern. Band 2. Oberschleißheim, 1994, S. 47-77

Morfeld, P., Möller, T., Witte, B., Lenaerts, H., Erren, T., Piekarski, C., 2000
PCB-Konzentrationen im Vollblut von Steinkohlenbergleuten mit oder ohne Exposition gegenüber schwerentflammbaren Hydraulikflüssigkeiten
in: Schäcke, G., Lüth, P. (Hg): Arbeitsmedizin im Wandel - Bewährte Strategien und Herausforderungen, 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. in Berlin vom 15. bis 18. Mai 2000, Rindt-Druck, Fulda, 2000, S. 95-99

Morgan, R. W., Ward, J. M., Hartman, P. E., 1981
Aroclor 1254-induced intestinal metaplasia and adenocarcinoma in the glandular stomach of F344 rats
Cancer Research, Vol. **41**, 1981, S. 5052-5059, zitiert nach ATSDR, 2000

Morse, D. C., Wehler, E. K., Wesseling, W., Koeman, J. H., Brouwer, A., 1996
Alterations in rat brqin thyroid hormone status following pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254)
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **136**, 1996, S. 269-279

Moysich, K. B., Shields, P. G., Freudenheim, J. L., Schisterman, E. F., Vena, J. E., Kostyniak, P., Greizerstein, H., Marshall, J. R., Graham, S., Ambrosone, C. B., 1999
Polychlorinated biphenyls, cytochrome P4501A1 polymorphism, and postmenopausal breast cancer risk
Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, Vol. **8**, 1999, S. 41-44

Nagayama, J., Nagayama, M., Masuda, Y., 1992
Genotoxicity of highly toxic organochlorine congeners in cultured human cells
in: FIOH, 1992, S. 165-168

Nagayama, J., Okamura, K., Iida, Z., Hirakawa, H., ; Matsueda, T., Tsuji, H., Hasegawa, M., Sato, K., Ma, H.-Y., Yanagawa, T., Igarashi, H., Fukushige, J., Watanabe, T., 1998
Postnatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid hormone status in Japanese breast fed infants.
Chemosphere Vol., **37**, 1998, S. 1789 - 1793

NCI, National Cancer Institute, 1978
Bioassay of Aroclor 1254 for possible carcinogenicity. NCI-GC-TR-38
National Cancer Institute, Betheseda, MD, zitiert nach ATSDR, 2000

Neisel, F., Manikowsky, S., 2002
Schreiben an FoBiG GmbH vom 3. Mai 2002

Neisel, F., von Manikowsky, S., Schümann, M., Feindt, W., Hoppe, H.-W., Melchiors, U., 1999
Humanes Biomonitoring auf Polychlorierte Biphenyle bei 130 in einer Grundschule exponierten Personen
Das Gesundheitswesen, Vol. **61**, 1999, S. 137-150

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health, 1977
Criteria for a recommended Standard. Occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs)
U.S. DHEW, PHS, CDC, Rockville, MD, 1977, zitiert nach ATSDR, 2000

Nöthlichs, M., 2001
Gefahrstoffe, Kommentar zu Chemikaliengesetz und GefahrstoffverordnungAnschluss zur 57. Erg.-Lfg. 1/01, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 2001

Norback, D. H., Weltman, R. H., 1985
PCB induction of hepatocellular carcinoma in the Sprague-Dawley Rat
Environmental Health Perspectives, Vol. **60**, 1985, S. 97-105

Osius, N., Karmaus, W., Kruse, H., Witten, J., 1999
Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children
Environmental Health Perspectives, Vol. **107**, 1999, S. 843-849

o.V., 1993
Dioxine und Furane - ihr Einfluss auf Umwelt und Gesundheit. Erste Auswertung des 2. Internationalen Dioxin-Symposiums und der fachöffentlichen Anhörung des Bundesgesundheitsamtes und des Umweltbundesamtes in Berlin vom 9. bis 13.11.1992
Bundesgesundheitsblatt, Vol. **36**, 1993, S. 3-14

o.V., 1996
Richtlinie für die Bewertung und Sanierung PCB-belasteter Baustoffe und Bauteile in Gebäuden. PCB-Richtlinie NRW. RdErl. d. Ministeriums für Bauen und Wohnen vom 3.7.1996 - II B 4-476.101, 1996

o.V., 2000
GefStoffV. Verordnung über gefährliche Stoffe. Mit allen Anhängen und EG-Liste eingestufter Gefahrstoffe
ecomed Verlag, Landsberg, 2000

Parham, F. M., Kohn, M. C., Matthews, H. B., DeRosa, C., Portier, C. J., 1997
Using structural information to create physiologically based pharmacokinetic models for all polychlorinated biphenyls
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **144**, 1997, S. 340-347

Patandin, S., Koopman-Esseboom, C., de Ridder, M. A. J., Weisglas-Kuperus, N., Sauer, P. J. J., 1998
Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children
Pediatric Research, Vol. **44**, 1998, S. 538-545

Patandin, S., Lanting, C. I., Mulder, P. G., Boersma, E. R., Sauer, P. J., Weisglas-Kuperus, N., 1999a
Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age
Journal of Pediatrics, Vol. **134**, 1999, S. 33-41

Patandin, S., Dagnelie, P. C., Mulder, P. G. H., Op de Coul, E., van der Veen, J. E., Weisglas-Kuperus, N., Sauer, P. J. J., 1999b
Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from infancy until adulthood: a comparison between breast-feeding, toddler, and long-term exposure
Environmental Health Perspectives, Vol. **107**, 1999, S. 45-51

Perskey, V., Turyk, M., Anderson, H.A., Hanrahan, L.P., Falk, C., Steenport, D.N., Chatterton, R., Freels, S., the Great Lakes Consortium, 2001
The effects of PCB exposure and fish consumption on endogenous hormones
Environmental Health Perspectives, Vol. **109**, 2001, S. 1275-1283

Petzold, G., Schäfer, M., Benthe, C., Ostendorp, G., Schade, G., Wilhelm, M., Heinzow, B., 1999
Dietary exposure and human body burden to organochlorine pesticides and PCBs in children and women in Northern Germany
Organohalogen Compounds, Vol. **44**, 1999, S. 119-123

Porterfield, S. P., Hendrich, C. E., 1993
The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development: current perspectives
Endocrine Review, Vol. **14**, 1993, S. 94-106, zitiert nach Koopman-Esseboom et al., 1994

Price, S. C., Ozalp, S., Weaver, R., Chescoe, D., Mullervy, J., Hinton, R. H., 1988
Thyroid hyperactivity caused by hypolipodaemic compounds and polychlorinated biphenyls: the effect of coadministration in the liver and thyroid
Archives of Toxicology, Suppl. 12, 1988, S. 85-92

Provost, T. L., Juarez De Ku, L. M., Zender, C., Meserve, l. A., 1999
Dose- and age-dependent alterations in choline acetyltransferase (ChAT) activity, learning and memory, and thyroid hormones in 15- and 30-day old rats exposed to 1.25 or 12.5 ppm polychlorinated biphenyl (PCB) beginning at conception
Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, Vol. **23**, 1999, S. 915-928

Ramsey, J. C., Andersen, M. E., 1984
A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **73**, 1984, S. 159-175

Ramsey J. C., Hefner J. G., Karbowski R. J., Braun W. H., Gehring P. J., 1982
The in vivo biotransformation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **65**, 1982, S. 180-184

Rice, D. C., 1999
Behavioral impairment produced by low-level postnatal PCB exposure in monkeys
Environmental Research, Sec. A, Vol. **80**, 1999, S. S113-S121

Rice, D. C., 2000
Identification of functional domains affected by developmental exposure to methylmercury: Faroe islands and related studies
Neurotoxicology, Vol. **21**, 2000, S. 1039-1044

Rice, D. C., 2001
Relationship between measures of exposure to PCBs/Dioxins and behavioral effects in recent developmental studies
Human and Ecological Risk Assessment, Vol. **7**, 2001, S. 1059-1077

Rice, D. C., Hayward, S., 1999
Effects of postnatal exposure of monkeys to a PCB mixture on current random interval-random interval and progressive ratio performance
Neurotoxicology and Teratology, Vol. **21**, 1999, S. 47-58

Rogan W. J., Gladen, B. C., McKinney, J. D., Carreras, N., Hardy, P., Thullen, J., Tinglestad, J., Tully, M., 1986
Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE
Journal of Pediatrics, Vol. **109**, 1986, S. 335-341

Rohr, U., Rothe, N., König, W., Selenka, F., 1990
Effects of human PCB exposure on lymphocyte function
in: Hutzinger und Fiedler, 1990, Vol. **4**, S. 137-141

Roitt, I.M., Brostoff, J., Male, D.K., 1987
Immunology
Gower Medical Publishing Ltd, 1987

Roßkamp, E., Rotard, W., 1991
Dioxine und polychlorierte Biphenyle im Innenraum
Das öffentliche Gesundheitswesen, Vol. **53**, 1991, S. 392-397

Ruck, A., 1990
Bodenaufnahme durch Kinder - Abschätzungen und Annahmen
in: D. Rosenkranz; G. Bachmann; G. Einsele; H.-M. Harreß: Bodenschutz. Ergänzbares Handbuch der Maßnahmen und Empfehlungen für Schutz, Pflege und Sanierung von Böden, Landschaft und Grundwasser, S. 1-22, 1990

Rylander, L., Stromberg, U., Hagmar, L., 1995
Decreased birthweight among infants born to women with a high dietary intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds
Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, Vol. **21**, 1995, S. 368-375

Safe, S., 1990
Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs)
CRC Critical Reviews in Toxicology, Vol. **21**, 1990, S. 51-88

Safe, S. H., 1994
Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment
CRC Critical Reviews in Toxicology, Vol. **24**, 1994, S. 87-149

Sager, D. B., Shih-Schroeder, W., Girard, D., 1987
Effect of early postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) on fertility in male rats
Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, Vol. **38**, 1987, S. 946-953, zitiert nach ATSDR, 2000

Sagunski, H., Roßkamp, E., Heinrich-Hirsch, B., 1997
Polychlorierte Biphenyle in Innenräumen: Versuch einer Bilanz
Das Gesundheitswesen, Vol. **59**, 1997, S. 391-399

Sargent, L., Roloff, B., Meisner, L., 1989
In vitro chromosome damage due to PCB interactions
Mutation Research, Vol. **224**, 1989, S. 79-88

Sargent, L. M., Sattler, G. L., roloff, B., Xu, Y., Sattler, C. A., Meisner, L., Pitot, H. C., 1992
Ploidy and specific karyptypic changes during promotion with phenobarbital, 2,5,2',5'-tetrachlorobipühenyl,m and/or 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl in rat liver
Cancer Research, Vol. **52**, 1992, S. 955-962

Schäfer, M., Petzold, G., Ostendorp, G., Schade, G., Mohr, S., Heinzow, B., 2000
Duplikatstudie und Humanbiomonitoring zur Feststellung der PCB-Belastung bei jungen Frauen
Umweltmedizin in Forschung und Praxis, Vol. **5**, 2000, S. 154-160

Schantz, S. L., 1993
in: Environmental Protection Agency (eds): Workshop report on developmental neurotoxic effects associated with exposure to PCBs
EPA/630/R-92/004, May, 1993

Schantz, S. L., Levin, E. D., Bowman, R. E., Heironimus, R. E., Laughlin, N. K., 1989
Effects of perinatal PCB exposure on discrimination-reversal learning in monkeys
Neurotoxicology and Teratology, Vol. **11**, 1989, S. 243-250

Schantz, S. L., Levin, E. D., Bowman, R. E., 1991
Long-term neurobehavioral effects of perinatal polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in monkeys
Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. **10**, 1991, S. 747-756, zitiert nach EPA, 2000a

Schantz, S. L., Gardiner, J. C., Gasior, D. M., Sweeney, A. M., Humphrey, H. E. B., McCaffrey, R. J., 1999
Motor function in aging Great Lake fisheaters
Environmental Research, Vol. **80**, 1999, S. S46-S56

Schantz, S. L., Gasior, D. M., Polverejan, E., McCaffrey, R. J., Sweeney, A. M., Humphrey, H. E. B., Gardiner, J. C., 2001
Impairments of memory and learning in older adults exposed to polychlornated biphenyls via consumtion of great lakes fish
Environmental Health Perspectives, Vol. **109**, 2001, S. 605-611

Schell, J. D., Budinsky, R. A., Wernke, M. J., 2001
PCBs and neurodevelopmental effects in Michigan children: an evaluation of exposure and dose characterization
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **33**, 2001, S. 300-312

Schiestl, R. H., Aubrecht, J., Yap, W. Y., Kandikonda, S., Sidhom, S., 1997
Polychlorinated biphenyls and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induce intrachromosomal recombination in vitro and in vivo
Cancer Research, Vol. **57**, 1997, S. 4378-4383

Schneider, K., Kalberlah, F., 1999
Polychlorierte Dibenzodioxine und -furane (PCDD/F)
in: Eikmann, T., Heinrich, U., Heinzow, B., Konietzka, R. (Hg.): Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbares Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung, Kennziffer D 810, 1. Erg.-Lfg. 12/99, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1999

Schrenk, D., Fürst, P., 1999
Ableitung der tolerierbaren täglichen Dioxin-Aufnahme durch eine Expertengruppe der WHO
in: Eikmann, T., Heinrich, U., Heinzow, B., Konietzka, R. (Hg.): Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbares Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung, Kennziffer D 811, 1. Erg.-Lfg. 12/99, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1999

Schulte, E., Malisch, R., 1984
Calculation of real PCB content in environmental samples
Fresenius. Zeitschrift für Analytische Chemie, Vol. **319**, 1984, S. 54-59

Seegal, R. F., Bush, B., Brosch, K. O., 1991a
Comparison of effects of Arochlors 1016 and 1260 on non-human primate catecholamine function
Toxicology, Vol. **66**, 1991, S. 145-163

Seegal, R. F., Bush, B., Shain, W., 1991b
Structural requirements for polychlorinated and polybrominated biphenyls neurotoxicity
Toxicologist, Vol. **11**, 1991, S. 220

Seegal, R. F., 1993
The neurochemical effects of PCB exposure are age-dependent
Archives of Toxicology, 1993, Suppl. 16, S. 128-137

Seegal, R. F., 2000
The neurotoxicological consequences of developmental exposure to PCBs
Toxicological Sciences, Vol. **57**, 2000, S. 1-3

Seidel, H. J., Kaltenecker, S., Waizenegger, W., 1998
Rückgang der Belastung von Humanmilch mit ausgewählten chlororganischen Verbindungen
Umweltmedizin in Forschung und Praxis, Vol. **3**, 1998, S. 83-89

Shain, W., Bush, B., Seegal, R., 1991
Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls: structure-activity relationship of individual congeners
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **111**, 1991, S. 33-42, zitiert nach NLM, 1993

Silberhorn, E. M., Glauert, H. P., Robertson, L. W., 1990
Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs
Critical Reviews in Toxicology, Vol. **20**, 1990, S. 439-496

Sinjari, T., Darnerud, P. O., 1998
Hydroxylated polychlorinated biphenyls: placental transfer and effects on thyroxine in the foetal mouse
Xenobiotica, Vol. **28**, 1998, S. 21 - 30

Smith, B. J., 1984
P.C.B. levels in human fluids: Sheboygan case study
University of Wisconsin Sea Grant Institute, Madison, WI, Technical Report WIS-SG-83-240, zitiert nach ATSDR, 2000 und WHO, 1993a

Smith, L. M., Schwartz, T. R., Feltz, K., 1990
Determination and occurence of AHH active polychlorinated biphenyls, 2,3,7,8-tetrachloro-p-dioxin, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran in Lake Michigan sediment and biota. The question of their relative toxicological significance
Chemosphere, Vol. **21**, 1990, S. 1063-1085, zitiert nach Erickson, 1991

Stewart, P., Reihman, J., Lonky, E., Darvill, T., Pagano, J., 2000a
Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance
Neurotoxicology and Teratology, Vol. **22**, 2000, S. 21-29

Stewart, P., Pagano, J., Sargent, D., Darvill, T., Lonky, E., Reihman, J., 2000b
Effects of Great Lake fish consumption on brain PCB pattern, concentration, and progressive-ratio performance
Environmental Research, Vol. **82**, 2000, S. 18-32

Suchenwirth, R. H. R., Dunkelberg, H., 1998
Polychlorierte Biphenyle in Innenräumen Humanbiomonitoring bei erhöhten Raumluftwerten6. Kongress der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin in Tübingen, 1.-3. März, 1998
Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin, Vol. **201**, 1998, S. 14-15

Svensson, B. G., Hallberg, T., Nilsson, A., Schütz, A., Hagmar, L., 1994
Parameters of immunological competence in subjects with high consumption of fish contaminated with persistent organochlorine compoundsInternational
Archives of Occupational and Environmental Health, Vol. **65**, 1994, S. 351-358

Tan, Y., Song, R., Lawrence, D. A., Carpenter, D. O., 2001
Ortho-substituted, but not dioxin-like PCBs kill thymocytes
The Toxicologist, Vol. **60**, 2001, S. 27-28

Tanabe, S., Nakagawa, Y., Tatsukawa, R., 1981
Absorption efficiency and biological half life of individual chlorobiphenyls in rats treated with kanechlor products
Agricultural and Biological Chemistry, Vol. **45**, 1981, S. 717-726

Taylor, P. R., Stelma, J. M., Lawrence, C. E., 1989
The relation of polychlorinated biphenyls to birth weight and gestational age in the offspring of occupationally exposed mothers
American Journal of Epidemiology, Vol. **129**, 1989, S. 395-406

Tilson, H. A., Jacobson, J. L., Rogan, W. J., 1990
Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: cross-specific comparisons
Neurotoxicology and Teratology, Vol. **12**, 1990, S. 239-248

Treon, J. F., Cleveland, F. P., Cappel, J. W., Atchley, R. W., 1956
The toxicity of the vapours of Aroclor 1242 and 1254
American Industrial Hygiene Association Quarters, Vol. **17**, 1956, S. 204-213

Truelove, J., Grant, D., Mes, J., Tryphonas, H., Tryphonas, L., Zawidzka, Z., 1982
Polychlorinated biphenyl toxicity in the pregnant Cynomolgus monkey: a pilot study
Archives of Environmental Contamination and Toxicology, Vol. **11**, 1982, S. 583-588

Tryphonas, L., Arnold, D. L., Zawidzka, Z., et al., 1986
A pilot study in adult Rhesus monkeys (m. mulatta) treated with Aroclor 1254 for two years
Toxicologic Pathology, Vol. **14**, 1986, S. 1-10, zitiert nach ATSDR, 2000

Tryphonas, H., Hayward, S., O'Grady, L., Loo, J. C. K., Arnold, D. L., Bryce, F., Zawidzka, Z. Z., 1989
Immunotoxicity studies of PCB (Aroclor 1254) in the adult Rhesus (Macaca mulatta) monkey - Preliminary report
International Journal of Immunopharmacology, Vol. **11**, 1989, S. 199-206, zitiert nach NIOSH 1990

Tryphonas, H., Luster, M. I., Schiffman, G., Dawson, L. L., Hodgen, M., Germolec, D., Hayward, S., Bryce, F., Loo, J. C., Mandy, F., Arnold, D. L., 1991
Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific and nonspecific immune parameters in the rhesus (Macaca mulatta) monkey
Fundamental and Applied Toxicology, Vol. **16**, 1991, S. 773-786

Tuey, D. B., Matthews, H. B., 1977
Pharmacokinetics of 3,3',5,5'-tetrachlorobiphenyl in the male rat
Drug Metabolism and Disposition, Vol. **5**, 1977, S. 444-450, zitiert nach ATSDR, 2000

UBA, Umweltbundesamt, 1998
Belastung mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) in Wohnungen mit Parkettböden. Ergebnisse eines Expertengespräches am 25. März 1998 im Umweltbundesamt Presse-Information, Umweltbundesamt, Berlin, 1998

Umeda, G., 1984
Studies on long-term effects of PCBs on human body: mortality from primary liver cancer and prevalence of ischemic heart disease (Abstract No. 19. 8.)
in: Eustace, I. E., Proceedings of the XXI International Congress on Occupational Health, Dublin, 1984, S. 166, zitiert nach WHO, 1987

Umwelt-Survey 1998
online: http://www.umweltbundesamt.de/survey/us98/organo.html (Druckdatum: 12.06.2001)

Utell, M. J., Gelein, R., Yu, C. P., Kenaga, C., Geigel, E., Torres, A., Chalupa, D., Gibb, F. R., Speers, D. M., Mast, R. W., Morrow, P. E., 1998
Quantitative exposure of humans to an octamethylcyclotetrasiloxane (D4) vapor
Toxicological Sciences, Vol. **44**, 1998, S. 206-213

Van Birgelen, A., van der Kolk, J., Fase, K., Poiger, H., Brouwer, A., van den Berg, M., 1992
Toxicity and biochemical potencies of polychlorinated biphenyl congeners relative to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzodioxin in three months feeding studies in the rat
in: FIOH, 1992, S. 373-376

Van den Berg, 2001
Unveröffentlichtes Manuskript, Vortrag bei internem WHO-Treffen, BgVV, Berlin, 3./4.September 2001

Van den Berg, M., Peterson, R. E., Schrenk, D., 2000
Human risk assessment and TEFs
Food Additives and Contaminants, Vol. **17**, 2000, S. 347-358

Van der Plas, S. A., Sundberg, H., van den Berg, H., Scheu, G., Wester, P., Jensen, S., Bergman, Å., de Boer, J., Koeman, J. H., Brouwer, A., 2000
Contribution of planar (0-1 *Ortho*) and nonplanar (2-4 *Ortho*) fractions of Aroclor 1260 to the induction of altered hepatic foci in female Sprague-Dawley rats
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **169**, 2000, S. 255-268, zitiert nach abstract (http://www.apnet.com/www/journal/to.htm)

Vartiainen, T., Jaakkola, J. J. K., Saarikoski, S., Tuomisto, J., 1998
Birth weight and sex of children and the correlation to the body burden of PCDDs/PCDFs and OCBs of the mother
Environmental Health Perspectives, Vol. **106**, 1998, S. 61-66

VDI, Verein Deutscher Ingenieure, 1997
VDI-Richtlinie 4300, Blatt 2/Part 2. Messen von Innenraumluftverunreinigungen
in: Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN: VDI/DIN-Handbuch Reinhaltung der Luft, Band 5, 1997

Vreugdenhil, H. J., Duivenvoorden, H. J., Weisglas-Kuperus, N., 2001
Longitudinal evaluation of effects of prenatal PCB exposure on cognitive and motor development in Dutch children from 3 to 84 months of age
Neurotoxicology, Vol. **22**, 2001, S. 143

WaBoLu, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene, 1999
Stoffmonographie PCB - Referenzwerte für Blut
Bundesgesundheitsblatt, Vol. 42, 1999, S. 511-521

Walkowiak, J., Wiener, J.-A., Fastabend, A., Heinzow, B., Krämer, U., Schmidt, E., Steingrüber, H.-J., Wundram, S., Winneke, G., 2001
Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood
The Lancet, Vol. **358**, 2001, S. 1602-1607

Ward, J. M., 1985
Proliferative lesions of the glandular stomach and liver in F344 rats fed diets containing Arclor 1254
Environmental Health Perspectives, Vol. **60**, 1985, S. 89-95, zitiert nach ATSDR, 2000

Weisglas-Kuperus, 2001
Vortragsabstract, 16.11.01, Workshop "Children as a special subpopulation: Focus on Immunotoxicity", Thema: ABreast milk, toxic chemicals, interactions with the developing immune systemA.

Weisglas-Kuperus, N., Hooijkaas, H., Sauer, P. J., 1995
Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in dutch infants
Pediatric Research, Vol. 38, 1995, S. 404-410

Weisglas-Kuperus, N., Patandin, S., Berbers, G. A. M., Sas, T. C. J., Mulder, P. G. H., Sauer, P. J. J., Hooijkaas, H., 2000
Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, 2000, S. 1203-1207

Wester, R. C., Maibach, H. I., Sedik, L., Melendres, J., Wade, M., 1993
Percutaneous absorption of PCBs from soil: in vivo rhesus monkey, in vitro human skin, and binding to powered human stratum corneum
Journal of Toxicology and Environmental Health, Vol. **39**, 1993, S. 375-382

Wetzel, S., Heeschen, W., Stelte, W., Stüber, C., Kübler, W., Eberhardt, W., 1994
Belastung Erwachsener mit persistenten Organochlorverbindungen, toxischen Schwermetallen und Nitrat in der Bundesrepublik Deutschland
VERA-Schriftenreihe, Band VI, 1994

WHO, World Health Organization, 1985
Environmental Health Criteria 52, Toluene
IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva, 1985

WHO, World Health Organization, 1987
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7
World Health Organization, Lyon, 1987

WHO, World Health Organization, 1990
Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Thirty-fifth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
WHO Food Additives Series, No. 26, Geneva, 1990

WHO, World Health Organization, 1993a
Environmental Health Criteria 140, Polychlorinated Biphenyls and Terphenyls (Second Edition)
IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva, 1993

WHO, World Health Organization, 1993b
Environmental Health Criteria 150, Benzene
IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva, 1993

WHO, World Health Organization, 1999
GEMS/Food Total Diet Studies. Report of a Joint USFDA/WHO International Workshop on Total Diet Studies in Cooperation with the Pan American Health Organization
Food Safety Programme, World Health Organization, 1999 (Dokument WHO/SDE/FOS/99.9)

WHO, World Health Organization, 2001
Position paper on dioxins and dioxin-like PCBs
Codex Committee on Food Additives and Contaminants, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Alimentarius Commission, Rom, 2001 (Dokument CX/FAC 01/29)

Whysner, J., Wang, C.-X., 2001
Hepatocellular Iron Accumulation and Increased Cell Proliferation in Polychlorinated Biphenyl-Exposed Sprague-Dawley Rats and the Development of Hepatocarcinogenesis
Toxicological Sciences, Vol. **62**, 2001, S. 36-45, zitiert nach abstract (http://toxsci.oupjournals.org)

Wichmann, H. E., Ihme, W., Mekel, O. C. L., 1993
Quantitative Expositions- und Risikoabschätzung für drei kanzerogene Stoffe in Altlasten
GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, GSF-Bericht 3/93, 1993

Wiener, A., Walkowiak, J., Fastabend, A., Wundram, S., Heinzow, B., Krämer, U., Steingrueber, H. J., Winneke, G., 2000a
Effects of pre- and postnatal PCB-exposure on cognitive develoment in 30-month-old children
Neurotoxicology, Vol. **21**, 2000, S. 633-634

Wiener, A., Walkowiak, J., Fastabend, A., Wundram, S., Heinzow, B., Krämer, U., Steingrueber, H. J., Winneke, G., 2000b
Effects of pre- and postnatal PCB-exposure on cognitive develoment in 42-month-old children
Neurotoxicology, Vol. **21**, 2000, S. 634ff

Winneke, G., Bucholski, A., Heinzow, B., Krämer, U., Schmidt, E., Walkowiak, J., Wiener, J. A., Steingrueber, H. J., 1998a
Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): cognitive and psychomotor functions in 7-month old children
Toxicology Letters, Vol. **102-103**, 1998, S. 423-428

Winneke, G., Bucholski, A., Heinzow, B. et al. 1998b
Neurobehavioral development and TSH-levels in human infants: associations with PCBs in the neonatal period
in: Gies, A., Wenzel, A., Gahr, M. (eds): Workshop: Effects of endocrine disruptors in the environment on neuronal development and behavior-current knowledge, asessment, gaps. Firma Werbung und Vertieb, Berlin, 1998, S. 49-55, zitiert nach ATSDR, 2000

Wren, C. D., Hunter, D. B., Leatherland, F. J., Stokes, P. M., 1987
The effects of polychlorinated biphenyls and methylmercury, singly and in combination on mink. II. Reproductive and kit development
Archives of Environmental Contamination and Toxicology, Vol. **16**, 1987, S. 449-454

Wyndham, C., Devenish, J., Safe, S., 1976
The in vitro metabolism, macromolecular binding and bacterial mutagenicity of 4-chlorobiphenyl, a model PCB substrate
Research Communications in Chemical Pathology and Pharmology, Vol. **15**, 1976, S. 563-570, zitiert nach EPA, 1988

Wolff, M. S., Zeleniuch-Jacquotte, A., Dubin, N., et al., 2000
Risk of breast cancer and organochlorine exposure
Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, Vol. **9**, 2000, S. 271-277, zitiert nach ATSDR, 2000

Yassi, A., Tate, R., Fish, D., 1994
Cancer mortality in workers employed in a transformer manufacturing plant
American Journal of Industrial Medicine, Vol. **25**, 1994, S. 425-437

Zheng, T., Holford, T. R., Mayne, S. T., et al., 2000
Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2'-bis(p-chlorophenyl)ethylene
Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, Vol. **9**, 2000, S. 167-174, zitiert nach ATSDR, 2000

Zimmermann, G., Schlatter, Ch., 1995
Organische Verbindungen/Polychlorierte Biphenyle
in: H. E. Wichmann, H.-W. Schlipköter, G. Fülgraff: Handbuch Umweltmedizin: Toxikologie, Epidemiologie, Hygiene, Belastungen, Wirkungen, Diagnostik, Prophylaxe, 7. Erg. Lfg., 11/95, ecomed Verlag, Landsberg, 1995, Kap. VI-4

Zoeller, R. T., Dowling, A. L. S., Vas, A. A., 2000
Developmental exposure to polychlorinated biphenyls exerts thyroid hormone-like effects on the expression of RC3/neurogranin and myelin basic protein messenger ribonucleic acids in the developing rat brain
Endocrinology, Vol. **141**, 2000, S. 181-189

Anhang A: Bezeichnung der 209 PCB-Kongenere nach Ballschmiter und Zell (1980) einschließlich IUPAC-Name

Anmerkungen:

a) 2M: Zwei oder mehr der meta-Positionen (3, 3', 5 oder 5') sind chloriert (n=140)
b) 4CL: Anzahl der gesamten Chloratome ≥ 4 (n=169)
c) PP: Beide para-Positionen (4 und 4') sind chloriert (n=54)

Koplanare PCB: Ein Chloratom an ortho-Position (mono-ortho; n=48) oder kein Chloratom an ortho-Position (non-ortho; n=20)

Dioxinähnliche PCB: Koplanare PCB, die zusätzlich die Eigenschaften a)-c) aufweisen (n=12); durch Fettschrift in Tabelle hervorgehoben.

PCB-Kongener	IUPAC-Name	Anmerkung
1	2-Chlorobiphenyl	Mono-ortho
2	3-Chlorobiphenyl	Non-ortho
3	4-Chlorobiphenyl	Non-ortho
4	2,2'-Dichlorobiphenyl	
5	2,3-Dichlorobiphenyl	Mono-ortho
6	2,3'-Dichlorobiphenyl	Mono-ortho
7	2,4-Dichlorobiphenyl	Mono-ortho
8	2,4'-Dichlorobiphenyl	Mono-ortho
9	2,5-Dichlorobiphenyl	Mono-ortho
10	2,6-Dichlorobiphenyl	
11	3,3'-Dichlorobiphenyl	Non-ortho_2M
12	3,4-Dichlorobiphenyl	Non-ortho
13	3,4'-Dichlorobiphenyl	Non-ortho
14	3,5-Dichlorobiphenyl	Non-ortho_2M
15	4,4'-Dichlorobiphenyl	Non-ortho_PP_
16	2,2',3-Trichlorobiphenyl	
17	2,2',4-Trichlorobiphenyl	
18	2,2',5-Trichlorobiphenyl	
19	2,2',6-Trichlorobiphenyl	
20	2,3,3'-Trichlorobiphenyl	Mono-ortho_2M
21	2,3,4-Trichlorobiphenyl	Mono-ortho

PCB-Kongener	IUPAC-Name	Anmerkung
22	2,3,4'-Trichlorobiphenyl	Mono-ortho
23	2,3,5-Trichlorobiphenyl	Mono-ortho_2M
24	2,3,6-Trichlorobiphenyl	
25	2,3',4-Trichlorobiphenyl	Mono-ortho
26	2,3',5-Trichlorobiphenyl	Mono-ortho_2M
27	2,3',6-Trichlorobiphenyl	
28	2,4,4'-Trichlorobiphenyl	Mono-ortho_PP
29	2,4,5-Trichlorobiphenyl	Mono-ortho
30	2,4,6-Trichlorobiphenyl	
31	2,4',5-Trichlorobiphenyl	Mono-ortho
32	2,4',6-Trichlorobiphenyl	
33	2,3',4'-Trichlorobiphenyl	Mono-ortho
34	2,3',5'-Trichlorobiphenyl	Mono-ortho_2M
35	3,3',4-Trichlorobiphenyl	Non-ortho_2M
36	3,3',5-Trichlorobiphenyl	Non-ortho_2M
37	3,4,4'-Trichlorobiphenyl	Non-ortho_PP
38	3,4,5-Trichlorobiphenyl	Non-ortho_2M
39	3,4',5-Trichlorobiphenyl	Non-ortho_2M
40	2,2',3,3'-Tetrachlorobiphenyl	4CL_2M
41	2,2',3,4-Tetrachlorobiphenyl	4CL
42	2,2',3,4'-Tetrachlorobiphenyl	4CL
43	2,2',3,5-Tetrachlorobiphenyl	4CL_2M
44	2,2',3,5'-Tetrachlorobiphenyl	4CL_2M
45	2,2',3,6-Tetrachlorobiphenyl	4CL
46	2,2',3,6'-Tetrachlorobiphenyl	4CL
47	2,2',4,4'-Tetrachlorobiphenyl	4CL_PP_
48	2,2',4,5-Tetrachlorobiphenyl	4CL
49	2,2',4,5'-Tetrachlorobiphenyl	4CL
50	2,2',4,6-Tetrachlorobiphenyl	4CL
51	2,2',4,6'-Tetrachlorobiphenyl	4CL
52	2,2',5,5'-Tetrachlorobiphenyl	4CL_2M
53	2,2',5,6'-Tetrachlorobiphenyl	4CL
54	2,2',6,6'-Tetrachlorobiphenyl	4CL
55	2,3,3',4-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_2M
56	2,3,3',4'-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_2M
57	2,3,3',5-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_2M
58	2,3,3',5'-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_2M
59	2,3,3',6-Tetrachlorobiphenyl	4CL_2M
60	2,3,4,4'-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_PP
61	2,3,4,5-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_2M
62	2,3,4,6-Tetrachlorobiphenyl	4CL
63	2,3,4',5-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_2M
64	2,3,4',6-Tetrachlorobiphenyl	4CL
65	2,3,5,6-Tetrachlorobiphenyl	4CL_2M

PCB-Kongener	IUPAC-Name	Anmerkung
66	2,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_PP
67	2,3',4,5-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_2M
68	2,3',4,5'-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_2M
69	2,3',4,6-Tetrachlorobiphenyl	4CL
70	2,3',4',5-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_2M
71	2,3',4',6-Tetrachlorobiphenyl	4CL
72	2,3',5,5'-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_2M
73	2,3',5',6-Tetrachlorobiphenyl	4CL_2M
74	2,4,4',5-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_PP
75	2,4,4',6-Tetrachlorobiphenyl	4CL_PP
76	2,3',4',5'-Tetrachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_ 2M
77	3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl	Non-ortho_4CL_PP_2M
78	3,3',4,5-Tetrachlorobiphenyl	Non-ortho_4CL_2M
79	3,3',4,5'-Tetrachlorobiphenyl	Non-ortho_4CL_2M
80	3,3',5,5'-Tetrachlorobiphenyl	Non-ortho_4CL_2M
81	3,4,4',5-Tetrachlorobiphenyl	Non-ortho_4CL_PP_2M
82	2,2',3,3',4-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
83	2,2',3,3',5-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
84	2,2',3,3',6-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
85	2,2',3,4,4'-Pentachlorobiphenyl	4CL_PP_
86	2,2',3,4,5-Pentachlorobiphenyl	4CL_ 2M
87	2,2',3,4,5'-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
88	2,2',3,4,6-Pentachlorobiphenyl	4CL
89	2,2',3,4,6'-Pentachlorobiphenyl	4CL
90	2,2',3,4',5-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
91	2,2',3,4',6-Pentachlorobiphenyl	4CL
92	2,2',3,5,5'-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
93	2,2',3,5,6-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
94	2,2',3,5,6'-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
95	2,2',3,5',6-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
96	2,2',3,6,6'-Pentachlorobiphenyl	4CL
97	2,2',3,4',5'-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
98	2,2',3,4',6'-Pentachlorobiphenyl	4CL
99	2,2',4,4',5-Pentachlorobiphenyl	4CL_PP
100	2,2',4,4',6-Pentachlorobiphenyl	4CL_PP
101	2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
102	2,2',4,5,6'-Pentachlorobiphenyl	4CL
103	2,2',4,5',6-Pentachlorobiphenyl	4CL
104	2,2',4,6,6'-Pentachlorobiphenyl	4CL
105	2,3,3',4,4'-Pentachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_PP_2M
106	2,3,3',4,5-Pentachlorobiphenyl	Mono-ortho4CL_2M
107	2,3,3',4',5-Pentachlorobiphenyl	Mono-ortho4CL_2M
108	2,3,3',4,5'-Pentachlorobiphenyl	Mono-ortho4CL_2M
109	2,3,3',4,6-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M

PCB-Kongener	IUPAC-Name	Anmerkung
110	2,3,3',4',6-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
111	2,3,3',5,5'-Pentachlorobiphenyl	Mono-ortho4CL_2M
112	2,3,3',5,6-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
113	2,3,3',5',6-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
114	2,3,4,4',5-Pentachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_PP_2M
115	2,3,4,4',6-Pentachlorobiphenyl	_4CL_PP
116	2,3,4,5,6-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
117	2,3,4',5,6-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
118	2,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_PP_2M
119	2,3',4,4',6-Pentachlorobiphenyl	4CL_PP_
120	2,3',4,5,5'-Pentachlorobiphenyl	Mono-ortho4CL_2M
121	2,3',4,5',6-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
122	2,3,3',4',5'-Pentachlorobiphenyl	Mono-ortho4CL_2M
123	2,3',4,4',5'-Pentachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_PP_2M
124	2,3',4',5,5'-Pentachlorobiphenyl	Mono-ortho4CL_2M
125	2,3',4',5',6-Pentachlorobiphenyl	4CL_2M
126	3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl	Non-ortho_4CL_PP_2M
127	3,3',4,5,5'-Pentachlorobiphenyl	Non-ortho4CL_2M
128	2,2',3,3',4,4'-Hexachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
129	2,2',3,3',4,5-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
130	2,2',3,3',4,5'-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
131	2,2',3,3',4,6-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
132	2,2',3,3',4,6'-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
133	2,2',3,3',5,5'-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
134	2,2',3,3',5,6-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
135	2,2',3,3',5,6'-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
136	2,2',3,3',6,6'-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
137	2,2',3,4,4',5-Hexachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
138	2,2',3,4,4',5'-Hexachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
139	2,2',3,4,4',6-Hexachlorobiphenyl	4CL_PP
140	2,2',3,4,4',6'-Hexachlorobiphenyl	4CL_PP
141	2,2',3,4,5,5'-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
142	2,2',3,4,5,6-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
143	2,2',3,4,5,6'-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
144	2,2',3,4,5',6-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
145	2,2',3,4,6,6'-Hexachlorobiphenyl	4CL
146	2,2',3,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
147	2,2',3,4',5,6-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
148	2,2',3,4',5,6'-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
149	2,2',3,4',5',6-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
150	2,2',3,4',6,6'-Hexachlorobiphenyl	4CL
151	2,2',3,5,5',6-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
152	2,2',3,5,6,6'-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
153	2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl	4CL_PP_2M

PCB-Kongener	IUPAC-Name	Anmerkung
154	2,2',4,4',5,6'-Hexachlorobiphenyl	4CL_PP_
155	2,2',4,4',6,6'-Hexachlorobiphenyl	4CL_PP_
156	2,3,3',4,4',5-Hexachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_PP_2M
157	2,3,3',4,4',5'-Hexachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_PP_2M
158	2,3,3',4,4',6-Hexachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
159	2,3,3',4,5,5'-Hexachlorobiphenyl	Mono-ortho_CL_2M
160	2,3,3',4,5,6-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
161	2,3,3',4,5',6-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
162	2,3,3',4',5,5'-Hexachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_ 2M
163	2,3,3',4',5,6-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
164	2,3,3',4',5',6-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
165	2,3,3',5,5',6-Hexachlorobiphenyl	4CL_2M
166	2,3,4,4',5,6-Hexachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
167	2,3',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_PP_2M
168	2,3',4,4',5',6-Hexachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
169	3,3',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl	Non-ortho_4CL_PP_2M
170	2,2',3,3',4,4',5-Heptachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
171	2,2',3,3',4,4',6-Heptachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
172	2,2',3,3',4,5,5'-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
173	2,2',3,3',4,5,6-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
174	2,2',3,3',4,5,6'-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
175	2,2',3,3',4,5',6-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
176	2,2',3,3',4,6,6'-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
177	2,2',3,3',4,5',6'-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
178	2,2',3,3',5,5',6-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
179	2,2',3,3',5,6,6'-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
180	2,2',3,4,4',5,5'-Heptachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
181	2,2',3,4,4',5,6-Heptachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
182	2,2',3,4,4',5,6'-Heptachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
183	2,2',3,4,4',5',6-Heptachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
184	2,2',3,4,4',6,6'-Heptachlorobiphenyl	4CL_PP_
185	2,2',3,4,5,5',6-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
186	2,2',3,4,5,6,6'-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
187	2,2',3,4',5,5',6-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
188	2,2',3,4',5,6,6'-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
189	2,3,3',4,4',5,5'-Heptachlorobiphenyl	Mono-ortho_4CL_PP_2M
190	2,3,3',4,4',5,6-Heptachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
191	2,3,3',4,4',5',6-Heptachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
192	2,3,3',4,5,5',6-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
193	2,3,3',4',5,5',6-Heptachlorobiphenyl	4CL_2M
194	2,2',3,3',4,4',5,5'-Octachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
195	2,2',3,3',4,4',5,6-Octachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
196	2,2',3,3',4,4',5,6'-Octachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
197	2,2',3,3',4,4',6,6'-Octachlorobiphenyl	4CL_PP_2M

PCB-Kongener	IUPAC-Name	Anmerkung
198	2,2',3,3',4,5,5',6-Octachlorobiphenyl	4CL_2M
199	2,2',3,3',4,5,5',6'-Octachlorobiphenyl	4CL_2M
200	2,2',3,3',4,5,6,6'-Octachlorobiphenyl	4CL_2M
201	2,2',3,3',4,5',6,6'-Octachlorobiphenyl	4CL_2M
202	2,2',3,3',5,5',6,6'-Octachlorobiphenyl	4CL_2M
203	2,2',3,4,4',5,5',6-Octachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
204	2,2',3,4,4',5,6,6'-Octachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
205	2,3,3',4,4',5,5',6-Octachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
206	2,2',3,3',4,4',5,5',6-Nonachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
207	2,2',3,3',4,4',5,6,6'-Nonachlorobiphenyl	4CL_PP_2M
208	2,2',3,3',4,5,5',6,6'-Nonachlorobiphenyl	4CL_2M
209	Decachlorobiphenyl	

Anhang B1: Allgemeine Daten zur Expositionsabschätzung

Datenbasis

Für die folgende Auswertung wurde auf Sekundärliteratur zurückgegriffen, in der die Datengrundlage ausführlich dokumentiert und bewertet wurde. Im einzelnen sind dies:

- der Bericht „Standards zur Expositionsabschätzung“ der „Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamtinnen und -beamten der Länder“ (AGLMB), der von der Hamburger Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales herausgegeben wurde (BAGS, 1995). Hierin werden die wissenschaftlichen Daten für Annahmen zur Expositionsabschätzung diskutiert und daraus Empfehlungen abgeleitet.
- das „Exposure Factors Handbook“ der US-amerikanischen Umweltbehörde (EPA, 1997). Die spezifischen Daten für Kinder und Jugendliche aus diesem Bericht wurde anhand einer neuen Entwurfsfassung der EPA (2000b) überprüft.

Aufgrund des stärkeren Bezugs zu Deutschland werden hierbei überwiegend die Daten des AGLMB verwendet, die Daten der EPA dienen überwiegend der Plausibilitätsprüfung. In einigen Fällen lagen nur Daten der EPA vor.

Körpergewichte

Angaben zu Körpergewichten liegen bei der AGLMB (BAGS, 1995) sehr stark differenziert vor. Die Autoren empfehlen innerhalb der Kinder und Jugendlichen die Aufteilung in verschiedenen Altersgruppen, wobei innerhalb jeder Altersgruppe die Mediane der jüngsten Gruppe herangezogen werden sollen. So wird beispielsweise innerhalb der Gruppe der 4-6 Jährigen das Alter der 4 Jährigen veranschlagt. Dies trägt nach Ansicht der Autoren dem Vorsorgegedanken Rechnung, die bei Verwendung beispielsweise eines Mittelwertes das Risiko der jüngeren Kinder unterschätzt werden würde. In der folgenden Tabelle sind die Spannen der Mediane innerhalb der jeweiligen Altersgruppen ausgewiesen. Der nach AGLMB zu veranschlagende Wert ist jeweils fett hervorgehoben. Da die weiteren Empfehlungen der AGLMB, beispielsweise zur Inhalation, geschlechtsdifferenzierte Daten ausweisen, ist es notwendig, die Körpergewichte von Mädchen und Jungen bzw. Frauen und Männern zusammenzuführen. Dies geschieht hier durch Mittelwertbildung der jeweils fett gedruckten Körpergewichte und ergibt die abgeleiteten Körpergewichte in der letzten Spalte.

Tabelle B1-1: Alters- und geschlechtsbezogene Körpergewichte in kg, Mediane

Alter	Spanne Mädchen/Frauen	Spanne Jungen/Männer	Abgeleitet
<1	**3,2**-8,3	**3,3**-8,8	3,25
1-3	**9,1**-15,0	**9,7**-15,5	9,4
4-6	**16,2**-21,6	**16,6**-22,3	16,4
7-9	**23,3**-29,0	**23,8**-29,0	23,55
10-14	**32,3**-50,9	**32,0**-51,5	32,15
15-19	**54,0**-58,0	**58,0**-68,0	56
20-75	**58,0**-67,5	**70,6**-76,0	64,3

Inhalation

Die Atemrate hängt maßgeblich von der Art der körperlichen Betätigung ab. Es liegen hierzu entsprechende Differenzierungen der AGLMB vor. In den folgenden Tabellen B1-2 und B1-3 sind die Atemraten für die Altersgruppen differenziert nach dem Maß körperlicher Aktivität dargestellt. Zur Anwendung kommt hierbei die von der AGLMB unter „wahrscheinlicher Fall“ bezeichneten Daten, bei denen es sich in der Regel um Mediane handelt.

Hierbei wurden die in Tabelle B1-1 abgeleiteten Körpergewichte aufgenommen, mit deren Hilfe die körpergewichtsbezogene Atemrate (in m^3/kg KG · d) berechnet wird.

Tabelle B1-2: Altersdifferenzierte Atemraten (in m^3/d) und körpergewichtsbezogene Atemraten ohne körperliche Aktivität

AGLMB (BAGS, 1995)				**EPA, 1997** [1]			
Alter	**m^3/d**	**kg KG**	**m^3/kg KG · d**	**Alter**	**m^3/d**	**kg KG**	**m^3/kg KG · d**
<1	1,4	3,25	0,43	< 1	4,5	9,4	0,48
1-3	2,9	9,4	0,31	1-2	6,8	12,7	0,54
4-6	5,8	16,4	0,35	3-5	8,3	17,8	0,47
7-9	8,6	23,55	0,37	6-8	10	25,1	0,40
				9-11	13,5	36,4	0,37
10-14	12	32,15	0,37	12-14	13,5	49,9	0,27
15-19	13	56	0,23	15-18	14,5	66,9	0,22
20-75	13	64,3	0,20	19- >65	13,25	78,1	0,17

[1] Bis zum Alter von 8 Jahren gibt die EPA in den Empfehlungen keine geschlechtsspezifischen Werte an. Die geschlechtsspezifischen Werte für ältere Personen wurden hier gemittelt.
Die Werte für das Körpergewicht werden von der EPA für jedes Lebensjahr getrennt angegeben. Eingetragen wurden hier die Werte für das mittlere Alter des Bereichs, beispielsweise bei 6-8-Jährigen das Körpergewicht für die 7-Jährigen.

Das in obiger Tabelle zum Ausdruck kommende höhere Atemminutenvolumen pro kg Körpergewicht bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen wird auch von der „Innenraumlufthygiene-Kommission“ (IRK) des Umweltbundesamtes in ihrem Basisschema berücksichtigt. Dort wird hierfür ein Faktor 2 bei der Ableitung des Richtwertes II (RW II) veranschlagt, der explizit nicht eine möglicherweise höhere Empfindlichkeit bei Kindern berücksichtigt, sondern allein aus der höheren körpergewichtsbezogenen Atemrate bei Kindern resultiert (Adhoc-Arbeitsgruppe, 1996).

Für die Atemrate bei körperlicher Aktivität finden die drei bei der AGLMB (BAGS, 1995) berücksichtigten Aktivitätsprofile (leicht, mäßig, intensiv) Anwendung. Aus den Daten in EPA (1997) wurde hier nur das als „moderate“ bezeichnete Aktivitätsprofil übernommen. Für Kinder finden sich dort keine nach Alter differenzierte Empfehlungen.

Tabelle B1-3: Altersdifferenzierte Atemraten (in m^3/d) und körpergewichtsbezogene Atemraten mit körperlicher Aktivität

Alter	m^3/d			kg KG	m^3/kg KG · d		
	leicht	mäßig	intensiv		leicht	mäßig	intensiv
<1	2,9	5,8	10	3,25	0,89	1,78	3,08
1-3	5,8	12	20	9,4	0,62	1,28	2,13
4-6	12	23	40	16,4	0,73	1,40	2,44
7-9	17	35	61	23,55	0,72	1,49	2,59
10-14	23	46	81	32,15	0,72	1,43	2,52
15-19	26	51	91	56	0,46	0,91	1,63
20-75	26	51	91	64,3	0,40	0,79	1,42

Die EPA (1997) gibt für Kinder unter 18 Jahren identische Werte für die Atemrate in Abhängigkeit von körperlichen Aktivität an: 1,0 m^3/h (leicht), 1,2 m^3/h (mäßig) und 1,9 m^3/h (intensiv). Damit beträgt die Erhöhung von „leicht“ auf „intensiv“ etwa einen Faktor 2, während die von AGLMB (BAGS, 1995) berichteten Daten in Tabelle B1-3 einen deutlich höheren Anstieg ausweisen.

Aktivitätsprofile

Die AGLMB (BAGS, 1995) empfiehlt zusammenfassend folgende Angaben zu Aktivitätsprofilen in Stunden/Tag.

Tabelle B1-4: Aktivitätsprofile (in h/d)

AGLMB (BAGS, 1995)					EPA, 1997 [1]		
Alter	Draußen	Drinnen		Aktiv	Alter	Draußen	Drinnen
		Schlafend	Wach				
<1	1	14	9	10			
1-3	2	12	10	12			
4-6	3	11	10	13	3-11	5,56	18,24
7-9	3	10,5	10,5	13,5			
10-14	3	10	11	14			
15-19	3	8,5	12,5	15,5			
20-75	3	7	14	17	12-	1,5	21

[1] Die nach Wochentag und Wochenende spezifizierten Angaben der EPA für Kinder wurden umgerechnet (Wochentag * 5/7, Wochenende *2/7) und diese Werte addiert. Die EPA gibt weitere Aktivitäten für Erwachsene an, die bei diesen die restlichen 1,5 Stunden pro Tag ausmachen., beispielsweise 1,3 h/d im Auto. Diese ließen sich bei Bedarf dem Innenraum oder dem Bereich „Draußen“ zuordnen. Da die EPA-Daten im Vergleich zu den AGLMB-Daten jedoch wenig altersdifferenziert sind, erfolgt hier keine weitere Auswertung.

Anhand dieser Daten kann jedoch noch keine Kombination mit den in Tabelle B1-2 und A3 berichteten altersdifferenzierten körpergewichtsbezogenen Atemraten in Abhängigkeit von der körperlichen Aktivität erfolgen. Es ist beispielsweise nicht ersichtlich, ob die 7-9 Jährigen die im Innenraum in wachem Zustand verbrachte Zeit von 10,5 Stunden mit intensiver, mäßiger oder leichter Aktivität verbringen.

Diese Angaben berichtet die AGLMB in den Datengrundlagen. Hierbei wird die Arbeit von Wichmann et al. (1993) referiert, die wiederum auf Daten der US-amerikanischen Umweltbehörde EPA zurückgreift. Mit diesen Daten lassen sich die im Innenraum und draußen verbrachten Zeiten (in Stunden/Tag) bestimmten Arten der körperlichen Aktivität zuordnen.

Tabelle B1-5: Aktivitätsprofile nach körperlicher Aktivität differenziert (in h/d). Zum Vergleich sind die mit Schlafen verbrachten Stunden/Tag (Spalte S) aus Tabelle B1-4 nochmals dargestellt

Alter	**Draußen**					**Drinnen**						**Σ**
	R	**L**	**M**	**I**	**Σ**	**R**	**S**	**L**	**M**	**I**	**Σ**	
<1	0,38	0,38	0,2	0,04	1	14	14	8,08	0,69	0,23	23	24
1-3	0,76	0,76	0,4	0,08	2	12	12	9,12	0,66	0,22	22	24
4-6	1,14	1,14	0,6	0,12	3	11	11	9,16	0,63	0,21	21	24
7-9	1,14	1,14	0,6	0,12	3	10,5	10,5	9,66	0,63	0,21	21	24
10-14	1,14	1,14	0,6	0,12	3	10,08	10	10,08	0,63	0,21	21	24
15-19	1,14	1,14	0,6	0,12	3	10,08	8,5	10,08	0,63	0,21	21	24
20-75	1,14	1,14	0,6	0,12	3	10,08	7	10,08	0,63	0,21	21	24

R: Ruheatemrate, L: Leichte Aktivität, M: Mäßig Aktivität, I: Intensive Aktivität

Die Daten zeigen, dass unter Ruheatmung hierbei bis zum Alter von 14 Jahren praktisch ausnahmslos Schlafen verstanden wird. Lediglich bei älteren Personen gibt es Zeiten (etwa 1,5 bzw. 3 Stunden) mit Ruheatmung, die nicht dem Schlaf zuzuschlagen sind.

Spezialfall Schwangere

Für schwangere Frauen liegen in den gängigen Datensammlungen zur Expositionsabschätzung kaum Daten vor. Daher werden diese hier kurz unter Angabe der Quelle diskutiert und die in Teil B verwendeten Daten vorgestellt.

Die „Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamtinnen und -beamten der Länder“ (AGLMB; BAGS, 1995) gibt in ihren „Standards zur Expositionsabschätzung“ keine spezifisches Körpergewicht für Schwangere an. In diesem Bericht werden für Frauen in den Altersgruppen 20-25, 25-30 und 30-35 Jahre Werte von 58, 59 sowie 61 kg angegeben. Unter der Annahme, dass Placenta, Fetus und Fruchtwasser ein mittleres Gewicht von weiteren 3 kg beisteuern, ergäbe sich für Schwangere ein Körpergewicht im Bereich von 61-64 kg. Im folgenden wird daher von einem mittleren Körpergewicht von 62,5 für die (aggregierte) Gruppe der 20-35 Jährigen ausgegangen.

Bezüglich der Atemrate berichten AGLMB (BAGS, 1995) und EPA (1997) eine Ruheatmung für Schwangere (8. Monat) von 14 m^3/d. Diese gehen auf Angaben der „International Commission on Radiological Protection“ (ICRP) zurück, die deutlich niedrigere Atemraten für nichtschwangere Frauen (Ruheatmung: 6,5-8,6 m^3/d) ansetzt, als von der AGLMB empfohlen (13 m^3/d). Die höhere Atemrate führt bei Schwangeren aufgrund der flacheren Atmung jedoch nicht zu einem höheren alveolenverfügbaren Atemvolumen und kann bei systemisch wirkenden Stoffen vernachlässigt werden. Bei solchen Substanzen kann somit von der gleichen Atemrate wie für nichtschwangere Frauen ausgegangen werden.

Es ergeben sich somit insgesamt folgende Daten:

Alter:	20-35 Jahre
Körpergewicht:	62,5 kg
Atemrate (Ruhe):	13 m^3/d
Atemrate (leichte Aktivität):	26 m^3/d
Atemrate (mäßige Aktivität):	51 m^3/d
Atemrate (intensive Aktivität):	91 m^3/d

Anhang B2: Spezifische Szenarien zur Expositionsabschätzung

Allgemeines

Neben den in Anhang B1 berichteten allgemeinen Expositionsannahmen ist im Fall einer Innenraumbelastung beispielsweise in Kindergärten und Schulen von speziellen Expositionsszenarien auszugehen, die im folgenden mit ihren Expositionsannahmen vorgestellt werden. Hierbei wird in allen Szenarien davon ausgegangen, dass eine Belastung beispielsweise in Kindergärten und Schulen auch bis zu 7 Stunden erfolgen kann (Kindertagesstätten bzw. Gesamtschulen). Neben diesen beiden Szenarien werden Schwangere gesondert berücksichtigt.

Die einzelnen Szenarien werden im folgenden kurz mit ihren Grundannahmen vorgestellt. Zum Hintergrund dieser Annahmen wird ausdrücklich auf Anhang B1 verwiesen, der die zugrunde liegenden Originaldaten enthält. Hierin wurden bereits die körpergewichtsbezogenen Atemraten für verschiedene körperliche Aktivitäten berechnet. Diese körpergewichtsbezogenen Atemraten sind für bestimmte Altersgruppen unterschiedlich und variieren zudem je nach körperlicher Aktivität. Wird die körperliche Aktivität und die Anzahl der Stunden, die eine Person mit dieser körperlichen Aktivität verbringt, berücksichtigt, lässt sich die körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemrate (AR_{KGA}) in $m^3/kg \cdot d$ berechnen. Die Formel für diese Berechnung lautet:

$$AR_{KGA} = \frac{(AR_{KG-R} \cdot A_R / 24h) + (AR_{KG-L} \cdot A_L / 24h) + (AR_{KG-M} \cdot A_M / 24h) + (AR_{KG-I} \cdot A_I / 24h)}{Körpergewicht\,[kg]}$$

wobei

AR_{KGA} die körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemrate in $m^3/kg \cdot d$,

AR_{KG-R} die körpergewichtsbezogene Atemrate in $m^3/kg \cdot d$ bei Ruhe (nach Tab. B1-2),

A_R die Dauer in Stunden, die in Ruhe verbracht werden (ideal nach Tab. B1-5),

AR_{KG-L} die körpergewichtsbezogene Atemrate in $m^3/kg \cdot d$ bei leichter Aktivität (nach Tab. B1-3),

A_L die Dauer in Stunden, die mit leichter Aktivität verbracht werden (ideal nach Tab. B1-5),

AR_{KG-M} die körpergewichtsbezogene Atemrate in $m^3/kg \cdot d$ bei mäßiger Aktivität (nach Tab. B1-3),

A_M die Dauer in Stunden, die mit mäßiger Aktivität verbracht werden (ideal nach Tab. B1-5),
AR_{KG-I} die körpergewichtsbezogene Atemrate in $m^3/kg \cdot d$ bei intensiver Aktivität (nach Tab. B1-3)
und A_I die Dauer in Stunden, die mit intensiver Aktivität verbracht werden (ideal nach Tab. B1-5)
ist.

In den folgenden Expositionsszenarien wird jeweils die körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemrate AR_{KGA} nach obiger Formel berechnet. Je nach Szenario werden hierbei unterschiedliche Aufenthaltsdauern im Innenraum sowie unterschiedliche Aktivitäten veranschlagt. Im Idealfall (vollständige Ausschöpfung eines Tages) können die Daten auf Tabelle B1-5 direkt übernommen werden. Oftmals werden die 24 Stunden eines Tages jedoch nicht vollständig ausgeschöpft, da ein Teil der Zeit nicht im Innenraum oder nicht im belasteten Innenraum verbracht wird (z.B. Halbtags- oder Ganztagsschule).

Für die Betrachtung der Exposition bleibt die Einheit $m^3/kg \cdot d$ bestehen, selbst wenn nur 7 Stunden in dem entsprechenden Innenraum verbracht werden, denn eine Exposition außerhalb des untersuchten Innenraums wird als nicht relevant unterstellt bzw. als in der Hintergrundbelastung enthalten angenommen.

Der szenariospezifische Wert für AR_{KGA} lässt sich anschließend in einfacher Art und Weise mit der tolerablen resorbierten Körperdosis (TRD-Wert) verknüpfen. Man erhält dann die Innenraumkonzentration für ein definiertes Szenario „X“ nach folgender Formel:

$$Innenraumkonzentration_{\ Szenario\ X}\left[\frac{mg}{m^3}\right] = \frac{f_i \cdot TRD\left[\frac{mg}{kg \cdot d}\right]}{AR_{KGA-Szenario\ X}}$$

wobei

f_i der Anteil der TRD ist, der für die Innenraumexposition veranschlagt wird (Quotierung z.B. wegen Hintergrundbelastung).

Je höher somit ein Wert für AR_{KGA} ist, desto niedriger ist die resultierende Innenraumkonzentration.

Szenario 1: Wohnraum und wohnraumähnliche Szenarien

Dieses Szenario soll eine Wohnraumnutzung repräsentieren, bei der sowohl Erwachsene als auch verschiedene Gruppen von Kindern gegenübergestellt werden. Die Zeit, die diese Gruppen außerhalb von Innenräumen verbringen, differiert nur wenig und ist bereits ab einem Alter von 4 Jahren für die verschiedenen Altersstufen identisch (vgl. Tabelle B1-5). Neben einer nicht berufstätigen erwachsenen Person sind bei dem Szenario „privater Wohnraum“ auch Kinder zu berücksichtigen, die vor der Schulpflicht keine Einrichtung wie Kindergarten o.ä. besuchen. Daher sind zunächst die Gruppen der <1, 1-3, 4-6 und 20-75 Jährigen zu berücksichtigen.

Daneben sollen hier auch „wohnraumähnliche“ Szenarien untersucht werden, in denen Personen einen Großteil der Zeit in Innenräumen zubringen. Hierzu zählen beispielsweise Internate, in denen Schüler sowohl die Unterrichtszeit als auch die private Zeit verbringen. Daher sind neben den Altersgruppen des Szenarios „privater Wohnraum“ auch die Gruppen der Spanne von 7-19 Jahren für die 24-stündige Exposition zu berücksichtigen.

Die zur Anwendung kommenden körpergewichtsbezogenen Atemraten sind in den Tabellen B1-2 und B1-3 und die Aktivitätsprofile in der Tabelle B1-5 in Anhang B1 dargestellt.

Es wird hier davon ausgegangen, dass bei allen Gruppen die Zeit im Innenraum vollständig im Wohnraum verbracht wird (23, 22 bzw. 21 Stunden für die <1, 1-3 Jährigen bzw. alle anderen Gruppen), was eine „worst case“-Annahme darstellt, da davon auszugehen ist, dass Personen die Zeit in verschiedenen auch Zeiten in anderen Innenräumen verbringen werden. Allerdings weisen die in AGLMB (BAGS, 1995) berichteten Einzeldaten darauf hin, dass die Aufenthaltsdauer in der eigenen Wohnung bei Erwachsenen durchschnittlich 15-20 Stunden/Tag beträgt.

Tabelle B2-1: Körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemrate unter Berücksichtigung des Aktivitätsprofils ($m^3/kg \cdot d$): Wohnraum und wohnraumähnliche Szenarien

Alter/	Wohnraum					Außerhalb Wohnraum					Σ
Jahre	R	L	M	I	Σ	R	L	M	I	Σ	
<1	0,251	0,3	0,1	0,030	0,602	0,007	0,014	0,015	0,005	0,041	0,643
1-3	0,155	0,236	0,035	0,020	0,426	0,010	0,020	0,021	0,007	0,058	0,484
4-6	0,160	0,279	0,037	0,021	0,476	0,017	0,035	0,035	0,012	0,099	0,574
7-9	0,162	0,290	0,039	0,023	0,491	0,018	0,034	0,037	0,013	0,102	0,593
10-14	0,155	0,302	0,038	0,022	0,495	0,018	0,034	0,036	0,013	0,100	0,595
15-19	0,097	0,193	0,024	0,014	0,314	0,011	0,022	0,035	0,008	0,076	0,390
20-35*	0,087	0,175	0,021	0,013	0,284	0,010	0,020	0,020	0,007	0,057	0,341
20-75	0,084	0,168	0,021	0,012	0,273	0,010	0,019	0,020	0,007	0,055	0,328
Plausibilitätsprüfung: mittlere Atemrate 2,1 m^3/d (<1 Jährige), 4,6 m^3/d (1-3 Jährige), 9,4 m^3/d (4-6 Jährige), 14,0 m^3/d (7-9 Jährige), 19,1 m^3/d (10-14 Jährige), 23,0 m^3/d (15-19 Jährige), 21,3 m^3/d (Schwangere), 21,1 m^3/d (20-75 Jährige)											

* 20-35 jährige Frauen, Schwangere

R: Ruheatemrate, L: leichte Aktivität, M: mäßige Aktivität, I: intensive Aktivität

Diese für alle Altersgruppen berechneten Daten lassen einige Schlüsse zu, die auch für die folgenden Berechnungen von Bedeutung sind. Insbesondere zeigen sie, dass

- die Exposition maßgeblich über den Innenraum verursacht wird;
- die <1 Jährigen die höchste Exposition aufweisen, da für sie bereits ein hoher Anteil an leichter Aktivität veranschlagt wird und sie die größte körpergewichtsbezogene Atemrate von allen Gruppen haben;
- bei den 4-6 Jährigen eine hohe Exposition zu erwarten ist, da diese Altersgruppe im Vergleich zu Erwachsenen eine deutlich und im Vergleich zu den 1-3 Jährigen eine leicht erhöhte körpergewichtsbezogene Atemrate hat (die Aktivitätsprofile im Innenraum sind sehr ähnlich);
- Erwachsene aufgrund der geringeren körpergewichtsbezogenen Atemrate die niedrigste Exposition aufweisen;
- für Schwangere keine relevant andere Exposition anzunehmen ist als für andere Erwachsene.

Szenario 2: Halbtagsschule unter Berücksichtigung schwangerer Lehrerin

Wie in Anhang B1 dargestellt, weisen Kinder im Alter von 7-9 und von 10 - 14 Jahren eine ähnliche auf das Körpergewicht bezogene Atemrate auf. Sie können daher im folgenden gemeinsam behandelt werden. Die Aktivitätsprofile im Innenraum unterscheiden sich zwar leicht, der durch Mittelung der Daten entstehende Fehler ist allerdings vernachlässigbar.

	Schüler		**Schwangere Lehrerin**
Alter:	7-9 Jahre	10-14 Jahre	20-35 Jahre
Körpergewicht:	23,55 kg	32,15 kg	62,5 kg
Atemrate (Ruhe):	8,6 m^3/d	12 m^3/d	13 m^3/d
Atemrate (leichte Aktivität):	17 m^3/d	23 m^3/d	26 m^3/d
Atemrate (mäßige Aktivität):	35 m^3/d	46 m^3/d	51 m^3/d
Atemrate (intensive Aktivität):	61 m^3/d	81 m^3/d	91 m^3/d

Da keine berufsgruppenspezifischen Daten vorliegen, wird hier davon ausgegangen, dass eine schwangere Lehrerin 4 Stunden/Tag beruflich in dem entsprechenden Innenraum verbringt. Es liegen keine Angaben zum Aktivitätsprofil für diese Personengruppe in Schulen vor. Daher wird hier angenommen, dass Schüler und Lehrerin jeweils 50% ihrer mäßigen und intensiven Aktivität im Innenraum (0,3 bzw. 0,1 h; vgl. Tabelle B1-5 in Anhang B1) in der Schule verrichten. Die restlichen 3,6 h sollen aus leichter Aktivität bestehen.

Tabelle B2-2: Körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemrate unter Berücksichtigung des Aktivitätsprofils (m^3/kg · d): Szenario Halbtagsschule

Alter (Jahre)	**Innenraumexposition**				
	R	**L**	**M**	**I**	**Σ**
7-14 (Schüler)		0,108	0,018	0,011	0,126
20-35 (Schwangere)		0,063	0,010	0,006	0,073
Plausibilitätsprüfung: mittlere Atemrate 3,0 m^3/4 h (7-9 Jährige), 4,1 m^3/4 h (10-14 Jährige), 4,6 m^3/4 h (20-35 Jährige)					

R: Ruheatemrate, L: leichte Aktivität, M: mäßige Aktivität, I: intensive Aktivität

Szenario 3: Ganztagesschule mit Berücksichtigung schwangerer Lehrerin

Es kommen die gleichen Daten wie in Szenario 2 zur Anwendung. Im Gegensatz zu diesem wird allerdings von einer Aufenthaltsdauer in einer Ganztagsschule von 7 Stunden pro Tag ausgegangen. Ferner wird angenommen, dass Schüler und Lehrerin jeweils 75 % (statt oben 50 %) ihrer mäßigen und intensiven Aktivität im Innenraum (etwa 0,5 bzw. 0,15 h; vgl. Tabelle B1-5 in Anhang B1) in der Schule verrichten. Die restlichen 6,35 h sollen aus leichter Aktivität bestehen.

Tabelle B2-3: Körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemrate unter Berücksichtigung des Aktivitätsprofils ($m^3/kg \cdot d$): Szenario Ganztagsschule

Alter (Jahre)	**Innenraumexposition**				
	R	**L**	**M**	**I**	**Σ**
7-14 (Schüler)		0,191	0,030	0,016	0,221
20-35 (Schwangere)		0,111	0,017	0,009	0,128
Plausibilitätsprüfung: mittlere Atemrate 5,2 m^3/7 h (7-9 Jährige), 7,1 m^3/7 h (10-14 Jährige), 8 m^3/7 h (20-35 Jährige)					

R: Ruheatemrate, L: leichte Aktivität, M: mäßige Aktivität, I: intensive Aktivität

Die Berechnungen für Halbtagsschulen und Ganztagsschulen weisen für Kinder und Jugendliche im Alter von 7-14 Jahren eine etwa 1,7fach höhere Exposition im Vergleich zur schwangeren Lehrerin aus. Diese höhere Exposition wird durch eine höhere körpergewichtsbezogene Atemrate bei den Kindern und Jugendlichen bis 14 Jahre im Vergleich zu Erwachsenen verursacht. Die Aktivitätsprofile sind hingegen bei beiden Gruppen ähnlich (vgl. Tabelle B1-5 in Anhang B1).

Die Exposition in der Ganztagsschule im Vergleich zur Halbtagsschule ist ebenfalls etwa um den Faktor 1,7 höher.

Szenario 4: Kindertagesstätte

Für Kinder dieser Altersgruppe liegen folgende Angaben vor (vgl. Anhang B1):

Alter:	4 - 6 Jahre
Körpergewicht:	16,4 kg
Atemrate (Ruhe):	5,8 m^3/d
Atemrate (leichte Aktivität):	12 m^3/d
Atemrate (mäßige Aktivität):	23 m^3/d
Atemrate (intensive Aktivität):	40 m^3/d

Es wird hier davon ausgegangen, dass Kinder bis zum Alter von 4 - 6 Jahren 7 Stunden/Tag im Kindergarten verbringen (Ganztageskindergarten) verbringen. Es liegen keine Angaben zum Aktivitätsprofil für diese Personengruppe in Kindertagesstätten vor. Es wird angenommen, dass die Kinder 75 % ihrer mäßigen und intensiven Aktivität im Innenraum (etwa 0,5 bzw. 0,15 h; vgl. Tabelle B1-5 in Anhang B1) in der Kindertagesstätte verrichten. Die restlichen 6,35 h sollen aus leichter Aktivität bestehen.

Tabelle B2-3: Körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemrate unter Berücksichtigung des Aktivitätsprofils (m^3/kg · d): Szenario Kindertagesstätte

Körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemrate (m^3/kg · d): Kindertagesstätte					
Alter (Jahre)	**Innenraumexposition**				
	R	**L**	**M**	**I**	**Σ**
4-6 (Kinder)		0,193	0,029	0,015	0,222
Plausibilitätsprüfung: mittlere Atemrate 3,6 m^3/7 h (4-6 Jährige)					

R: Ruheatemrate, L: leichte Aktivität, M: mäßige Aktivität, I: intensive Aktivität

Die Daten zeigen im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen in Ganztagsschulen eine nahezu identische Exposition. Dies ist ein Resultat der sehr ähnlichen körpergewichtsbezogenen Atemraten dieser Gruppen. Eine schwangere Kindergärtnerin braucht hier nicht gesondert berücksichtigt zu werden, da sich für die Atemrate der gleiche Wert wie in einer Ganztagsschule ergeben würde.

Szenario 5: Sportlehrer/Sportlehrerin in Ganztagsschule

Dieses Szenario soll eine Situation berücksichtigen, in der ein Sportlehrer oder eine Sportlehrerin sich stärker körperlich betätigt, als in den bisherigen Szenarien angenommen.

Alter: 20-75 Jahre

Körpergewicht: 64,3 kg

Atemrate (Ruhe): 13 m^3/d

Atemrate (leichte Aktivität): 26 m^3/d

Atemrate (mäßige Aktivität): 51 m^3/d

Atemrate (intensive Aktivität): 91 m^3/d

Da für diese Personengruppe keine differenzierte Aktivitätsprofile vorliegen, werden die folgenden Annahmen getroffen:

- Aufenthaltsdauer in der Schule: 7 Stunden/Tag
  davon
  2 Stunden leichter Aktivität
  3 Stunden mäßiger Aktivität
  1 Stunde mit intensiver Aktivität

Diese Annahmen repräsentieren bereits eine erhebliche körperliche Aktivität, da für 20-75 Jährige in der Regel eine mäßige Aktivität von 0,63 Stunden/Tag und eine intensive Aktivität von 0,21 Stunden/Tag angesetzt wird (vgl. Tabelle B1-5 in Anhang B1).

Tabelle B2-3: Körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemrate unter Berücksichtigung des Aktivitätsprofils (m^3/kg · d): Szenario aktiver Sportlehrer

Körpergewichts- und aktivitätsbezogene Atemrate (m^3/kg · d): Sportlehrer					
Alter (Jahre)	**Schule**				
	R	**L**	**M**	**I**	**Σ**
20-75		0,033	0,099	0,058	0,190
Plausibilitätsprüfung: mittlere Atemrate 12,2 m^3/7 h (20-75 Jährige)					

R: Ruheatemrate, L: leichte Aktivität, M: mäßige Aktivität, I: intensive Aktivität

Dieser Wert liegt unter dem Wert für Schüler in einer Ganztagsschule (0,221 $m^3/kg \cdot d$), obwohl für den Sportlehrer eine beträchtliche körperliche Aktivität angenommen wird.

Anhang B3: Relevanz der dioxinartigen PCB bei verschiedenen Expositionsszenarien

Es wurde der Fragestellung nachgegangen, welche Aufnahme dioxinähnlicher PCB (in pg TEQ/kg · d) resultiert, wenn 7,5 µg/kg · d Gesamt-PCB:

- über die Außenluft (LUA, 2000)
- als rekonstituierte Muttermilch; vgl. Studie von Arnold et al. (1999)
- bei der Aufnahme über die Nahrung (Duplikatstudien, Holland, Liem et al., 2000)
- in Form verschiedener Aroclorgemische

aufgenommen werden?

Hierzu wurden die Daten auf eine Aufnahme von 7,5 µg/kg · d Gesamt-PCB (Aufnahme der Affen in Arnold et al., 1999) normiert.

Die berechneten Aufnahmen sind in der folgenden Tabelle multipliziert mit dem jeweiligen TEF dargestellt.

1. Außenluft: Die Mittelwerte der 5 Messstationen in pg/m^3 wurden unter Standardannahmen (20 m^3/d, 70 kg KG, 100 % Resorption) auf die aufgenommene Körperdosis umgerechnet. Die erhaltenen Werte wurden auf eine Aufnahme von 7,5 µg/kg · d normiert:

PCB-Kongener	**Außenluftkonzentration (pg/m^3)**	**Aufgenommene Dosis (pg/kg · d)**	**Aufgenommene Dosis (pg/kg · d) auf 7,5 µg/kg · d normiert**
77 (n=5)	1,74	0,497	13809
126 (n=5)	0,34	0,097	2698
169 (n=2)	0,028	0,008	222
Gesamt-PCB	944,6	269,89	festgesetzt auf 7,5 µg/kg · d

2. Arnold et al., 1999: Diese stellt die Basis für den Bezug auf 7,5 µg/kg · d dar. Die Daten für die Einzelkongenere wurden aus den Angaben der Studie berechnet. Danach entsprechen 420,24 mg PCB/l verabreichter Lösung 7,5 µg/kg · d (1 mg/l entsprechen gerundet 17847 pg/kg · d).

3. Liem et al., 2000: Die Angaben liegen bereits als Körperdosis vor. Hier wurde lediglich die Aufnahme auf 7,5 µg/kg · d normiert.

4. Aroclor-Gemische: Die Angaben lagen in Gew.-% vor. Der Rechenweg ist im folgenden kurz beispielhaft für PCB 77 in Aroclor 1254 dargestellt.

0,03 Gew.% PCB 77 = 0,03 µg PCB 77 / 100 µg Aroclor
= 0,0003 µg PCB 77 / 1 µg Aroclor
= 0,00225 µg PCB 77 / 7,5 µg Aroclor
= 2250 pg PCB 77 / 7,5 µg Aroclor

Wenn ein Mensch (oder ein Affe) 7,5 µg/kg · d Aroclor 1254 aufnimmt, erfolgt hiermit eine Aufnahme von 2250 pg/kg · d PCB 77.

Vergleich der relativen Aufnahme dioxinähnlicher PCB aus der Luft und in der von Arnold et al. (1999) verwendeten Dosierung mit deren Anteilen in technischen PCB-Gemischen: alle Angaben normiert auf eine Gesamt-PCB-Aufnahme von 7,5 µg/kg · d

PCB-Kongener	TEF	Aufnahme in pg/kg · d * TEF						
		Außenluft[2]	Orale Exposition		Aroclor (EPA, 2001)			
			Arnold et al., 1999 (Affen-	Liem et al., 2000 (Nahrung)[3]	1242	1248	1254	1260
77	0,0001	1,38			2,33	3,90	0,23	
81	0,0001				0,08	0,15		
105	0,0001		34,80	8,25	3,53	10,88	22,43	1,65
114	0,0005			5,63	1,50	4,50	6,75	
118	0,0001		96,40	30,75	4,95	17,63	55,13	3,60
123	0,0001			1,50	0,23	0,60	1,13	
126	0,1	269,84		236,63				
156	0,0005		168,50	28,13	0,38	1,50	30,75	19,50
157	0,0005		59,50	5,63			7,13	0,75
167	0,00001			0,23		0,01	0,20	0,14
169	0,01	2,22		10,88				
189	0,0001		3,80	0,75			0,08	0,75
Σ pg TEQ/ kg · d		273,45	363,00	328,35	12,98	39,16	123,80	26,39
% Arnold[4]		75,33	100	90,45	3,57	10,79	34,11	7,27

[1] Nach van den Berg et al. (2001)

[2] Summe PCB = Tri- bis Decachlorbiphenyle. Mittelwerte aus den Jahresmittelwerten an 5 Messstationen des Landes Nordrhein-Westfalen (LUA, 2000). Für PCB 169 lagen die Werte nur an 2 Messstationen über der Nachweisgrenze; nur diese Werte wurden hier berücksichtigt.

[3] Die Summenbildung umfasste 29 PCB-Kongenere, in denen auch alle 6 Indikatorkongenere enthalten waren; Holland, 1994, Duplikatstudien.

[4] Prozentualer Anteil an der bei Arnold et al. (1999) aufgenommenen Dosis.

Aus der in der letzten Reihe dargestellten relativen Betrachtung ergibt sich, dass die Aufnahme dioxinähnlicher PCB (ausgedrückt als % des Wertes der Arnold-Studie)

- bei den Aroclorgemischen maximal 34 % des Wertes von Arnold et al. (1999) erreicht,
- in der Außenluft mit 75 % relativ hoch ist, was praktisch ausschließlich durch PCB 126 verursacht wird,
- bei der Aufnahme über die Nahrung eine ähnlich hohe Aufnahme dioxinähnlicher PCB (90 %) zu veranschlagen ist.

Es ist hier nochmals ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass es sich um eine **reine Relativbetrachtung** handelt, bei der für alle Medien/Pfade eine Aufnahme von 7,5 µg/kg · d Gesamt-PCB unterstellt wurde.

In Bezug auf das Kongener 126, welches in der Außenluft den entscheidenden Anteil (ausgedrückt in pg TEQ/kg · d hat) ist anzumerken, dass dieses im Innenraum nur selten untersucht wurde. Zudem lag die Nachweisgrenze bei den wenigen Messungen mit etwa 0,2-0,8 ng/m^3 (Gabrio et al., 2000; Ewers et al., 1998) deutlich über der Nachweisgrenze der Außenluftmessungen, bei denen Konzentrationen dieses Kongeners im pg/m^3-Bereich nachgewiesen wurden. Gleichwohl fanden auch Gabrio et al. (2000) dieses Kongener in einem von drei Räumen (0,1 ng/m^3).

Es folgt:

- Dioxinähnliche PCB haben in technischen Gemischen einen geringeren Anteil als in dem von Arnold et al. (1999) verwendeten Gemisch.
- Im Falle des Aroclors 1254 liegt dieser Anteil um den Faktor 2 unter dem der Studie von Arnold et al. (1999).
- Dioxinähnliche PCB liegen in der Luft in deutlich geringeren Anteilen (i.d.R < 0,1 %) vor als in technischen Gemischen und als in dem Gemisch der Studie von Arnold et al. (1999).

Diese Aussage ist allerdings wie folgt zu qualifizieren:

- Während die technischen Gemische und das von Arnold et al. (1999) verwendete Gemisch vollständig charakterisiert sind (d.h. die Summe über alle Kongenere ergibt 100 %), liegen insbesondere für die Innenraumsituation nur Daten für die Indikatorkongenere vor. Die Summenbildung erfolgt hier nach DIN/LAGA.
- Dioxinähnliche PCB wurden nur in Innenräumen bestimmt, in denen niederchlorierte Kongenere dominierten; in Räumen mit abweichenden Profilen (vgl. Gabrio et al., 2000; Neisel et al., 1999) fand keine Bestimmung dieser Kongenere statt. Da dioxinähnliche PCB definitionsgemäß mindestens 4 Chloratome

haben, könnte ihr Anteil in diesen letztgenannten Profilen höher sein als in solchen mit einem hohen Anteil der niederchlorierten PCB.

- Nur die Studie von Gabrio et al. (2000) hat den Großteil der dioxinähnlichen PCB bestimmt; in der Studie von Ewers et al. (1998) wurden nur 3 der 12 dioxinähnlichen PCB untersucht.
- In den Außenluft wurden ebenfalls nur 3 der 12 dioxinähnlichen PCB bestimmt; diese wurden wiederum nicht von Arnold et al. (1999) verabreicht.
- In der Nahrung können dioxinähnliche PCB, vor allem das Kongener 118, in relevanten Anteilen enthalten sein. Da die Summenbildung hier jedoch nur über 29 Kongenere erfolgte und zudem 2 der 12 dioxinähnlichen Kongenere nicht gemessen wurden, sind die Daten mit erheblicher Unsicherheit behaftet.
- Dioxinähnliche PCB-Kongenere mit den höchsten TEF (0,1 für PCB 126 und 0,01 für PCB 169) wurden von Arnold et al. (1999) nicht verabreicht, fanden sich jedoch in der Außenluft (0,28-0,47 pg/m^3 PCB 126 und etwa 0,03 pg/m^3 PCB 169; LUA, 2000). Im Innenraum lag die Nachweisgrenze für diese beiden Kongenere i.d.R. bei 200-800 pg/m^3 (Ewers et al., 1998; Gabrio et al., 2000). Letztere konnten jedoch in einem Schulraum PCB 126 in einer Konzentration von 100 pg/m^3 nachweisen.

Einschränkend zu den Vergleichen mit Aroclor-Gemischen ist nach Kodavanti et al. (2001) zu beachten, dass Aroclor 1254 verschiedener Herkunft auch deutlich unterschiedlich zusammengesetzt sein kann und somit auch gewisse Schwankungen in der Wirkung (Toxizität) zu unterstellen sind.

Vergleich der Anteile dioxinähnlicher PCB in der Luft und in der von Arnold et al. (1999) verwendeten Dosierung mit deren Anteilen in technischen PCB-Gemischen (Alle Angaben in %)

PCB-Kongener	Inhalative Exposition			Orale Exposition		Technische Gemische [3]					
	Außenluft [1]	Innenraumluft [2]		Arnold et al., 1999 (Affenstudie)	Liem et al., 2000 (Nahrung)[3]	Clophen (DFG, 1988)		Aroclor (EPA, 2001)			
		Ewers et al., 1998	Gabrio et al., 2000			A30	A60	1242	1248	1254	1260
77	0,16-0,22	0,02-0,05	0,01			0,05	0,05	0,31	0,52	0,03	
81								0,01	0,02		
105			0,01-0,02	4,64	1,10			0,47	1,45	2,99	0,22
114			< 0,01		0,15			0,04	0,12	0,18	
118			0,05-0,09	12,86	4,10	0,2	1,31	0,66	2,35	7,35	0,48
123			< 0,01		0,20			0,03	0,08	0,15	
126	0,02-0,06	< NG	< 0,01		0,03						
156			< NG	4,49	0,75		0,91	0,01	0,04	0,82	0,52
157			< NG	1,58	0,15					0,19	0,02
167			< NG		0,30				0,01	0,27	0,19
169	ca. 0,004	< NG	< NG		0,01						
189			< NG	0,51	0,10					0,01	0,10
Summe				24,08	6,90	0,25	2,27	1,53	4,59	11,99	1,53

Leere Felder bedeuten, dass
- das entsprechende Kongener nicht gemessen wurde (Außenluft, Innenraumluft, orale Exposition über die Nahrung)
- das entsprechende Kongener nicht verabreicht wurde (Fütterungsstudie)
- das entsprechende Kongener nicht (oder nur in extrem geringen Konzentrationen) in dem Gemisch auftritt (technische Gemische).

[1] Summe PCB = Tri- bis Decachlorbiphenyle. Spanne der Anteile basierend auf Jahresmittelwerten an 5 Messstationen des Landes Nordrhein-Westfalen (LUA, 2000).

[2] PCB-Summenbildung durch Multiplikation der 6-Indikatorkongenere mit dem Faktor 5. Spanne der Anteile basierend auf jeweils mehreren Messungen; Daten aus Ewers et al. (1998) und Gabrio et al. (2000). In beiden Fällen lagen in der untersuchten Räumen PCB-Profile mit einem dominanten Anteil niederchlorierter Kongenere vor. In Gebäuden mit einem abweichenden Profil (höhere Anteile höherchlorierter Kongenere bei Gabrio et al. (2000)) wurde keine Bestimmung dioxinähnlicher PCB vorgenommen. In der Studie von Neisel et al. (1999), in der ebenfalls eine Dominanz höherchlorierter Kongenere gefunden wurde, fand ebenfalls keine Bestimmung dioxinähnlicher PCB statt.

[3] Die Summenbildung umfasste 29 PCB-Kongenere, in denen auch alle 6 Indikatorkongenere enthalten waren; Holland, 1994, Duplikatstudien.

Anhang C1: Frage-/Antwortkatalog zur Anhörung am 10. Oktober 2001[7]: Zentrale Probleme in der toxikologischen Bewertung von PCB im Innenraum

Der folgende Fragekatalog enthält einige zentrale Aspekte bei der PCB-Bewertung, die für die regulatorische Diskussion bei der Aufstellung eines Innenraumwerts von Bedeutung sind. Viele zusätzliche und detailliertere Fragen wären zwar ebenfalls von Interesse, sind jedoch für eine Richtungsentscheidung nachgeordnet. Auf diesem Hintergrund sind im folgenden Kernfragen aufgelistet, die bei einem Fachgespräch zum Innenraumwert für PCB erörtert werden sollten. Für die Kommentierung einzelner oder aller Teilfragen wären wir dankbar.

1. Fragen zur Toxikologie

1) Für den oralen Aufnahmepfad wird beim vorliegenden Vorschlag als kritische Toxizität die Immuntoxizität und die Entwicklungsneurotoxizität angesehen. Stimmen Sie damit überein, dass diese Endpunkte in der PCB-Bewertung für den Niedrigdosisbereich prioritär und in ihrer Kausalität hinreichend abgesichert sind?

2) Beim vorliegenden Vorschlag wird eine niedrigste Effektdosis (LOAEL) von 5-7,5 µg/kg · d für die oben genannten Endpunkte im Tierexperiment auf Basis von Studien von Tryphonas et al. (1989; 1991) sowie Rice (1999) und Rice und Hayward (1999) angenommen. Stützen Sie diese angenommene Extrapolationsbasis?

[7] Die bei der Diskussion am 9.10.2001 aufgetretenen Fragen und Kommentare (vgl. auch Protokoll zu der Anhörung; hier als Anhang C2) sowie neuere Literatur sind in dem vorliegenden Gutachtenstext berücksichtigt. Einige Werte und Eckpunkte des Fragekatalogs entsprechen somit nicht dem Sachstand des vorliegenden Textes.

3) In dem vorliegenden Vorschlag wird ein Gesamtextrapolationsfaktor von 300 auf Basis des vorgefundenen LOAEL gewählt und dieser u.a. mit hochgerechneten epidemiologischen Effektkonzentrationen auf Basis niederländischer und deutscher Studien (Weisglas-Kuperus et al., Winneke et al.) gestützt. Daraus leitet sich eine tolerierbare zugeführte bzw. resorbierte tägliche Dosis von 15 ng/kg · d (TRD-Wert; analog TDI/ADI-Werten) ab. Stützen Sie den Wert in seiner Höhe?

4) Für die Ableitung einer tolerierbaren täglichen Aufnahmedosis nach Inhalation wird eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation vorgenommen. Halten Sie diese (im Rahmen noch tolerierbarer Unsicherheiten) für zulässig und würden Sie hierbei ebenfalls von etwa gleicher Resorption nach oraler bzw. inhalativer PCB-Aufnahme ausgehen?

5) Der Vorschlag geht davon aus, dass in gewissem Rahmen die toxikologische Potenz verschiedener komplexer PCB-Gemische als ähnlich angenommen werden kann. So wird es auch (im Rahmen tolerierbarer Unsicherheiten) als vertretbar angesehen, für PCB-Kongenerenprofile, wie sie über die Innenraumluft aufgenommen werden, eine Toxizität anzunehmen, wie sie dem technischen Gemisch Aroclor 1254 entspricht, das (neben einem PCB-Gemisch in Zusammensetzung ähnlich der Muttermilch) in oben genannte tierexperimentellen Studien verwendet wurde. Halten Sie diese Übertragung in Anbetracht der Datenlage für tolerierbar?

2. Fragen zur Exposition

6) In dem Vorschlag wird für die gegenwärtige Hintergrundbelastung über Nahrungsmittel eine durchschnittliche Rate von 50 ng Gesamt-PCB /kg · d angenommen, wobei zugleich eine Spanne von 30-80 ng Gesamt-PCB /kg · d als Hintergrundbelastung ausgewiesen wird. Halten Sie die abgeschätzte Hintergrundbelastung in ihrer Höhe für gerechtfertigt?

7) In dem Vorschlag wird auf Basis der Erhebungen in Schleswig-Holstein (Mohr, 1994) ein 95-Perzentil der Innenraumkonzentrationen mit PCB von 100 ng/m^3 (Räume ohne spezifische Belastungsquelle) angegeben. Halten Sie diese Abschätzung in ihrer

Höhe für gerechtfertigt, um die Innenraumkonzentration (Hintergrund) zu beschreiben?

8) In dem Vorschlag wird anstelle der „üblichen“ Annahmen von Atemrate (20 m^3/Tag) und Gewicht (70kg) (resultierender Faktor: 0,29 m^3/kg und Tag) ein um den Faktor 2 erhöhter Wert (0,6 m^3/kg und Tag) vorgeschlagen, der durch die höhere Atemrate, die Aktivität und das niedrigere Körpergewicht von Kindern bedingt ist. Dies entspricht auch dem Vorschlag der Innenraumlufthygiene-Kommission. Halten Sie diese Konvention als Grundlage für Expositionsabschätzungen im Innenraum für gerechtfertigt?

9) In dem Vorschlag werden zwei Basisszenarien für die Exposition in Innenräumen aufgestellt, die durch verschiedene „aktivitäts- und körpergewichtsbezogene Atemraten“ charakterisierbar sind. Auf dieser Grundlage soll in Wohnräumen die tolerierbare Schadstoffkonzentration um den Faktor 3 niedriger liegen als in Schulen, Kindergärten etc. mit einer Nutzung von bis zu 7 Stunden. Halten Sie diese Unterteilung nach Nutzungsbedingungen für qualitativ (keine Abstufungen?, mehr Abstufungen?) und quantitativ (Faktor 3) gerechtfertigt?

3. Fragen zu den Innenraumwerten

10) Angesichts der überhöhten Hintergrundbelastung (PCB-Aufnahme über Nahrungsmittel) wird vorgeschlagen, statt eines toxikologisch begründeten Innenraumwertes vorübergehend das 95-Perzentil der Innenraumkonzentration von unbelasteten Räumen als regulatorischen Maßstab („bis zu diesem Wert zur Zeit kein Handeln erforderlich“) heranzuziehen, ohne nach Nutzungsbedingungen (Ganztags/Teilzeitig) zu unterscheiden. Unterstützen Sie diesen Ansatz?

11) Zugleich werden als Zielprojektion RW I- und RW II- Werte nach der Methodik der IRK abgeleitet, wobei eine anzustrebende Hintergrundbelastung von ≤12 ng Gesamt-PCB/kg · d zugrunde gelegt wird und in die Ableitung einbezogen wird. Unterstützen Sie diesen Ansatz?

12) Ein vorläufiger gefahrenbezogener Interventionswert („Sofortiges Handeln erforderlich“) wird angesichts der vorliegenden Hintergrundbelastung gegenwärtig als nicht (bzw. nicht allein) toxikologisch begründbar angesehen. Können Sie einen toxikologisch begründbaren Interventionswert für PCB rechtfertigen oder können Sie im Sinne einer Risikoabwägung einen anderweitig begründeten Interventionswert vorschlagen? Lässt sich eine hinreichend qualifizierte Matrix mit einer Zuordnung von Effektschwere und -häufigkeit zur PCB-Konzentration erstellen, um für die Intervention als behördliches Handeln eine fachliche Begründung zu liefern?

Anhang C2: Protokoll des LUA zur Anhörung

Ergebnisprotokoll

der „Experten/-innen-Anhörung zur toxikologischen Bewertung polychlorierter Biphenyle (PCB) bei inhalativer Aufnahme“ im Landesumweltamt NRW, am 09. Oktober 2001

(Teilnehmer/-innen siehe Anlage)

Frau Staatssekretärin Friedrich und Herr Dr. Irmer, Herr Dr. Krause und Frau Dr. Foth begrüßten die Anwesenden.

Frau Friedrich hob hervor, dass NRW keinen Alleingang in der Verabschiedung von Beurteilungsmaßstäben für PCB-Innenraumluftkonzentrationen plane, sondern dass die Erkenntnisse aus der Studie und aus dem Fachgespräch in die Diskussion mit den anderen Bundesländern eingebracht werden. Das wissenschaftliche Fachgespräch solle in offener Diskussion Konsens, Dissens und zu klärende Fragen zur Bewertung von PCB zusammentragen und damit der Vorbereitung einer Positionsfindung des MUNLV in den zuständigen Gremien dienen.

In einem Einleitungsreferat fassten Herr Dr. Kalberlah und Herr Dr. Schulze die wesentlichen Elemente der von FoBiG im Auftrag des LUA erarbeiteten Neubewertung PCB zusammen.

Die Diskussion wurde entlang des von FoBiG vorgeschlagenen Fragenkataloges geführt.

1. *Für den oralen Aufnahmepfad wird beim vorliegenden Vorschlag als kritische Toxizität die Immuntoxizität und die Entwicklungsneurotoxizität angesehen. Stimmen Sie damit überein, dass diese Endpunkte in der PCB-Bewertung für den Niedrigdosisbereich prioritär und in ihrer Kausalität hinreichend abgesichert sind?*

Grundsätzlich wurde der Endpunkt immuntoxikologischer Effekte nach PCB-Exposition bestätigt. Unter den geladenen Fachleuten bestand Einigkeit, dass PCB immuntoxische Wirkungen aufweist. Es wurde jedoch auf relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Höhe der Wirkschwelle, der Studienqualität und der Adversität des beobachteten Effekts hingewiesen.

So wurde von einzelnen Teilnehmern der Dosisbereich als unsicher angesehen, da der gewählte LOAEL (lowest observed adverse effect level) möglicherweise bereits als NOAEL (no observed adverse effect level) zu werten sei. Daher wurde eine Absicherung der gewählten Interpretation durch Immunologen erwünscht. Auch die Validität der Befunde an Affen wurde aufgrund der kleinen Tierzahl, möglicher Vorinfektionen und der möglicherweise schlechten Validierung des Testsystems am Affen in Frage gestellt. Es wurde angemerkt, dass die Befunde an Affen nicht durch die Arbeiten weiterer Forschergruppen bestätigt seien. Ungünstigerweise lägen darüber hinaus lediglich Angaben über zugeführte PCB-Dosen, nicht jedoch über die Körperlast in mg/kg Fett vor. Die Belastbarkeit der tierexperimentellen Befunde wurde in Frage gestellt.

Die Humanbefunde wurden nicht intensiv diskutiert. Es wurde einerseits auf eine hierzu zu einem späterem Zeitpunkt stattfindende Diskussion in Berlin verweisen,

andererseits die Möglichkeit von Störeinflüssen auf die Bewertung (z.B. Dioxin-einfluss) erwogen.

Der kritische Wirkendpunkt Neurotoxizität wurde nicht kontrovers diskutiert. Grundsätzlich bestätigte Dr. Lilienthal die vom Gutachter vorgetragene Datenbasis und quantitative Interpretation als valide.

2. *Beim vorliegenden Vorschlag wird eine niedrigste Effektdosis (LOAEL) von 5-7,5 µg/kg · d für die oben genannten Endpunkte im Tierexperiment auf Basis von Studien von Tryphonas et al. (1989; 1991) sowie Rice (1999) und Rice und Hayward (1999) angenommen. Stützen Sie diese angenommene Extrapolationsbasis?*

Die überwiegende Mehrheit der Fachleute gab zu Protokoll, dass unter Berück—sichtigung beider Wirkendpunkte (Neurotoxizität und Immuntoxizität) die niedrigste Effektdosis im Tierexperiment in der Größenordnung des von FoBiG angegebenen Wertes als Extrapolationsbasis angenommen werden müsse. Einige TeilnehmerInnen gaben dieses Votum jedoch unter Vorbehalt auf eine ausführlichere Dokumentation der für die Immuntoxizität herangezogenen tierexperimentellen Studien ab.

3. *In dem vorliegenden Vorschlag wird ein Gesamtextrapolationsfaktor von 300 auf Basis des vorgefundenen LOAEL gewählt und dieser u.a. mit hochgerechneten epidemiologischen Effektkonzentrationen auf Basis niederländischer und deutscher Studien (Weisglas-Kuperus et al., Winnecke et al.) gestützt. Daraus leitet sich eine tolerierbare zugeführte bzw. resorbierte tägliche Dosis von 15 ng/kg · d (TRD-Wert; analog TDI/ADI-Werten) ab. Stützen Sie den Wert in seiner Höhe?*

Dr. Lilienblum schlug Korrekturen an einzelnen Teilextrapolationsfaktoren vor. Ihm wurde entgegengehalten, dass der von FoBiG angesetzte Gesamtextrapolationsfaktor zu einer berechneten tolerierbaren Dosis für den Menschen führe, die auch durch die

epidemiologischen Befunde gestützt wird. Ausserdem komme die US-EPA bei etwas anderer Rundung zu einer vergleichbaren Bewertung.

Prof. Dr. Greim vermutete bei der von FoBiG dokumentierten Effektdosis für die immuntoxischen Befunde bereits den NOAEL. Ein entsprechender Extrapolationsfaktor (LOAEL-NOAEL) müsse daher entfallen. Auf die neurotoxischen Befunde, die einen LOAEL in gleicher Größenordnung begründen, ging Prof. Dr. Greim nicht ein.

Mehrheitlich bestand die Auffassung, dass in der Gesamtbetrachtung eine tolerierbare Dosis in der Größenordnung der von FoBiG vorgeschlagenen 15 ng / (kg KG)$^{-1}$ d^{-1} zu liegen komme.

4. *Für die Ableitung einer tolerierbaren täglichen Aufnahmedosis nach Inhalation wird eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation vorgenommen. Halten Sie diese (im Rahmen noch tolerierbarer Unsicherheiten) für zulässig und würden Sie hierbei ebenfalls von etwa gleicher Resorption nach oraler bzw. inhalativer PCB-Aufnahme ausgehen?*

Dem Prinzip der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation wurde nicht widersprochen.

Die von FoBiG angenommene inhalative Resorptionsquote von 100% wurde jedoch quantitativ von Dr. Pauluhn in Zweifel gezogen. Prof. Dr. Greim stützte die Zweifel. Bei lipophilen Substanzen sei nach Ansicht von Dr. Pauluhn ohne näheres Wissen von einer Resorptionsquote von 30% auszugehen. Dies sei u. a. an der deutlich lipophilen Substanz D4 erkennbar, bei der nur 12% resorbiert würden. Untersuchungen von Marc Utell (Univ. Rochester) lieferten den Hintergrund für diese Annahme.

Dr. Kalberlah bestätigte die angesprochene Unsicherheit der Datenlage, referierte jedoch Daten anderer lipophiler Substanzen mit hoher Resorptionsquote, die die Annahme von FoBiG stützen. Die konservative Annahme von 100% beinhalte auch die dermale Aufnahme. Von verschiedenen Fachleuten wurde diese Einschätzung geteilt.

Studien, die eine niedrigere Resorption für PCB belegen, wurden nicht angeführt.

5. *Der Vorschlag geht davon aus, dass in gewissem Rahmen die toxikologische Potenz verschiedener komplexer PCB-Gemische als ähnlich angenommen werden kann. So wird es auch (im Rahmen tolerierbarer Unsicherheiten) als vertretbar angesehen, für PCB-Kongenerenprofile, wie sie über die Innenraumluft aufgenommen werden, eine Toxizität anzunehmen, wie sie dem technischen Gemisch Aroclor 1254 entspricht, das (neben einem PCB-Gemisch in Zusammensetzung ähnlich der Muttermilch) in oben genannten tierexperimentellen Studien verwendet wurde. Halten Sie diese Übertragung in Anbetracht der Datenlage für tolerierbar?*

Die möglicherweise unterschiedliche Zusammensetzung von PCB-Gemischen und deren Bedeutung wurde intensiv thematisiert.

Es bestand Einigkeit darüber, dass die Datenlage zur Übertragbarkeit von in Fütterungsversuchen mit definierten PCB-Gemischen gewonnenen Erkenntnissen auf die Toxizität von anders zusammengesetzten Innenraumgemischen schlecht sei. Insbesondere über den Anteil niederchlorierter PCBs in der Innenraumluft wurde kontrovers diskutiert. Einigkeit bestand ferner darüber, dass bestehende Daten zu PCB-Gemischen in der Innenraumluft sehr heterogene Kongenerenprofile aufweisen können.

Angesichts der schlechten Datenlage schlugen verschiedene ExpertInnen vor, der Empfehlung von FoBiG zu folgen und für die Standardsetzung im Zweifelsfall eine Toxizität analog zu Aroclor 1254 zu unterstellen. Sollten im Einzelfall spezifische Kenntnisse über eine Innenraumbelastung mit vorwiegend niederchlorierten Kongeneren vorliegen, könne dann im konkreten Fall u. U. eine schnellere Elimination und damit eine niedrigere Toxizität des Gemisches angenommen werden.

In den übrigen Beiträgen wurden jedoch erhebliche Zweifel an dieser Empfehlung geäußert. Als Begründung wurde unter Verweis auf Neisel et al. angeführt, dass sich auch nach Aufenthalt in hochbelasteten Räumen im Biomonitoring keine erhöhte

PCB-Belastung fände. Dies lasse sich darüber erklären, dass die niedrigchlorierten Kongenere relativ schnell abgebaut und ausgeschieden würden.

Dr. Kalberlah merkte an, dass es sehr wohl Daten gebe, die erlauben, eine erhöhte Belastung im Blut mit einem Aufenthalt in belasteten Innenräumen in Verbindung zu bringen. Herr Rauchfuss kritisierte die Sensitivität des Biomonitorings bei hoher oraler Hintergrundbelastung und ergänzte, dass die Debatte um das Human-Biomonitoring außerdem jegliche Regelungen zur inhalativen Aufnahme in Zweifel ziehe und nicht nur speziell auf den hier diskutierten Vorschlag zuträfe.

6. *In dem Vorschlag wird für die gegenwärtige Hintergrundbelastung über Nahrungsmittel eine durchschnittliche Rate von 50 ng Gesamt-PCB /kg · d angenommen, wobei zugleich eine Spanne von 30-80 ng Gesamt-PCB /kg · d als Hintergrundbelastung ausgewiesen wird. Halten Sie die abgeschätzte Hintergrundbelastung in ihrer Höhe für gerechtfertigt?*

Es wurde zugestimmt, dass durch die derzeitige Hintergrundbelastung eine Aufnahme zwischen 30 und 80 ng Gesamt-PCB / (kg KG)$^{-1}$ d^{-1} anzunehmen sei.

7. *In dem Vorschlag wird auf Basis der Erhebungen in Schleswig-Holstein (Mohr, 1994) ein 95-Perzentil der Innenraumkonzentrationen mit PCB von 100 ng/m^3 (Räume ohne spezifische Belastungsquelle) angegeben. Halten Sie diese Abschätzung in ihrer Höhe für gerechtfertigt, um die Innenraumkonzentration (Hintergrund) zu beschreiben?*

Es wurde in Zweifel gezogen, ob es sich bei den von FoBiG für die Hintergrundbelastung der Innenraumluft in Höhe angeführten 100 ng PCB-Gesamt/m³ wirklich um das 95-Perzentil der Erhebungen aus Schleswig-Holstein handele. Unabhängig von der genauen Perzentilangabe bestand jedoch kein grundsätzlicher Dissens unter den ExpertInnen, dass die Hintergrundkonzentration in Räumen ohne primäre Belastungsquelle bis zu 100 ng/m³ reiche. Diese Annahme wurde von Prof.

Dr. Ewers und Prof. Dr. Hempfling unter Berufung auf eigene Messungen untermauert.

8. *In dem Vorschlag wird anstelle der "üblichen" Annahmen von Atemrate (20 m^3/Tag) und Gewicht (70kg) (resultierender Faktor: 0,29 m^3/kg und Tag) ein um den Faktor 2 erhöhter Wert (0,6 m^3/kg und Tag) vorgeschlagen, der durch die höhere Atemrate, die Aktivität und das niedrigere Körpergewicht von Kindern bedingt ist. Dies entspricht auch dem Vorschlag der Innenraumlufthygiene-Kommission. Halten Sie diese Konvention als Grundlage für Expositions-abschätzungen im Innenraum für gerechtfertigt?*

Herr Konietzka merkte an, dass zwar die kindliche Atemrate und Aktivität höher sei, bei gleichzeitig niedrigerem Körpergewicht, dass Kindern allerdings im Allgemeinen auch eine erhöhte Eliminationsrate unterstellt werden müsse. Dr. Kalberlah hielt dem entgegen, dass dies für persistierende Substanzen wie PCB nicht als gesichert angenommen werden könne. Für PCB seien entsprechende Daten nicht verfügbar. Es sei daher unter konservativen Annahmen, analog zum Vorschlag der Innenraum-Kommission, der Faktor 2 berechtigt.

Dr. Pauluhn bestritt, dass die Atemrate eine Rolle spiele. Lediglich der PCB-Gradient zwischen Blutkonzentration und Atemluft sei für die Aufnahmedosis ausschlaggebend. Prof. Dr. Greim schloss sich dieser Einschätzung an. Auf Rückfrage räumt Dr. Pauluhn jedoch ein, dass speziell für PCB keine entsprechenden Daten vorliegen.

9. *In dem Vorschlag werden zwei Basisszenarien für die Exposition in Innenräumen aufgestellt, die durch verschiedene "aktivitäts- und körpergewichtsbezogene Atemraten" charakterisierbar sind. Auf dieser Grundlage soll in Wohnräumen die tolerierbare Schadstoffkonzentration um den Faktor 3 niedriger liegen als in Schulen, Kindergärten etc. mit einer Nutzung von bis zu 7 Stunden. Halten Sie diese Unterteilung nach Nutzungsbedingungen für qualitativ (keine Abstufungen?, mehr Abstufungen?) und quantitativ (Faktor 3) gerechtfertigt?*

Die Mehrzahl der anwesenden Fachleute hielt eine zweigeteilte Abstufung der Expositionsszenarien für gerechtfertigt. Über die Form der Unterteilung – nach Nutzungsart (Wohnräume - öffentliche Räume) oder Nutzungsdauer (mehr oder weniger als 7 Stunden) – bestanden unterschiedliche Auffassungen.

Prof. Dr. Hempfling schlug eine dreistufige Unterteilung vor. Konietzka und Dr. Rosskamp hielten für das Vorsorgeniveau einen nicht gestuften Wert für erforderlich.

Über die Größenordnung eines Faktors wurde nicht diskutiert.

Die Fragen 10-12 wurden gemeinsam diskutiert:

10. *Angesichts der überhöhten Hintergrundbelastung (PCB-Aufnahme über Nahrungsmittel) wird vorgeschlagen, statt eines toxikologisch begründeten Innenraumwertes vorübergehend das 95-Perzentil der Innenraumkonzentration von unbelasteten Räumen als regulatorischen Maßstab ("bis zu diesem Wert zur Zeit kein Handeln erforderlich") heranzuziehen, ohne nach Nutzungsbedingungen (Ganztags/Teilzeitig) zu unterscheiden. Unterstützen Sie diesen Ansatz?*

Prof. Dr. Greim stellte die Annahme einer überhöhten Hintergrundbelastung basierend auf seiner vorangegangenen Kritik in Frage. Herr Rauchfuss entgegnete, dass aus den vorangegangenen mehrheitlichen Einschätzungen – eine tolerierbare Körperdosis müsse in der Größenordnung 15 ng / (kg KG)$^{-1}$ d^{-1} angenommen werden und die tägliche Belastung läge zwischen 30 und 80 ng / (kg KG)$^{-1}$ d^{-1} – zu folgern sei, dass die Annahme einer erhöhten Hintergrundbelastung plausibel sei. Dr. Lilienblum erklärte, dass tolerable Körperdosis und Hintergrundbelastung zumindest eng beieinander liegen. Andere TeilnehmerInnen stützten diese Einschätzung.

Zweifel, ob das 95-Perzentil der PCB-Konzentrationen in nicht durch primäre Quellen belasteten Innenräumen 100 ng/m³ betrage, wurden erneut geäußert.

11. *Zugleich werden als Zielprojektion RW I- und RW II- Werte nach der Methodik der IRK abgeleitet, wobei eine anzustrebende Hintergrundbelastung von ≤12 ng Gesamt-PCB /kg · d zugrunde gelegt wird und in die Ableitung einbezogen wird. Unterstützen Sie diesen Ansatz?*

12. *Ein vorläufiger gefahrenbezogener Interventionswert ("Sofortiges Handeln erforderlich") wird angesichts der vorliegenden Hintergrundbelastung gegenwärtig als nicht (bzw. nicht allein) toxikologisch begründbar angesehen. Können Sie einen toxikologisch begründbaren Interventionswert für PCB rechtfertigen oder können Sie im Sinne einer Risikoabwägung einen anderweitig begründeten Interventionswert vorschlagen? Lässt sich eine hinreichend qualifizierte Matrix mit einer Zuordnung von Effektschwere und -häufigkeit zur PCB-Konzentration erstellen, um für die Intervention als behördliches Handeln eine fachliche Begründung zu liefern?*

ad 10-12)

Auf quantitative Angaben zur Begrenzung von PCB in der Innenraumluft konnten die ExpertInnen sich nicht einigen.

Insgesamt stellte ein Interventionswert in Höhe von 100 ng / m³ die Ausgangsbasis der mehrheitlich geäußerten Überlegungen dar. Wie ein solcher Wert jedoch zu begründen sei, da er nicht toxikologisch hergeleitet wurde, und welche gesundheitlichen Wirkungen entsprechend auch bei Einhaltung dieses Wertes zu unterstellen seien, blieb strittig. Auch die Frage ob und in welchem Umfang unter 100 ng / m³ saniert werden könne, blieb offen. Ein Sanierungszielwert wurde mehrheitlich nicht benannt.

Dr. Rosskamp stellte in Aussicht, dass sich die Innenraum-Kommission diesen Fragen widmen werde.

FoBiG erklärte sich bereit, die aufgeworfenen Fragen im Rahmen eines vom LUA zu beauftragenden Zusatzgutachtens zu vertiefen und soweit möglich zu klären.

Anhang C3: Teilnehmer der Anhörung

Herr Dr. A. Czepuk
Bundesministerium für Umwelt,
Naturschutz und Reaktorsicherheit
Postfach 12 06 29
53048 Bonn

Herr Prof. Dr. H. H. Dieter
Umweltbundesamt, FG II 4.7
Corrensplatz 1
14195 Berlin

Herr Dr. J. Dullin
Verbraucher-Zentrale NRW
Mintropstr. 27
40215 Düsseldorf

Herr Prof. Dr. U. Ewers
Hygiene-Institut des Ruhrgebietes
Rotthauser Str. 19
45879 Gelsenkirchen

Frau Prof. Dr. H. Foth
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Institut für Umwelttoxikologie
Franzosenweg 1a
06097 Halle/S.

Frau Staatssekretärin Friedrich
Ministerium für Umwelt und
Naturschutz, Landwirtschaft und
Verbraucherschutz des Landes
Nordrhein-Westfalen (MUNLV)
40190 Düsseldorf

Herr Dr. P. Fürst
Chemisches Landes- und Staatliches
Veterinär-Untersuchungsamt
Sperlichstr. 19
48151 Münster

Herr Dr. G. Krause
Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen
Postfach 10 23 63
45023 Essen

Herr Dr. H. Kruse
Institut für Toxikologie
Universitätsklinik Kiel
Brunswickerstr. 10
24105 Kiel

Herr T. Lenius
Bund für Umwelt und Naturschutz
Deutschland
Am Köllnischen Park 1
10179 Berlin

Herr Dr. W. Lilienblum
Niedersächsisches Landesamt für Ökologie
Göttinger Str. 14
30449 Hannover

Herr Dr. H. Lilienthal
Medizinisches Institut für Umwelthygiene
Auf'm Hennekamp 50
40225 Düsseldorf

Herr MRgt Linnenkamp
Ministerium für Umwelt und Naturschutz,
Landwirtschaft und Verbraucherschutz des
Landes Nordrhein-Westfalen (MUNLV)
40190 Düsseldorf

Frau Dr. O. Mekel
Universität Bielefeld, Fakultät für
Gesundheitswissenschaften
Postfach 10 01 31
33501 Bielefeld

Herr Prof. Dr. H. Greim
Senatskommission der DFG zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe
Technische Universität München
Hohenbachernstr. 15-17
85350 Freising-Weihenstephan

Herr Dr. G. Neumaier
Umweltbundesamt
Bismarckplatz 1
14193 Berlin

Herr Dr. M. Hassauer
FoBiG, Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH
Werderring 16
79098 Freiburg

Herr Dr. Olberding
Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (MUNLV)
40190 Düsseldorf

Frau MR'in Dr. Hein
Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (MUNLV)
40190 Düsseldorf

Herr Dr. J. Pauluhn
Bayer AG, Institut für Toxikologie
Postfach 10 17 09
42096 Wuppertal

Herr Prof. Dr. R. Hempfling
Institut Fresenius
Keuperstr. 4
95448 Bayreuth

Herr L. Radermacher
Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen
Postfach 10 23 63
45023 Essen

Herr Dr. E. Hiester
Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen
Postfach 10 23 63
45023 Essen

Herr K. Rauchfuss
Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen
Postfach 10 23 63
45023 Essen

Frau Dr. D. Hippe
Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (MUNLV)
Ref. VI-3 Chemiepolitik, Chemikaliengesetz
40190 Düsseldorf

Herr Prof. Dr. H. B. Richter-Reichhelm
BgVV, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Thielallee 88-92
14195 Berlin

Herr Dr. H. Irmer
Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen
Postfach 10 23 63
45023 Essen

Frau Dr. E. Rosskamp
Umweltbundesamt, FG II 2.2
Corrensplatz 1
14195 Berlin

Herr Dr. F. Kalberlah
FoBiG, Forschungs- und
Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH
Werderring 16
79098 Freiburg

Herr R. Konietzka
Umweltbundesamt, FG II 2.1
Corrensplatz 1
14195 Berlin

Herr Dr. M. Kraft
Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen
Postfach 10 23 63
45023 Essen

Herr Dr. J. Schulze
FoBiG, Forschungs- und Beratungsinstitut
Gefahrstoffe GmbH
Werderring 16
79098 Freiburg

Herr Prof. Dr. M. Schwenk
Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg
Wiederholdstr. 15
70174 Stuttgart

Herr Dr. R. Suchenwirth
Leiter der Abt. Umweltmedizin/Epidemio-
logie, Niedersächsisches
Landesgesundheitsamt
Roesebeckstr. 4-6
30449 Hannover

Toxicological assessment of polychlorinated biphenyls (PCB) for inhaled intake

Summary

Circumstances and objective

Since 1983 the TDI value (tolerable daily intake) of 1-3 µg/kg bodyweight per day has applied to polychlorinated biphenyls (PCB) as stipulated by the former Federal Health Agency. This TDI value is still taken as the basis in several federal states today for the valid refurbishment target value for inner rooms of 300 ng PCB/m^3 together with an intervention value of 3000 ng PCB/m^3. PCB has also been assessed by the Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe (Research and Advisory Institute for Hazardous Substances - FoBiG) for the subsidiary statutory regulations in Germany's soil protection legislation. In this context a tolerable resorbable dose (TRD value) of 15 ng/kg body weight per day has been derived for oral intake.

The State Environment Agency North Rhine-Westphalia draws attention to the contradictions in the basic data for the corresponding derivations used in the soil protection legislation and in the inner room regulations, and suggests that a congruent approach is taken.

The wish for harmonisation also provides an opportunity initially to proceed with an updated toxicological assessment of PCB to ascertain whether the data situation has improved since derivation of the TRD value in 1994/1995. The inner room value for PCB is to be re-formulated or confirmed according to an updated substance assessment. The exposure conditions used for this assessment are to be justified in greater detail, and possibly changed or differentiated.

When all is said and done, assessments on the inhalation toxicity of PCB provide the necessary basis not only for deriving an inner room value: other exposure scenarios with inhaled intake (workplace, outdoor situations) are also to be classified.

The following report was commissioned on June 19, 2001, by the Ministry for Environment and Nature Conservation, Agriculture and Consumer Protection North Rhine-Westphalia (MUNLV), represented by the State Environment Agency North Rhine-Westphalia (LUA), and drawn up by the FoBiG as a response to the issues mentioned above. Data research was concluded in the summer of 2001 followed by a hearing on October 9, 2001 in Essen on the basis of a corresponding intermediate report (cf. Annex C1, C2). After the hearing, individual aspects were then treated again in further depth with reference to recent data. They are integrated in the present report, but do not justify any claim to complete incorporation of the most recent publications.

Substance identification and physical-chemical properties

Polychlorinated biphenyls (PCB) are synthetic products which do not occur naturally. Depending on the degree of chlorination and the position of the chlorine atoms on the biphenyl frame, it is theoretically possible to differentiate between 209 possible types. Nowadays, the production and application of PCB is banned in Germany. But given its former use in longlife devices such as transformers, capacitors and heat exchangers, as hydraulic fluids and in a large number of products containing PCB; such as flame protection agents and sealing compounds, PCBs are still to be found today in large quantities in the environment (e.g. in buildings).

PCB can be contaminated with polychlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans (PCDD/F). In addition, certain PCBs themselves also have an effect similar to dioxin.

PCBs are easily soluble in fats and nonpolar solvents. They are only slightly volatile (vapour pressure decreasing with the degree of chlorination) but PCBs can be detected in vapour form and bonded to particles in the room air. The major standards for detection of PCBs are to be found in DIN 51527 and VDI directive 4300 together with the PCB directive North Rhine- Westphalia.

Problems in determining the toxicity of complex PCB compounds

PCB compounds can differ considerably in their composition; and altogether their analysis involves a considerable workload. A total value (total PCB) may only have restricted meaning and significance given the differing toxicity of the individual congeners. The profile of PCBs or selected prime congeners in certain tissues (e.g. fat, brain) of exposed people or laboratory animals cannot be used to draw conclusions of the congener profile in the exposure medium (e.g. food, air), or the corresponding values only have restricted significance, and *vice versa*. In the environment too, individual PCB congeners build up differing concentrations and emit differing compositions to the ambient media compared to technical PCB compounds emitting into the environment.

a) Prime substances and extrapolation to total PCB

On the basis of a method frequently used in Germany, the total PCB level is estimated from the total concentration of 6 prime substances, multiplied by a factor of 5. These are the

PCB congeners 28 52 101 138 153 180

according to today's customary nomenclature by Ballschmiter and Zell (1980; cf. Annex A). This method was originally generally used for distribution patterns in the environment, but is not used for biological media, among others (in particular fat, mother's milk, plasma and whole blood).

In environment media and materials, usable coincidences are usually obtained with detailed registrations of total PCB extrapolated by a factor of 5 on the basis of the 6 stated prime congeners. The extrapolated value is approx. 50 to 170% of the actual value (depending on the medium containing PCB and the used technical PCB mixture). Overestimates can be expected above all when there are very high chlorinated PCB mixtures in the medium being examined. Neither can moderate overestimates be ruled out for PCB profiles such as occur in the outside air. Underestimated extrapolation can be expected in the case of PCB mixtures with a

higher share of low chlorinated PCB than in the outside air (e.g. analog Clophen A-30; Aroclor 1016).

In body fat and milk fat together with high-fat food products, extrapolation of the total PCB level by a factor of 5 on the basis of the 6 prime congeners results in an overestimate. This is why in practice, extrapolation is suggested on the basis of just 3 prime congeners (PCB 138, 153, 180) by a factor of 1.64. The corresponding derivation was based on a detailed analysis of butter and mother's milk, so that this method can be presumed to be a usable estimation.

In the case of other (lower fat) food products, an extrapolation factor of 1.64 on the basis of the 3 stated prime congeners apparently results in a clear underestimate of the PCB level. This is why the German Research Society (DFG) stated and justified a margin of 1.64 to 4 for this factor. Calculations by the authors of this report show that the above factor of 5 with the 3 prime congeners could possibly be justified in the case of many food products. This means that extrapolation with a factor of 1.64 as chosen in many duplicate studies is thus accompanied by considerable uncertainty (possible underestimate of exposure).

As far as blood values are concerned (whole blood/plasma) extrapolation to total PCB is frequently not used (no uniform international approach), only using the total of the prime congeners stated above (PCB 138, 153, 180) for comparative studies, for example for the provisional reference values of the human biomonitoring commission.

b) Toxicity equivalents instead of or in addition to simple totalling

Frequent attempts have been made at an effect-based registration of dioxin-like PCB congeners and their assessment in the form of toxicity equivalents (TEQ), but this only resulted in an incomplete representation of quantitative PCB toxicity: several health effects of PCB mixtures do not correlate with the TEQ, nor can they be explained in mechanistic terms by a dioxin-like effect. This means that while registration of dioxin-like PCB congeners and their evaluation in TEQ can complement the above described PCB registration, it cannot be a substitute for it: both effects (dioxin-like and PCB-

specific) can influence each other but must be evaluated separately. Dioxin-like PCBs are included in the dioxin evaluation (not part of this document).

Dioxin-like PCBs are only represented in the room air in low but highly fluctuating concentrations. Aroclor mixtures such as 1242 or 1260 reveal a fraction of dioxin equivalents compared to reconstituted mother's milk for example at an identical effective strength. As this means that assessment-relevant effects cannot be primarily associated to the dioxin-like PCBs, this aspect is considered to be unsatisfactory but does not play a major role in the overall evaluation of PCB-specific effects.

c) Differing congener profiles and toxicity differences of congener mixtures
There is no simple correlation between the type and scope of chlorination and the toxicity of different PCB congeners. This can differ greatly depending on the degree of chlorination, the position of the chlorine substitutes and depending on the considered end point. Interaction between congeners affects the extent of the effects.

Whereas in terms of carcinogenicity and hepatotoxicity there is evidence that toxicity tends to increase with increasing chlorination, the data for non-specific acute toxicity, genotoxicity (where available), neurotoxicity, immunotoxicity and thyroid effects are less uniform (depending partly on the corresponding test system).

Comparison of the lowest effect doses for oral intake with identical end points in comparable exposure times in the same animal family indicates an effect threshold larger by a factor of 2 to < 4 for the (low chlorinated) PCB mixture Aroclor 1016 compared to Aroclor 1054 or 1260 (higher chlorinated). A comparison of technical PCB mixtures (e.g. Aroclor 1242 and 1254) shows even lower (in some cases no) toxicity differences in carcinogenic and non-carcinogenic effects.

d) Congener patterns in food and the air which deviate from technical mixtures
The congener patterns of polluted food products and mother's milk deviate from the technical mixtures examined in experimental systems. And yet studies are available for the oral intake path with the technical mixture Aroclor 1254 on the one hand and

fodder on the other hand which has been treated with a congener mixture analog to the PCB profile in mother's milk. Both PCB mixtures show similar toxicity in terms of both quality and quantity.

This means that major misjudgements in risk appraisal are not expected when using results obtained with laboratory animals using technical PCB mixtures to evaluate oral human exposure.

PCB-polluted materials in indoor rooms reveal differing congener profiles (e.g. Clophen A30, A40 or A60). Clophen A30 corresponds approximately to Aroclor 1016 in terms of chlorination and congener pattern; all other mixtures (frequently used in Germany) contain higher chlorine levels in the material, for example similar to Aroclor 1254. PCB profiles detected in the room air also partially contain congener compositions comparable with Aroclor 1254. This applies in particular when the original material was similar to Clophen A60 and/or when the analysis of the room air also registered PCB bonded with particles. In its congener pattern, the outer air corresponds relatively well to the Aroclor mixture 1242. According to an unpublished evaluation from Schleswig-Holstein for the Federal Environment Agency, this Aroclor mixture can be used as a guide for indoor air pollution. Presuming a similar relative toxicity of Aroclor 1242 and 1254 for inhalation (analog to the conditions for oral intake), the inhalation path shows no indication of a serious shift in toxicity compared to Aroclor 1254 used in most studies with laboratory animals.

No major differences in toxicity are found for complex PCB mixtures; extrapolation with specific methods can be considered to be a suitable approximation. Compared to evaluation of the individual substance, there remains a relevant uncertainty for regulatory PCB assessment which cannot be resolved at present.

e) Correlation of monitoring findings following exposure to PCB indoors

According to the publication by Neisel et al. (1999), monitoring findings and extrapolation indicate an increase in PCB concentration in blood by approx. 3% when the air concentration increases by 1000 ng/m$^{3.}$ This is based on blood measurement 2

or more weeks after the end of exposure. If these findings are confirmed, either the half-life value of the congener mixture in the air is far lower than PCB from food intake, or inhaled resorption is far lower than presumed. But during the study, the period of presence in the rooms with high pollution levels was far shorter than 24 hrs/day, while the (basic) value for indoors refers to 24 hours. For shorter periods of presence in the rooms, lower indoor pollution is to be expected. In addition, the air measurements are frequently obtained under other conditions than those prevailing in daily exposure (more frequent ventilation, etc.). Accordingly, the stated monitoring data cannot be used for plausibility checks in the current context without being converted (which was not the case up to now).

Intake, distribution, metabolisation, excretion, path-to-path comparison

Oral intake of PCB is characterised as being very high: experiments indicate a summarised resorption rate of 80-95%, but this can vary considerably for individual congeners and depending on the application conditions. Full oral resorption of 100% is presumed below.

Data referring to inhaled intake is far inferior. But substance characteristics of PCB, data with restricted quantitative significance from laboratory animal experiments and analog considerations to tetrachloro-dibenzodioxin also indicate very good resorption. Again as for the oral path, there is justification in presuming complete resorption. But given the high lipophile ratio of the lower share of alveolar ventilation in inhaled volume per minute at reduced activity levels and the generally not complete systemic resorption of particle-bound PCB, 100% resorption can be considered to be a conservative presumption. Presumptions made by people attending the hearing on October 9, 2001, about a very low resorption of lipophile substances of PCB amounting to around 30% could not be confirmed.

Dermal resorption is high, playing a role among others in occupational exposure. A standardised quantitative rate is not available.

Absorbed PCB is systemically distributed and accumulated with relevant congener-specific differences primarily in the fatty tissue. The percentage distribution pattern of PCB congeners in the brain or fatty tissue can differ considerably from the congener pattern in the absorbed matrix because of differing accumulation behaviour.

A comparative examination of PCB concentrations in fat between various species indicated that comparatively higher doses are required in rats (mg PCB/kg body weight and day) compared to monkeys or humans to obtain approximately the same PCB concentrations in fat (rat >> monkey > human).

Metabolic behaviour depends to a great extent on the congeners. No metabolic decomposition is observed in some congeners (particularly high-chlorine congeners). Both metabolites and unmetabolised congeners can show relevant toxicity. The metabolic process will not be considered in any great detail here because of the currently inadequate links to regulative conclusions (inadequately known mechanisms, interactions).

Excretion is primarily in faeces, but again with congener-specific differentiation just as with the elimination half-life value of PCB. In some cases, even low-chlorine congeners indicate half-life values of several years in humans. Decreasing bilious and renal clearance rates with increasing body size are reported for rodents, dogs and monkeys for selected PCB congeners. This means that the elimination half-life values for monkeys and in particular rats are far lower than in humans. Mother's milk is a relevant sex-specific excretion path.

A study of possible path-to-path extrapolation (quantitative transfer of effective inner loads for oral intake after intake of PCB in food to the inhalation path) indicated that path-specific resorption (oral, inhalation) can be presumed to be comparable. Even if an intake of 100% resorption for inhalation is considered to be very conservative, what counts is that the comparison of intake paths does not show any indication of prime differences in percentage resorption. Pre-systemic hepatic metabolism ("first pass" effect) after oral intake does not apply. Similar qualitative effects are reported after

PCB intake via both paths (insofar as this has been examined). Relevant local effects in the respiratory system (apart from secondary effects on infections) are not known. It is possible for currently not specified quantities of PCB to be absorbed by inhalation directly through the olfactory system, which could result in an underestimation of the risk when transferring the data for oral application to the inhalation path. The reported effect doses or concentrations in epidemiological studies or laboratory animals after oral or inhaled exposure do not permit any quantitative review of the plausibility of a path-to-path comparison. As no suitable quantitative inhalation studies on resorption are available, a quantitative path-to-path transfer is considered justified given currently available data. But the poor database with regard to inhaled intake of PCB does indicate the need for future research in this area.

Toxicity of PCB after long-term oral intake

Relevant toxicological end points of the effect of PCB mixtures in laboratory animal experiments and/or epidemiological studies following oral intake are to be discussed with regard to

- neurotoxicity,
- immunotoxicity,
- reproduction toxicity,
- thyroid effects,
- hepatotoxicity,
- skin effects

The neurotoxic and immunotoxic effects together with thyroid effects are also parameters to be evaluated as aspects of development toxicity with an influence in particular on normal pre-natal and infant development.

a) Neurotoxicity

Studies in human collectives with high fish consumption rates from the Great Lakes (Jacobson, 2000; Jacobson and Jacobson, 1996; Rogan et al., 1986; Gladen et al.,

1988; Stewart et al. 2000 a,b; Lonky et al., 1996), together with collectives from the population at large in Holland and Germany (Walkowiak et al., 2001; Winneke et al., 1998a; Patandin et al., 1999a,b) revealed age-dependent effects on motor and psychomotor development. Statistically relevant contexts indicated a correlation with umbilical cord blood and/or the level of PCB in mother's milk. The PCB level in milk fat in the studies by Winneke et al. (1998a) amounted to 0.4 mg/kg (total of 3 congeners PCB 138, 153, 180, Median).

Retarded motor development was found above all in the group with highest exposure in the collective from North Carolina (Rogan et al., 1986; Gladen et al., 1988), but also between the 7^{th} and 30^{th} month of age in the low exposure German collective (Walkowiak et al., 2001).

Analog correlations were found between retarded psychomotor and mental development and PCB exposure in children aged between 6 and 24 months, as shown in several studies. Once again, the context was not statistically significant in all studies, but given absent significance, there was an association of parameters. Differences between the studies are explained by different exposure rates and in some cases also by methodical problems.

The studies do not reveal any uniform effect on intelligence development up to an age of 4 years. Where a connection was found between PCB exposure and intelligence development, there was a correlation with pre- and/or perinatal exposure (Jacobson, 2000; Weisglas-Kuperus, 2000; Winneke et al., 1998a; Walkowiak et al., 2001), which underlines the significance of very early development processes.

Secondary epidemiology evaluations presume that subtle neurological effects with an adverse character can occur already at PCB pollution levels to which the population at large is also exposed (Boersma, 2001; Rice, 2001; Ribas-Fitó et al., 2001).

Retarded motor and psychomotor maturity was observed in animal experiments on exposed monkeys (Rice, 1999). In this study of altogether 87 animals with a congener

mixture based on that found in Canadian mother milk samples, an effect was already observed at a rate of 7.5 µg/kg · d PCB. Effects on higher cortical functions were confirmed concurrently in several independent tests.

Effects (hyperactivity) were found in rats at approx. 40 µg/kg and day after exposing growing rats to Aroclor 1248 over 30 days (Berger et al., 2001) with PCB levels of 1.05 mg/kg in the animal body fat. In individual congeners, reduced dopamine concentrations in the brain were observed from 36 µg/kg · d PCB (PCB 28; sub-chronic exposure period) (Chu et al., 1996a,b; 1998).

b) Immunotoxicity

Several studies of mother-and-child pairs (Dewailly et al., 2000; Weisglas-Kuperus et al., 2000; Smith, 1984) describe increased infection susceptibility under increased PCB loads. The concentrations of PCB in milk fat were in the range of the currently normal ubiquitous load values (approx. 0.62 mg PCB/kg milk fat, 26 congeners). One study indicated a reduced immune response to vaccinations (Weisglas-Kuperus et al., 2000). The observations are supported by similar effects in high exposure persons (adults) of the Yusho and Yu Cheng collectives. An as yet unpublished study of post-natal PCB exposure in children (Abraham, 2001) and an evaluation of the immunotoxicological effects following occupational exposure (Daniel et al., 2001) revealed no clear connection between post-natal and adult PCB exposure and immunotoxicological parameters.

Experiments with laboratory animals to reveal effects on the immune system were carried out on Rhesus and Cynmolgus monkeys. Tryphonas et al. (1989, 1991) fed Rhesus monkeys with 5 - 80 µg/kg · d Aroclor 1254. The animals were immunised with sheep red blood cells (SRBC) and the SRBC-specific antibodies IgM and IgG were defined. In 2000, this test was recommended by the American Environment Agency EPA for the definition of primary humoral immune response, together with the plaque forming assay based similarly on SRBC immunisation with subsequent

TH1 rosette formation. In Rhesus monkeys exposed to PCB, the concentration of SRBC-specific IgM and IgG decreased depending on concentration in accordance with a reduced immune response; a NOAEL was not found. A clarifying explanation was obtained from the authors of the primate studies on immunotoxic effects (Tryphonas et al.) in favour of the validity of the immunotoxicological studies in these species. If new-born Rhesus or Cynomolgus monkeys were exposed to the congener mixture present in mother's milk, this had a similar influence on the SRBC-specific formation of IgM and IgG (Arnold et al., 1999). Analog qualitative effects were also detected in rodents at high PCB exposure. At the moment adequate justification of the quantitative differences between rodents and primates cannot be provided.

The findings in monkeys support the effects on the immune system presumed from human studies (reduced immune response to antigens); a dose-dependent decrease in both immunoglobulines is found within the studied dose range. A clear decrease which is statistically significant for IgM is already found for the lowest studied concentration (5 µg/kg ·d).

c) Reproduction toxicity

The human data pertaining to the connection between PCB load, duration of the pregnancy and child growth are contradictory in part. A connection between reduced pregnancy and PCB exposure is clear in Yusho and Yu Cheng patients (Aoki, 2001) and in cases of occupational exposure (Taylor et al., 1989) but only irregularly verified in cohort studies. There is currently no backup for an independent effect of the PCB load on the birth weight of the children. In short, the human data suggest that there is a connection between PCB exposure and the length of pregnancy.

Monkeys revealed increased intrauterine lethality and reduced birth weights from PCB concentrations of 20 µg/kg · d (Arnold et al., 1995, 1997) resp. 30 µg/kg · d (Barsotti and van Miller, 1984). The NOAEL in these studies was 5 resp. 7 µg/kg · d Aroclor 1254 resp. Aroclor 1016. This is supported by two further studies on monkeys with similar effects testing 100 µg/kg · d Aroclor 1248 resp. 1254 as lowest dose and in

which no NOAEL was found. Studies in rodents also indicate increased foetal mortality and changes in organ weights, but the tested doses are far higher.

Kaya et al. (2002) document a study with female rats (PCB mixture corresponding to reconstituted mother's milk). Following in utero exposure, their male progeny showed dose-dependent (LOAEL: 500 µg/kg and day; maternal fat concentration 26.8 mg/kg) and persistent reductions in testosterone levels with changes in behaviour indicating a changed sweetness preference; this shows feminisation of the progeny.

The parameter "reduced gestational period" was not examined in laboratory animals. Given the great differences in reference to the normal gestational period in monkeys, it would appear to be difficult to verify a corresponding effect of PCB in monkeys. The reduced birth weight also observed in monkeys with increased peri- and post-natal mortality corresponds in qualitative terms to the findings from the human studies.

d) Thyroid effects

It is not possible to derive any threshold values for thyroid toxicity in humans from the previous epidemiological studies. Some studies in children show slight increases in TSH, some also in T4. An increase in thyroid volume occurs among the Yu Cheng patients (Aoki, 2001) and in a study of occupational exposure (Langer et al., 1998).

Animal experiments with the end point "clear thyroid hypertrophy" result in a LOAEL of 90 µg/kg · d in rats (Byrne et al., 1987) and a LOAEL of 200 µg/kg · d in monkeys (Arnold et al., 1993). A NOAEL of 80 µg/kg · d in monkeys is stated by Arnold et al. (1993). These levels are thus considerably (>10-fold) over the thresholds stated for neurotoxic or immunotoxic effects.

e) Hepatotoxicity

In a new carcinogenicity study in rats (Mayes et al., 1998), administration over 2 years of 25 - 200 mg/kg Aroclor mixture in food produced histological change in the liver for the lowest tested dose in each case (1 – 2.8 mg/kg · d, depending on the Aroclor mixture and sex), with female animals also showing hepatocarcinogenic effects. Given

the severity of the effects, this queries the NOAEL for hepatotoxicity of 100 µg PCB/kg and day from the study by Chen and Dubois (1973) on this level. For individual congeners, hepatotoxicity is already found in a dose range between 40 and 400 µg/kg and day (rat, sub-chronic administration; NOAEL for PCB 105: 3.9 µg/kg and day) (Chu et al., 1996a,b; 1998).

For 80 µg/kg · d Aroclor, monkeys show slightly reduced serum levels of carnitine, bilirubin and globulin (Arnold et al., 1997); these findings can be interpreted as hepatic effects.

f) Other effects

Tryphonas et al. (1989, 1991) found inflammation and thickening of the meibomian gland (sebaceous gland) in the eyes of Rhesus monkeys from 5 µg/kg · d. There is no direct correlation in humans for changes to the meibomian gland in monkeys. In view of the fact that corresponding effects in humans (skin effects) were only reported in very high concentrations (Yusho; Aoki, 2000), at the moment no relevance is attributed to this observation.

Derivation of a tolerable daily intake as administered and resorbed doses for oral intake

The lowest documented effect dose in animal experiments (monkey, immunotoxicity) is 5 µg PCB/kg and day (Tryphonas et al., 1989; 1991). For neurotoxicity the lowest effect dose is 7.5 µg PCB/kg and day (Rice, 1999) and thus almost on the same level. The administered dose corresponds to the resorbed dose for 100% intake.

The effects (neurotoxicity, immunotoxicity) are supported by human findings in comparable dose ranges: a milk fat concentration of approx. 0.7 mg total PCB/kg (calculated on the basis of data from Winneke et al. (1998a) can be approximately converted to a maternally administered PCB dose of approx. 40 - 85 ng/kg and day (LOAEL). The effect threshold (tolerable administered or intake dose) would therefore be presumed to be far below this LOAEL.

The derivation bases resulting from the animal experiments is given preference in view of the defined conditions (dose, exposure path etc.), but the LOAEL is to be stated initially in a range of 5 to 7.5 µg PCB/kg and day (end point: neurotoxicity). Given the inadequate data for the dose/effect relationship, a default factor of 10 is used to estimate a dose with no adverse effects (NAEL) on the basis of the animal experiment LOAEL. It is presumed that the same fat concentrations have approximately the same effect in different species. This results in an inter-species factor of 15 between monkey and human. In view of the fact that on the one hand, sensitive animals were tested but also on the other hand, sensitive groups of persons constitute the target group, the extrapolation factor for inner-species sensitivity differences can be reduced from 10 to 3. This results in a total extrapolation factor of 10 x 15 x 3 = 450. For a LOAEL of 5 to 7.5 µg PCB/kg and day, this results in a tolerable resorbed dose (TRD value) of 11-17 ng/kg · d, which is rounded off to 15 ng/kg · d for a point estimation. This TRD value is below the LOAEL from human studies estimated above by a factor of 3 to 5. Extrapolation based on neurotoxic effects as observed in rats also provides quantitative support for the derived value.[8]

After rounding off, this results in a suggested

TRD value of 15 ng PCB /kg and day (total PCB)

thus confirming the existing value (inferior statutory regulations for the German soil protection legislation). This value also corresponds to the analog derived reference dose of the U.S. EPA for Aroclor 1254 and the "minimal risk level" of the American ATSDR authority (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). This is congruent with an appraisal by the European Union which stipulates "… children

[8] Derivation base (neurotoxicity instead of immunotoxicity as central critical end point, level/composition of the extrapolation factors and reference to support from rat data) has been adjusted compared to the previous version of this survey following the hearing on 9/10/01 and the subsequent elaborations.

exposed to PCB in utero … showed signs of effects on the neurological development, the neurological behaviour …for exposure on an approximate level of the background values." (EU, 2001)

For dioxin-like effects, a tolerable dose of 1 pg TEQ/kg and day (according to Schneider und Kalberlah, 1999) was suggested without any current re-appraisal of the database. This value should include the dioxin-like PCB-TEQ evaluated according to the WHO.

Toxicity of PCB following long-term inhaled intake

Only few studies are available of inhaled PCB pollution with human collectives. The data are not suitable for deriving a tolerable air concentration, because either the tested toxicity end points were limited and/or the exposed collective of adults was less sensitive.

Experiments with laboratory animals indicate contradictory magnitudes in effect concentrations. An older study by Treon et al. (1956) revealed hepatotoxic and nephrotoxic effects for subchronic exposure in rats (and other species) with 1.5 mg/m^3 Aroclor 1254, but not after exposure to 1.9 mg/m^3 Aroclor 1242. On the other hand, Casey et al. (1999) report of an effect concentration of 0.9 µg/m^3 in rats (neurotoxicity, thyroid hormonal changes, thymus atrophy, hyperplasia of the bladder epithelium) for sub-acute exposure to Aroclor 1242. But the reports contain relevant flaws with implausible resorbed quantities of PCB for the exposure data.

Derivation of a tolerable daily intake as administered and resorbed dose for inhaled intake

The database from inhalation studies does not allow for any overall derivation of an effect threshold in humans.

But as indicated, a path-to-path extrapolation for PCB is possible in principle, although associated with relevant uncertainties.

This means that the TRD value for oral intake (see above) can also be used for the inhalation path. The TRD value of 15 ng/kg and day applies, corresponding to an air concentration of 52 ng/m^3 (presuming a 20 m^3 respiratory rate per day and a body weight of 70 kg) for 100% resorption (or 25 ng/m^3 in young children). This value is not a tolerated indoor concentration but corresponds to topping up the TRD value 100% via the inhalation path (see below for deriving a tolerated indoor concentration).

Carcinogenic effect

Indications of carcinogenic effects following PCB exposure in humans are available for certain tumour locations (skin, liver, gastro-intestinal system, nervous system, haematopoietic systems, breast tumours) but these do not prove any clear causal connection. The American Environment Agency EPA considers the human findings for carcinogenicity in humans as "inadequate, but suggestive".

Animal experiment studies (Mayes et al., 1998) with female Sprague-Dawley rats show a clear increase in liver cancer after 104 weeks of exposure to 25-100 (Aroclor 1254, 1260) resp. 50-100 mg PCB/kg food (for Aroclor 1242) resp. 50-200 mg PCB/kg food (Aroclor 1016). The potency for Aroclor 1260 and 1254 was far higher than for Aroclor 1016, the potency of Aroclor 1242 and Aroclor 1260 differed only slightly. In male animals, the liver tumour rate was only significantly increased for Aroclor 1260 for the highest dose. Thyroid tumours were also found in male animals (Aroclor 1260, 1254, 1242, without clear differences according to the degree of chlorination). An explanation of the liver tumours with dioxin-like effect is not plausible following a tumour promotion study with non coplanar PCB.

The World Health Organisation classifies PCB in carcinogenicity group 2A (probably human carcinogenic), EPA evaluates PCB in carcinogenicity group B2 (probably human carcinogenic). An EU carcinogenicity classification is not available. The Senate Commission for evaluating harmful working substances classifies PCB as a suspected carcinogenic substance (category 3B).

A new risk appraisal by the EPA differentiates the presumed carcinogenic risk according to exposure scenarios, indicating a slope factor of

- 0.07 per mg PCB/kg and day (levels of less than 0.5% congeners with more than 4 chlorine atoms) to
- 2 per mg/kg and day (for inhaled contact with aerosols and dusts and medium or high degree of chlorination).

Accordingly, an additional lifetime risk of 5×10^{-5} would be to be expected for 100 ng/m³ in the case of inhaled exposure to PCB including aerosols and dust. But the appraisal with linear extrapolation from the findings with laboratory animals can only be considered to have a poor backup because of the uncertainty factors (dose/effect relationship, questionable influence of genotoxicity).

Background contamination

The following statements only apply to Germany. Background contamination with PCB today has reduced considerably compared to the estimate by the German Research Society (1988). In the mid '80s it was presumed to amount to 60-120 ng/kg body weight and day, coming at this point in time primarily from the intake of PCB-polluted food products.

On the basis of duplicate studies, for the end of the '90s it is possible to estimate an average

background contamination in adults from food products of 30 - 80 ng/kg and day

(The fluctuation range comes from uncertainties in extrapolation of measured PCB congeners to total PCB with the normal factor of 1.64. This factor may possible result in underestimation of exposure).

According to the World Health Organisation, the intake of dioxin-like PCB (see Annex A) in adults is on average 0.8-1.8 pg TEQ/kg body weight and day. This level of dioxin-like PCB in the TEQ total (PCDD/F and PCB) corresponds to approx. 50 – 60%.

Contamination in infants through their mother's milk has also decreased accordingly compared to the estimate of the DFG (1988) (then on average 7 µg/kg and day) and can be stated today as approx. 3 µg/kg and day (total PCB). This can be explained with the reduced levels in mother's milk (in milk fat: 1997 approx. 0.5 mg/kg compared to approx. 1 mg/kg in 1985). According to Lackmann et al. (2001), levels in the umbilical cord decreased by 75% between 1984 and 1998.

As far as the air is concerned, with the exception of rooms with specific PCB sources the

background contamination in indoor rooms is stated as

about 10 ng/m^3 (median) to 100 ng/m^3 (95 percentile) total PCB.

The outdoor concentration can be presumed to be about 1.5 ng/m^3 on annual average (towns and cities).

In order to assess the background contamination of PCB congeners in blood (whole blood, plasma) provisional reference values are available from the human biomonitoring commission and other relevant data records (values in the report section).

- PCB concentration increases with age.
- In sex-specific terms, contamination in men is slightly higher than in women (only indicated in the "Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktoren Analytik (VERA – Composite Study Nutritional Survey and Risk Factor Analysis).
- The documented background values are contradictory in some cases, making it more difficult to interpret the data for contaminated collectives: for example, depending on the basis for comparison, kindergarten nurses in rooms with PCB contamination showed increased plasma values, or plasma values no different from the background.
- Tetra chlorinated PCB (PCB 52 as one of the 6 prime congeners) was not found in several smaller collectives, but could be shown in the plasma of adults in the very extensive VERA studies.

There is no sufficient back up for the low or supposedly not detectable influence of inhaled exposure on total contamination postulated in medical literature:

- The detection studies were usually based on a comparison of blood values for not contaminated or contaminated collectives. Given the high blood/fat transfer rate, although an increase in body fat tissues can be expected for relevant room contaminations, there will only be marginal increases in blood which can only be verified with corresponding detection sensitivity levels and is probably not always significant.
- Some data records definitely do show a relevant influence of indoor contamination on PCB concentration in blood.
- As already mentioned, there are indications that increased comparison values in the (possibly not suitable) control group conceal increased levels in the contaminated collective.

Exposure scenarios

For indoor situations, the focus is on inhaled contamination, but this is not necessarily the only scenario-specific intake path: in small children, oral intake of (possibly contaminated) dust can also be expected in their play room. Dermal intake can be relevant for certain substances (e.g. skin contact with contaminated surfaces and dust). But generally these paths are not considered in the current common scenarios for deriving indoor air recommendation or indicative values. The following does not suggest a general solution to this problem, but recommends that future derivation discusses the pro rate contamination via the oral and dermal path to give this quantitative consideration. A possible approach for PCB is suggested below.

The following exposure scenario considerations refer to the inhalation path.

In public buildings, highly differing usage scenarios are possible, extending from the caretaker's apartment through to functional rooms only used for a limited period. In turn, it is also possible for different groups of people to use one and the same room (from babies and young children through to athletes or a pregnant teacher). It is therefore possible to come up with many different activity profiles.

Such age and use-specific activity profiles have been put together by the authors of this report on the basis of the data from the committee for environment hygiene of the consortium of leading medicinal civil servants of the federal states (AGLMB) and linked with the respiratory rates stated by the AGLMB. This resulted in daily average

body weight and activity related respiratory rates

[in the unit m^3/kg body weight and day]

This unit was then used for a single dimensional illustration of the various scenarios resulting in corresponding "clusters". For child day care centres and morning-only kindergartens and for rooms used for sporting activities on the one hand, regularly correspondingly lower body weight and activity related respiratory rates are to be

presumed (on a daily average) compared to forms of use where this rate is to be averaged for longer periods of the day (> 7 hours), for example in homes and boarding schools. Office use can be attributed to the first group even for 8-hour use.

This classification is based on the presumption that a person does not go to school/work/play in a contaminated room at the same time as living in a contaminated home environment (or outdoor facilities).

To avoid a confusing degree of variety, the following two indoor scenarios are suggested for the sake of simplicity:

- Homes, caretaker flats, boarding schools (taking young children with a body weight and activity related respiratory rate of approx. 0.6 m^3/kg and day as critical group) with a regular presence > 7 hours,
- All-day or half-day schools, child care centres and kindergartens, sporting facilities and offices (taking growing children with a body weight and activity related respiratory rate of approx. 0.2 m^3/kg and day as critical group) with a regular presence ≤ 7 hours.

In comparison, a factor of 3 for the tolerable pollutant concentrations in indoor rooms results from this differentiation (respiratory rate 0.6 m^3/kg and day vs. 0.2 m^3/kg and day). The value of 0.6 m^3/kg and day is greater by a factor of 2 than the value normally presumed for full-day exposure of adults in indoor rooms, namely 70 kg body weight and 20 m^3 respiratory rate/day corresponding to 20/70 = 0.29 m^3/kg and day. This suggestion corresponds to the approach taken by the indoor room air hygiene commission, which also uses a factor of 2 because of the higher body weight-related respiratory rate for children. (It should however be remembered that as a rule, children have a faster rate of converting and excreting pollutants throughout the day, so that in toxicokinetic terms, children are not necessarily the more sensitive group of persons).

Derivation of a tolerable indoor room concentration

Basically there are three possible approaches to deriving an indoor value for PCB:

- to follow the instructions issued by the indoor room air hygiene commission (IRK),
- to adopt the method of the German soil protection legislation accordingly for derivation of the indoor value,
- or to use the derivation system for PCB chosen by the former German Health Agency for the indoor value.

All three approaches include a (possible) consideration of background contamination, whereby the IRK does not involve any strict quotas (e.g. 20% of the tolerable total body load are attributed to the possible indoor load when deriving an indicative indoor value).

From the statements pertaining to background contamination (see above), the following presumes that the actual current status consists of a dose of 50 ng total PCB/kg and day.

But this background contamination exceeds the TRD value for PCB so clearly that appropriate quotas and formal derivation according to the above mentioned systems is only possible on the hazard level ("intervention value" (RW II) as per IRK, "test level" in a procedure analog to the soil protection legislation), but not on the precaution level ("refurbishment target value" (RW I) as per IRK, "worry value" based on the soil protection legislation).

A possible environment policy target can aim to reduce the background contamination for example to $\leq$ 80% of the TRD value (12 ng total PCB/kg and day). Once this target has been achieved, it could then be possible to indicate a value on a precautionary level (RW I or a value analog to the "worry value". These reduced background contamination levels would also result in changed indoor values on the hazard level (RW II, "test value").

As for the present this means that no realistic toxicologically justified indoor value can be derived on a precautionary level, here the "status quo" as 95% percentile of the background contamination in indoor rooms with 100 ng/m³ could be taken as value under which at the moment no measures need be taken. In this case there would be no need to differentiate between rooms which are lived in and rooms with lesser use. Indication of this value could also be interpreted as putting the "ALARA" principle ("as low as reasonably achievable") into concrete terms.

A currently applicable intervention value ("immediate refurbishment") would be in the anticipated range of toxicological effects for sensitive groups of persons and could be set up by balancing out economic criteria and the severity of the effects. Setting up this value is not part of this survey.

At the same time, toxicologically supported target values could be indicated for the future which can also be used as a measure for environment policy action. This uses the method of the indoor air hygiene commission referring to a background contamination of 12 ng/kg and day. Further harmonisation of the methodical approach compared to the soil protection legislation is not part of this assessment: a procedure analog to the soil protection legislation would result in values with very little change.

The methodical approach used to derive the currently valid indoor concentration (3000 resp. 300 ng/m^3) of PCB (cf. PCB directive of the state of North Rhine-Westphalia) would result in comparable values when updating the toxicological basis with the effect doses respectively estimated threshold value stated here, as indicated in the following table; this will not be subject to further discussion at this point.

Table 1: Suggestions for indoor values (rounded off in each case)

No regulatory measures (not toxicologically justified; current status) for rooms used for living in for > 7 hours per day	100 ng/m^3
No regulatory measures (not toxicologically justified; current status) for rooms used for ≤ 7 hours/day	100 ng/m^3
Intervention value (not toxicologically justified; current status) for rooms used for > 7 hours/day	to be stipulated by the authorities
Intervention value (not toxicologically justified; current status) for rooms used for ≤ 7 hours/day	to be stipulated by the authorities
RW II value (toxicologically justified; target value) for rooms used for > 7 hours/day	70 ng/m^3
RW II value (toxicologically justified; target value) for rooms used for ≤ 7 hours/day	200 ng/m^3
RW I value (toxicologically justified; target value) for rooms used for > 7 hours/day	10 ng/m^3
RW I value (toxicologically justified; target value) for rooms used for ≤ 7 hours/day	20 ng/m^3

Indoor values for dioxins and dioxin-like PCB as TEQ are not derived in this current document.

As explained above (cf. exposure), account should be taken of possible oral intake of dust. In the case of PCB, this is to be achieved by additional conditions in view of the high degree to which the TRD value is already exceeded by the background (regardless of the concrete contamination source). For example, in the case of indoor dust contamination of more than 3 mg PCB/kg dust (based on 95 percentile of the background values), regular thorough cleaning of public buildings frequented by children could be ordered as a fundamental requirement.

Possible additional dermal PCB intake is taken into account in the above suggestion as part of the inherent conservative presumptions. In particular the presumption of 100% resorption for inhalation constitutes a cautious approach which should cover possible additional dermal PCB intake.

A critical target group for the derived indoor values are women (with possible pregnancies) and young children.

The suggested values are on the cautious side to the extent that:

- the high body weight and activity related respiratory rates of young children are included in this calculation without consideration of a possibly higher clearance in this population group,
- remaining uncertainties in the epidemiological findings and in the results of the animal experiments have been interpreted as a presumed adversity and causality with the PCB contamination,
- the TRD was calculated with multiplication of the extrapolation factors (partly not reduced default values) without evaluation with a probalistic extrapolation method.

On the other hand, the chosen approach is not highly conservative because

- the evaluation of the background uses mean values (no higher percentiles) and relatively low extrapolations of prime congeners to total PCB,
- no extreme activities were included in the exposure scenarios,
- no consideration was given to less secure suspected epidemiological aspects or scarcely verifiable low effect concentrations from the animal experiments,
- the basic presumption of a lacking threshold value and the minimisation principle for the carcinogenic effect was not implemented in the case of this PCB evaluation,
- no flat-rate modification factors for the uncertain database and possible combination effects were included in the derivations.

The suggestions thus include toxicological findings and realistic exposure data, without having remedied the still relevant residual uncertainties referring in particular to

- the validity of the toxicological derivations for the relevant PCB congener mixture in the specific case,
- the appropriate path-to-path extrapolation from oral to inhaled load.

Given the indicated high background contamination, the question of breast feeding must be clarified: in view of the many verifiable advantages of breast feeding for the baby, including among others the relative infection protection from the mother's antibodies, the physical closeness and affection of the mother which is vital for the child's development, together with the optimum nutritional aspects for the child, the recommendation in favour of breast feeding remains inviolate, in spite of verified retarded development under higher PCB levels.

Estimate of a tolerable outdoor concentration (long-term value)

Given the current high background contamination from the oral intake of PCB, the ubiquitous tolerable inhaled PCB load should be kept as low as possible. It is therefore suggested to take levels on a par with or below the current annual mean value as target. This would result in a target value of 1.5 ng/m³ for regulative action. A quota problem arises when it comes to an intervention value (which share of the total contamination may the outdoor air fulfil?); this value cannot be toxicologically justified at present. A pragmatic solution would be to stipulate 10% of the TRD value corresponding to 5 ng/m³ as upper level for the outdoor air contribution (intervention value as "relevant individual contribution to total contamination") which at the same time is approx. 300% of the annual mean value. Juridical evaluation of such an intervention value remains to be seen.

Workplace exposure

Occupational protection for pregnant teachers and for teachers/caretakers and other persons working in public buildings is included in the indoor values stated above.

As far as refurbishment work is concerned, the valid rules confirmed on the basis of this current survey are to be taken into account, as already detailed in the state PCB directive. In addition, the following considerations apply:

Only very limited data are available pertaining to the toxicity of PCB under workplace conditions, and the derivation of a maximum acceptable workplace concentration for adults meets with considerable difficulties. Basically lower toxicity can be presumed

for the adult human than for the developing human. However, reproduction toxicity must also be taken into consideration, as reflected in category 2 of the European Union (Cat. Repr. 2) respectively in pregnancy group B of the senate commission for the health evaluation of working materials. Here the accumulation behaviour of PCB also has to be taken into account (higher inner contamination with increasing age). To what extent only sex-specific exposure will be admitted or the end point of reproduction toxicity in the workplace is to be precluded, goes over and beyond the scope of this survey. Given the accumulation behaviour of PCB, a limitation of the exposure prohibition to pregnant and nursing mothers (cf. PCB directive North Rhine-Westphalia) would appear to be problematical.

The senate commission responsible for testing harmful working materials is currently aiming to review the maximum workplace concentrations (MAC values) for chlorinated biphenyls.

The following suggestions are made for handling PCB during refurbishment work:

- extensive technical, organisational and personal precautions are to be provided regularly (not specified in greater detail here; cf. PCB directive North Rhine-Westphalia)
- workplace measurements and medical checkups are recommended (even if the latter are currently not prescribed) and
- observed effects should be evaluated along the lines of epidemiological studies to obtain better human statements pertaining to occupational collectives.

Freiburg, May 2003

Dr. Fritz Kalberlah
Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe (FoBiG) GmbH