

Supplementary Material

Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für Polychlorierte Biphenyle (PCB) im Blut.

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (Geschäftsführung: christine.schulz-ch@uba.de). Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2012 (55).

Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten für Polychlorierte Biphenyle (PCB) im Blut

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

1 Einleitung -----	1
2 Wirkungen auf den Menschen -----	3
2.1 Neurotoxizität -----	6
2.1.1 Beobachtungen am Menschen -----	6
2.1.2 Beobachtungen im Tierversuch -----	23
2.1.3 Fazit -----	25
2.2 Immuntoxizität -----	26
2.2.1 Beobachtungen am Menschen -----	26
2.2.2 Beobachtungen im Tierversuch -----	32
2.2.3 Fazit -----	32
2.3 Kanzerogenität -----	33
2.4 Weitere gesundheitliche Wirkungen -----	36
2.5 Auswahl des sensibelsten toxischen Endpunktes -----	42
3 Festlegung von HBM-Werten -----	45
3.1 Indikatorparameter -----	46
3.2 Umrechnungsfaktoren -----	50
3.3 HBM-Werte -----	51
3.4 Beurteilung dioxinähnlicher PCBs -----	52
4 Umweltmedizinische Relevanz und an den HBM-Werten ausgerichtete Maßnahmen -----	53
5 Werte anderer Organisationen -----	54
6 Ausblick -----	55
Danksagung -----	56
Literatur -----	56

1 Einleitung

Polychlorierte Biphenyle (PCB) sind synthetische Verbindungen ohne natürliches Vorkommen in der Umwelt. Theoretisch sind, je nach Chlorierungsgrad und Stellung der Chloratome am Biphenylgerüst, 209 mögliche Verbindungen, die sogenannte Kongenere, zu unterscheiden. Seit etwa 1930 wurden sie in großen Mengen für vielfältige industrielle Anwendungen eingesetzt. PCB reichern sich wegen ihrer hohen Persistenz und Fettlöslichkeit in Fettgewebe von lebenden Organismen sowie in der Nahrungskette an. Vor allem fettreiche tierische Lebensmittel sind nach wie vor die Hauptbelastungsquelle der Bevölkerung mit PCB. Weitere Expositionsmöglichkeiten können belastete Innenraumluft sowie arbeitsplatzbezogene Belastungen, z.B. beim unsachgemäßen Recycling von Transformatoren, sein. Obwohl die Produktion und Verwendung in vielen Ländern seit den frühen 1980er Jahren reduziert bzw. verboten wurden, sind sie aufgrund ihrer schlechten Abbaubarkeit und

ihres früheren Einsatzes in Transformatoren, Kondensatoren und Wärmetauschern, als Hydraulikflüssigkeiten sowie in Flammschutzmittel und Dichtungsmassen in der Umwelt noch weit verbreitet. In der Bundesrepublik Deutschland ist seit 1978 die Anwendung von PCB in offenen Systemen und seit 1989 die Verwendung PCB-haltiger Produkte grundsätzlich verboten.

Im Rahmen des Human-Biomonitoring (HBM) werden zur Abschätzung der inneren PCB Belastung die PCB-Gehalte in Blut und Frauenmilch herangezogen [Komm. HBM 1999; Angerer et al. 2007]. Die zunehmenden Einschränkungen und Verbote spiegeln sich weltweit in einem deutlichen Rückgang der Belastung der Allgemeinbevölkerung (PCB in Muttermilch und Blut) in den vergangenen 30 Jahren wider [Fürst 2006]. Das PCB-Verbot hat also dazu geführt, dass die Bevölkerung heutzutage mittlerweile deutlich weniger mit diesen Schadstoffen belastet ist, als z.B. in den 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts. Trotz deutlich reduzierter PCB-Belastung sind auch bei der Hintergrundbelastung wie sie in den letzten ca. 10 Jahren typischerweise vorlagen, gesundheitliche Auswirkungen bei Risikogruppen nicht auszuschließen. Hierbei werden insbesondere Entwicklungsstörungen von Kindern bei pränataler Belastung diskutiert [Winneke 2011]. Ferner finden sich aufgrund der relativ langen Halbwertszeiten von PCB gerade bei älteren Personen heute noch vergleichsweise hohe PCB-Gehalte im Blut. Selbst bei Kindern, die nach der Verbotverordnung geboren wurden, wurden in den Jahren 2003 bis 2006 PCB-Gehalte im Blut - mit wenigen Ausnahmen - nachgewiesen. Wurden diese Kinder gestillt, ergeben sich signifikant höhere Konzentrationen im Vergleich zu den nicht gestillten Kindern [Becker et al. 2007; Kolossa-Gehring et al. 2012].

Die Belastung der Bevölkerung in Deutschland mit PCB konnte in der Vergangenheit gut mit den Ergebnissen aus den verschiedenen repräsentativen Untersuchungen des Umwelt-Surveys des Umweltbundesamtes dargestellt werden. Auf der Grundlage des Umwelt-Surveys 1998 mit Erwachsenen [Becker et al. 2002] wurden altersgruppenbezogene, bevölkerungsrepräsentative Referenzwerte (RV_{95}) für die Belastung der 18- bis 69-jährigen Erwachsenen mit PCB statistisch abgeleitet [Kommission HBM 2003; Wilhelm et al. 2003, Schulz et al. 2011]. Für Erwachsene wurde 1997-1999 letztmalig ein solcher Survey durchgeführt. Die aktuellen in Deutschland vorliegenden Datensätze sind zwar nicht bevölkerungsrepräsentativ, weisen aber darauf hin, dass gegenüber den RV_{95} von 1998 eine deutliche Abnahme der Grundbelastung der Bevölkerung mit PCB wahrscheinlich ist, die Größenordnung kann jedoch nicht eingeschätzt werden [HBM 2012]. Die RV_{95} für Kinder konnten auf Basis des Kinder-Umwelt-Surveys 2003-2006 aktualisiert werden [Schulz et al. 2011]. Auch für PCB in Frauenmilch stehen aktualisierte RV_{95} zur Verfügung [Schulz et al. 2011]. In der umweltmedizinischen Bewertungspraxis zeigt sich, dass im Rahmen einer guten Risiko-

kommunikation die Heranziehung ausschließlich statistisch abgeleiteter Referenzwerte nur bedingt hilfreich ist. Letztendlich stellt sich für Betroffene immer auch die Frage, ob eine gemessene innere PCB-Belastung eine gesundheitliche Relevanz hat. Vor dem Hintergrund zu aktualisierender PCB-Referenzwerte für Erwachsene sowie einer bisher fehlenden gesundheitlichen Einordnung von PCB-Gehalten in menschlichem Blut, hat die HBM-Kommission geprüft, ob unter Einbeziehung bisher bekannter sowie der in den letzten Jahren veröffentlichten Literaturdaten zu den gesundheitlichen Wirkungen von PCB die Ableitung von wirkungsbezogenen HBM-Werten möglich ist.

2 Wirkungen auf den Menschen

Zu den gesundheitsschädlichen Wirkungen von PCB liegen eine Vielzahl von Einzelstudien und einige umfassende Übersichtsarbeiten vor. Quantitative Risikoabschätzungen bzw. Ableitungen tolerierbarer Körperdosen wurden in den letzten Jahren durch die *U.S.-Environmental Protection Agency* [U.S.-EPA 2000], die *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* [ATSDR 2000; 2011], durch das Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe FoBiG [Hassauer & Kalberlah 2000; Kalberlah et al. 2002] und durch die WHO [2003] vorgenommen. Auch die *European Food Safety Authority* [EFSA 2005] hat in einer Stoffmonographie den Sachstand zu PCB-Wirkungen zusammengetragen und u.a. den *Margin of exposure* zwischen Benchmarkdosis und Hintergrundbelastung abgeschätzt. 2007 legte auch das *Nationale Institut für öffentliche Gesundheit* der kanadischen Provinz Quebec eine umfangreiche Reevaluation in französischer Sprache vor [Carrier et al. 2007]. Die wesentlichen gesundheitlichen Effekte von PCB, die in der Literatur diskutiert werden, betreffen dessen Neurotoxizität, Immuntoxizität, Reproduktionstoxizität, Schilddrüseneffekte, Lebereffekte, Hauteffekte, kardiovaskuläre Effekte, Diabetes und die Kanzerogenität. Die Evidenz für die wichtigsten kritischen Endpunkte wird in den nachfolgenden Unterkapiteln diskutiert. Detailliertere Betrachtungen der zugrunde liegenden Einzelstudien finden sich in den o. g. Monografien. Bei der Risikoabschätzung für PCB besteht generell das Problem, dass die vor dem Verbot eingesetzten industriellen Gemische unterschiedliche Kongenerenprofile aufwiesen. Tierexperimentelle Untersuchungen wurden daher oftmals mit den gängigen Industriegemischen¹ durchgeführt, während die Exposition des Menschen in der Regel nicht gegenüber denselben Gemischen erfolgt. Die einzelnen PCB-Kongeneren unterscheiden sich in ihrer Toxikokinetik. Sie unterliegen daher auch einer unterschiedlichen Anreicherung über die Nahrungskette, so dass die orale Exposition über tierische Nahrung beispielsweise eine andere Kongenerenzusammensetzung aufweist, als die Exposition über den Verzehr pflanzlicher Nahrungsmittel [Hassauer & Kalberlah

¹ Definierte Industriegemische wurden u. a. unter den Namen Aroclor, Chlophen, Kanechlor, Fenchlor und Pyralen produziert. Von den 209 theoretisch möglichen Kongeneren fanden sich in den in Deutschland bis zum PCB-Verbot eingesetzten technischen PCB-Gemischen Clophen A 30 und A 60 zwischen 65 und 71 verschiedene Kongeneren [Schulte und Malisch 1983].

2000]. Aufgrund ihrer langen Halbwertszeit im tierischen Organismus reichern sich über die Nahrungskette überwiegend die höher chlorierten PCB-Kongeneren an, während in Pflanzen – ähnlich wie in den Industriegemischen – ebenfalls niedrig chlorierte Kongeneren in höheren Konzentrationen auftreten. Auch die Inhalation von PCB in kontaminierten Gebäuden kann zu einer Exposition gegenüber niederchlorierten PCB-Kongeneren führen [Schwenk et al. 2002; Kommission HBM 1999; EFSA 2005; Liebl et al. 2004; Schettgen et al. 2012].

Für eine selektive Beurteilung der Einzelkongeneren reicht der derzeitige Kenntnisstand nicht aus [EFSA 2005]. Auch können ohnehin nicht sämtliche Kongeneren mit einem vertretbaren Aufwand analytisch bestimmt werden. Daher basiert die Expositionsbestimmung einer jeden Risikoabschätzung nach wie vor auf Konventionen zur Berechnung der PCB-Gesamtbelastung, ausgehend von einigen Leitverbindungen bzw. Indikator-Kongeneren (vgl. 3.1).

Wegen der mit der Expositionserfassung verbundenen Unsicherheiten und aufgrund von Unterschieden in der Toxikodynamik der verschiedenen Kongeneren, erwies sich die gesundheitsbezogene Risikoabschätzung für ein unbekanntes Kongenerengemisch daher lange als schwierig. Aufgrund der unterschiedlichen mit spezifischen Industriegemischen verbundenen Kongenerenprofile weisen die aus tierexperimentellen Daten abgeleiteten tolerierbaren Körperdosen allesamt das jeweilige Industriegemisch aus, auf dem die Ableitung basiert. In der überwiegenden Mehrzahl war das betrachtete Industriegemisch bislang Aroclor 1254. Andere Gemische wurden hauptsächlich vor 1995 für die Risikoabschätzung herangezogen und nach damaligem Kenntnisstand quantitativ als wirkungsschwächer eingestuft. Eine Übersicht über die vorliegenden Ableitungen tolerierbarer Körperdosen gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Tolerierbare Körperdosen für PCB und zugrunde gelegtes Expositionsgemisch ihrer Ableitung			
Tolerierbare Körperdosis	PCB-Gemisch (Ableitungsgrundlage)	Organisation	Jahr der Ableitung
Acceptable Daily Intake (ADI)	Aroclor 1260	ehem. BGA	1983
Annehmbare Tagesdosis (ATD)	Aroclor 1248 Aroclor 1016	DFG	1988
Reference dose (RfD)	Aroclor 1254 und Aroclor 1016	U.S.-EPA	1994
Tolerierbare Resorbierte Dosis (TRD)	Aroclor 1254	FoBiG	1995
minimal risk level (mrl)	Aroclor 1254	ATSDR	2000
Tolerierbare Resorbierte Dosis (TRD)	Aroclor 1254	FoBiG / ehem. LUA NRW	2002
Tolerable Daily Intake (TDI)	Aroclor 1254	WHO	2003

BGA: Bundesgesundheitsamt; DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft; U.S.-EPA: U.S.-Environmental Protection Agency; FoBiG: Forschungs- und Beratungsinstitut für Gefahrstoffe GmbH; ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; LUA: Landesumweltamt; NRW: Nordrhein-Westfalen; WHO: World Health Organization

Die in Tabelle 1 angeführten Ableitungen basieren sämtlich auf tierexperimentellen Fütterungsstudien an Nagern und Affen. Bei den neueren Risikoabschätzungen (Aroclor 1254) bildeten die Wirkendpunkte Neurotoxizität und Immuntoxizität den Ausgangspunkt der Risikoabschätzungen. Die Ergebnisse aus Tierversuchen wurden ab 2000 auch durch epidemiologische Befunde in vergleichbaren Dosisbereichen unterstützt.

Die erste Risikoabschätzung ausschließlich auf der Basis von Humandaten hat das Gremium für Kontaminanten in der Lebensmittelkette (CONTAM Panel) der EFSA [2005] vorgenommen. Zwei Jahre später führte auch das Institut für öffentliche Gesundheit der kanadischen Provinz Quebec eine Reevaluierung des Risk Assessments für PCB auf der Basis von Humandaten durch [Carrier et al. 2007]. Durch den Rückgriff auf Humandaten konnten die Unsicherheiten, die bei der Übertragung von Tierversuchsdaten mit definierten Industriegemischen auf die in ihrer Kongeneren-Zusammensetzung wechselnde PCB-Exposition des Menschen verbunden sind, vermieden werden. In Humanstudien zeigten sich Gesundheitseffekte der im menschlichen Organismus stärker repräsentierten PCB-Kongeneren auch noch in einem Dosisbereich, der Expositionen entspricht, wie sie unter Umweltbedingungen oder am Arbeitsplatz auftreten können. Im Vordergrund stehen dabei Wirkungen auf die Entwicklung des Zentralnerven- und des Immunsystems bei Säuglingen und Kleinkindern, für die insbesondere die perinatale Exposition verantwortlich gemacht wird. Außerdem wurden konzentrationsabhängig Verschiebungen der Schilddrüsenhormonspiegel und eine potentiell östrogene Wirkung der PCB beschrieben. Auch Diabetes und Bluthochdruck waren mit PCB-Belastungen assoziiert. Außerdem wurde PCB als wahrscheinliches Humankarzinogen eingestuft. Darüber hinaus rufen coplanare PCB dioxinähnliche Wirkungen hervor, die toxikodynamisch über den Ah-Rezeptor vermittelt werden. Sie werden daher zusätzlich gemeinsam mit PCDD/F als „dioxin-ähnliche Substanzen“ über Toxizitätsäquivalenzfaktoren (TEF) bewertet [Van den Berg et al. 2006]. Eine gesonderte Bewertung der nicht-dioxinähnlichen PCB ist bislang nicht möglich [EFSA 2005]. Sowohl Tierversuchs- als auch Humandaten, die in jüngeren Übersichtsarbeiten ausgewertet wurden, weisen übereinstimmend neurotoxische und immuntoxische Wirkungen von PCB als sensibelste toxische Wirkendpunkte aus. Im Focus stehen dabei als vulnerable Gruppe Säuglinge und Kleinkinder [U.S.-EPA 2000; ATSDR 2000; Hassauer & Kalberlah 2000; Kalberlah et al. 2002; WHO 2003; EFSA 2005].

Neuere Studien stützen diese Auswahl. Die Datenlage zu diesen beiden Wirkendpunkten wird daher im Folgenden ausführlicher dargelegt. Da die zur Verfügung stehenden Humandaten für die Festlegung eines HBM-Wertes ausreichen, werden die Erkenntnisse aus Tierversuchen lediglich unterstützend herangezogen.

2.1 Neurotoxizität

2.1.1 Beobachtungen am Menschen

Erste Hinweise auf neurotoxische PCB-Effekte ergaben sich nach den massenhaften Vergiftungen durch kontaminiertes Reisöl 1968 in Yusho (Japan) und 1979 in Yu-Cheng (Taiwan). Kinder, die in utero gegenüber sehr hohen Konzentrationen an PCB exponiert waren, zeigten neben anderen Folgen auch Verzögerungen der kognitiven neurologischen Entwicklung und Verhaltensstörungen [Guo et al. 2004].

In Geburtskohorten wurden die neurotoxischen Effekte von PCB daher umfassend untersucht. Bis Ende 2011 lagen die publizierten Ergebnisse aus insgesamt fünfzehn Geburtskohorten aus acht verschiedenen Ländern vor. In allen Studien wurde die PCB-Exposition über Nabelschnurblut und/oder mütterliches Blut bestimmt und in einigen Studien auch die postnatale Exposition über die Muttermilch. Mit unterschiedlichen neuropsychologischen und neuromotorischen Testsystemen wurden in diesen Studien altersabhängige Entwicklungsdefizite von Neugeborenen und Kleinkindern untersucht. Die unterschiedlichen neurologischen und neuropsychologischen Endpunkte, die mit den verschiedenen Testsystemen verbunden sind, erschweren die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse. In neun Kohortenstudien war mindestens ein spezifischer adverser Effektparameter signifikant mit der PCB-Belastung assoziiert. In zwei weiteren Studien ergaben sich zunächst (teilweise schwache) Assoziationen, die jedoch nach Adjustierung für Konfounder - insbesondere für Methylquecksilber (MeHg) – nicht mehr signifikant waren. Vier Studien fanden keine Zusammenhänge. Die einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt, Ausführliche Übersichtsanalysen finden sich bei Schantz et al. [2003], Carrier et al. [2007] und Boucher et al. [2009].

North Carolina Breast Milk and Formula Project

Im Rahmen dieser Kohorte wurden 859 Kleinkinder der Geburtsjahrgänge 1978-1982 im Alter von 6, 12 und 24 Monaten untersucht. Expositionsseitig wurde die pränatale PCB-Belastung in Nabelschnur- und mütterlichem Blut sowie Plazenta bestimmt. Für die Ermittlung der postnatalen Exposition wurden bei gestillten Säuglingen auch die PCB Gehalte in der Muttermilch herangezogen [Rogan et al. 1986ab].

Im Alter von 6 und 12 Monaten zeigte sich bei den Säuglingen ein Zusammenhang zwischen erniedrigten scores in den *Bayley Scales of Infant Development* (BSID) und einer erhöhten PCB Exposition, im Sinne einer Verzögerung der psychomotorischen Entwicklung. Mit dem *Mental Development Index* (MDI) der BSID war kein Zusammenhang feststellbar [Gladen et al. 1988].

Bei 676 Kindern, die im Alter von 18 Monaten und 670 Kindern, die im Alter von 24 Monaten mit den BSID nachuntersucht wurden, bestätigten sich diese Ergebnisse. Die Zusammenhänge waren jedoch im Alter von 18 Monaten nicht statistisch signifikant [Rogan et al. 1991].

Eine Nachuntersuchung von 712 Kindern im Alter von 3, 4 und 5 Jahren mit Hilfe der *McCarthy Memory and Verbal scales* (MSCA) konnte keine Beeinträchtigung durch die perinatale PCB-Exposition mehr feststellen [Gladen et al. 1991].

Michigan Kohorte

In Michigan wurden in den Jahren 1980 und 1981 313 Schwangere mit erhöhtem Fischkonsum ausgewählt und die PCB Konzentrationen in mütterlichem und Nabelschnurblut sowie bei einer stillenden Teilgruppe auch in der Muttermilch bestimmt. Die Kinder wurden in eine Geburtskohorte aufgenommen [Jacobson et al. 1996]

Im Alter von 5 Monaten zeigten sich keine Zusammenhänge mit den Ergebnissen der BSID, während im Alter von 7 Monaten schlechtere Leistungen im *Fagan Test of Infant Intelligence* (FTII) mit erhöhten PCB Konzentrationen im Nabelschnurblut assoziiert waren [Schantz 2003; Jacobson et al. 1985].

236 Kinder wurden im Alter von 4 Jahren nachuntersucht. Eine erhöhte pränatale PCB Exposition war mit geringeren Leistungen in den MSCA verbunden. Die Effekte betrafen sowohl verbale als auch motorische Subtests [Jacobson et al. 1990]

Im Alter von 11 Jahren zeigten sich niedrigere Scores in einer Reihe von IQ Tests, u. a. in den *Wechsler Intelligence Scales for Children* (WISC), insbesondere bei Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit [Jacobson et al. 1996] sowie vermehrt impulsive Antworten in den Aufmerksamkeitstests und geringere Konzentrations- bzw. Merkfähigkeit [Jacobson et al. 2003] in Abhängigkeit von der pränatalen PCB Exposition.

Oswego New Born and Infant Development Project, New York

Die Kohorte umfasste 309 Kinder der Geburtsjahrgänge 1991-1994, die über 54 Monaten begleitet wurden. Die PCB-Belastung wurde im Nabelschnurblut, in der Plazenta und bei 83 stillenden Müttern auch in der Muttermilch bestimmt [Lonky et al. 1996].

Zum Geburtszeitpunkt zeigte sich ein Zusammenhang zwischen PCB-Belastung und den Ergebnissen der *Neonatal Behavioral Assessment Scale* (NBAS) [Stewart et al. 2000]. Im Alter von 6 Monaten (230 Kinder) und 12 Monaten (216 Kinder) bestand eine dosisabhängige Beziehung zwischen der pränatalen PCB-Belastung und einem schlechteren Abschneiden im FTII [Darvill et al. 2000]. Mit 38 Monaten (216 Kinder) erreichten Kinder mit höherer pränataler PCB-Belastung signifikant schlechtere Leistungen im MSCA, die jedoch im Alter von 54 Monaten nicht mehr bestätigt werden konnten [Stewart et al. 2003].

In der Nachuntersuchung von 202 Kindern im Alter von 8 Jahren mit dem *Continuous Performance Test* (CPT) und einer erweiterten Testvariante (E-CPT) bei Kindern im Alter von 9 ½ Jahren

(196 Kinder) waren belastungsabhängig schlechtere Leistungen in den IQ-Tests und speziell vermehrt impulsive Antworten in den Aufmerksamkeitstests feststellbar [Stewart et al. 2008; Stewart et al. 2005].

Collaborative Perinatal Project (CPP)

Das CPP umfasst Daten des National Institute of Health und 12 U.S.-amerikanischen akademischen Instituten von insgesamt 56.000 Schwangeren und ihren Kindern der Geburtsjahrgänge 1959-1966. Die Kinder wurden bis zum siebten Lebensjahr nachuntersucht. In einer ausgewählten Gruppe von 1.200 Kindern wurden neurotoxische Effekte von PCB getestet.

Im Alter von 8 Monaten zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der PCB-Belastung im mütterlichen Blut und den frühkindlichen Ergebnissen in den BSID [Daniels et al. 2003]. Auch bei den Nachuntersuchungen im Alter von 4 und 7 Jahren waren die Ergebnisse im WISC nicht mit der mütterlichen PCB-Belastung assoziiert [Gray et al. 2005].

New Bedford Kohorte

In der Umgebung des New Bedford Hafens in Massachusetts wurden zwischen 1993 und 1998 insgesamt 788 Schwangere rekrutiert und ihre Kinder bis zum Schulalter nachuntersucht. Schantz et al. [2003] berichten, dass auch in der New Bedford Kohorte Untersuchungen im Alter von 7 Monaten durchgeführt wurden, bei denen u. a. auch der FTII zur Intelligenzbestimmung eingesetzt wurde. Publiziert sind diese Ergebnisse bis Ende 2011 allerdings nicht.

Bisher liegen aus der New Bedford Kohorte die Ergebnisse von 542 NBAS-Untersuchungen im Alter von 2 Wochen vor, die abhängig von der PCB-Belastung auch in vergleichsweise niedrigen Konzentrationsbereichen noch Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeits- und Reaktionstests zeigten [Sagiv et al. 2008].

Diese Aufmerksamkeitsdefizite konnten auch bei der Nachuntersuchung von 7- bis 11-Jährigen noch verifiziert werden. Unter Einsatz der *Conners' Rating Scale for Teachers* [CRS-T] zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Aufmerksamkeitsdefizite und Hyperaktivität (ADHD) in Abhängigkeit von der pränatalen PCB-Belastung [Sagiv et al. 2010].

Niederländische Kohorte (Teilkohorten aus Rotterdam und Groningen)

Die niederländische Kohorte umfasste 418 Schwangere sowie später ihre Kinder der Geburtsjahrgänge 1990-1992, die je zur Hälfte aus den beiden Städten Rotterdam und Groningen rekrutiert wurden und zu je 50% aus Müttern mit Stillabsicht bestanden. Die PCB Exposition wurde mittels mütterlicher Blutproben aus dem letzten Schwangerschaftsmonat, Nabelschnurblut und bei den

später tatsächlich stillenden Müttern auch durch Muttermilchanalysen erhoben. Neuro-psychologische Tests wurden im Kindesalter von 3, 7, 18, 42 und 84 Monaten durchgeführt. Dabei konnte, abhängig von der pränatalen Exposition, eine geringgradige Beeinträchtigung des psychomotorischen Index (PDI) in den BSID im Alter von 3, jedoch nicht von 7 Monaten festgestellt werden. Im 18. Lebensmonat waren keine psychomotorischen Beeinträchtigungen mehr nachweisbar. Zu keinem Zeitpunkt fanden sich Assoziationen mit dem MDI der BDSI [Koopman-Esseboom et al. 1996].

Im Alter von 42 Monaten zeigten sich für die Gesamtkohorte (n=395) in Abhängigkeit von der pränatalen PCB-Belastung niedrigere kognitive Leistungen in allen drei Skalen der *Kaufman Assessment Battery for Children* (Kaufman ABC). Mit den *Reynell Developmental Language Scales* (RDLS) ergab sich in der Rotterdam-Gruppe (n=193) ein ähnlicher Trend, der jedoch lediglich in der nicht gestillten Subgruppe und für die RDLS-Skala „Wortverständnis“ statistisch signifikant war [Patandin 1999].

Vreugdenhil et al. [2002] untersuchten die Kinder der Kohorte (n=376) im frühen Schulalter von 6 ½ Jahren nach. In den MSCA zeigte sich eine Beeinträchtigung der kognitiven scores und der Merkfähigkeit in Abhängigkeit von der pränatalen PCB Exposition, jedoch nur bei Kindern aus weniger fördernden Elternhäusern. Für die motorische Entwicklung ergab sich ein ähnlicher Zusammenhang [Vreugdenhil et al. 2002].

In einer weiteren Nachuntersuchung im Alter von 9 Jahren zeigten sich bei den Kindern der Rotterdam-Kohorte verlängerte Reaktionszeiten und eine größere Variationsbreite der Ergebnisse im *Tower of London* (TOL) [Vreugdenhil et al. 2004a].

Düsseldorf-Kohorte

Zwischen 1993 und 1995 wurden in Düsseldorf 171 Mutter-Kind Paare rekrutiert und die Kinder jeweils im Alter von 7, 18, 30 und 42 Monaten nachuntersucht. Zur Ermittlung der Exposition wurde die PCB-Belastung im Nabelschnurblut und in der Muttermilch bestimmt, sowie im Alter von 42 Monaten zusätzlich auch im kindlichen Blut. In den Untersuchungen im Alter von 7 Monaten war die pränatale PCB Exposition assoziiert mit schlechteren Leistungen hinsichtlich des MDI in den BSID, nicht aber in Bezug auf den PDI oder im FTII [Winneke et al. 1998].

Die psychomotorischen und kognitiven Leistungen wurden bis zum 30. Monat mit Hilfe der BSID und im 42. Monat (n= 116) mit dem Kaufman-ABC bestimmt. Sowohl psychomotorische als auch kognitive outcomes waren in allen vier Altersstufen negativ assoziiert mit der PCB Konzentration in der Muttermilch. Der Zusammenhang erreichte jedoch erst in den beiden höheren Altersklassen statistische Signifikanz. Mit der pränatalen PCB-Belastung ließ sich kein signifikanter Zusammenhang feststellen [Walkowiak et al. 2001].

Eine Wiederholung der Untersuchung im Alter von 72 Monaten zeigte keinen Zusammenhang mit den Leistungen im Kaufman ABC mehr auf [Winneke et al. 2005].

Duisburg-Kohorte

Wilhelm et al. [2008a, b] rekrutierten zwischen 2000 und 2002 Mutter-Kind-Paare (n=232) für eine Geburtskohorte und analysierten während der Schwangerschaft entnommene mütterliche Blutproben sowie Muttermilchproben auf Dioxine, dioxinähnliche PCBs und sechs Indikator PCBs. Die Entwicklung der Kinder in den ersten Lebensmonaten wurde durch verschiedene neurologische und neuropsychologische Untersuchungsverfahren² erfasst.

Die PCDD/F- und PCB-Belastungen der Duisburger Mütter lagen im unteren Bereich der damaligen Hintergrundbelastungen in Deutschland und zwei- bis dreifach niedriger als in der Düsseldorfer Kohorte. Unter diesen Expositionsbedingungen ließen sich keine Zusammenhänge zwischen PCDD/F- und PCB-Gehalten in Blut und Muttermilch auf die kindliche Entwicklung im Alter von 2 Wochen (NOS), 12 Wochen (BSID), 18 Wochen (NOS), bzw. im Alter von 24 Monaten (BSID) feststellen [LUA 2006].

Beide Kohorten waren vom Studiendesign sehr ähnlich und eignen sich gut zu einem Vergleich der Wirkungen bei unterschiedlicher Exposition. Unter Einschluss der Kinder aus deutschen Familien ergab sich bei Verdopplung der Exposition in der Düsseldorfer Kohorte ein Trend in der prozentualen Abnahme der Scores (BSID) in der mentalen Entwicklung von 3,9 (Alter 18 Monate) und 3,3 % (Alter 30 Monate), in der motorischen Entwicklung entsprechend von 7,2 und 5,1%. Die p-Werte lagen zwischen 0,074 und 0,122. In der Duisburger Kohorte konnte kein Hinweis auf eine entsprechende Assoziation beobachtet werden. Die Belastung der Duisburger Kohorte lag mit 0,181 µg/g Fett in Muttermilch (PCB Summe 138, 153, 180) deutlich niedriger als in der Düsseldorfer Kohorte mit 0,405 µg/g Fett in Muttermilch (PCB Summe 138, 153, 180).

Färöer-Insel-Kohorte

Auf den Färöer Inseln wurden zwei unabhängige Kohortenstudien (1986-1987; n=435 und 1994-1995; n=182) durchgeführt, deren ursprüngliche Absicht die Untersuchung des Methylquecksilber-einflusses auf die neuropsychologische Entwicklung war, in denen jedoch aufgrund der ebenfalls vorhandenen PCB Exposition auch Zusammenhangsanalysen mit der PCB-Belastung vorgenommen wurden [Schantz et al. 2003].

² (*Neurological Optimality-Score* (NOS) im Alter von 2 Wochen und 18 Monaten; BSID im Alter von 12 und 24 Monaten. Der Einfluß des häuslichen Umfeldes wurde durch den *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest* (HAWIE-R) bei den Müttern und das HOME-Inventar (*Home Observation for Measurement of the Environment*) im Alter von 18 Monaten erfasst und bewertet)

Im Alter von 7 Jahren wurden die Kinder der ersten Geburtskohorte einer Reihe von neuropsychologischen Testverfahren unterzogen. Die pränatale PCB-Belastung war mit verminderten Leistungen im *Boston Naming Test* assoziiert. Im Continuous Performance Test zeigten sich ebenfalls belastungsabhängig verzögerte Reaktionszeiten. Auch die Merkfähigkeit über längere Zeiträume im *Carlifornia Verbal Learning Test* schien einer PCB abhängigen Beeinträchtigung zu unterliegen. Die Adjustierung für Methylquecksilber reduzierte den PCB Einfluss jedoch stark und die Zusammenhänge erwiesen sich nicht länger als signifikant. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als eine Verstärkung der Methylquecksilber-Effekte durch PCB [Grandjean et al. 2001].

In der zweiten Kohorte wurden lediglich neuromotorische Untersuchungen nach Prechtl im Alter von zwei Wochen durchgeführt. Es zeigten sich keine Zusammenhänge mit der PCB Exposition [Steuerwald et al. 2000].

Hokkaido-Kohorte

Die japanische Hokkaido Kohorte zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Dioxin- bzw. PCB-Belastung und frühkindlicher Entwicklung (n=135) fand keinen Zusammenhang zwischen pränataler PCB Exposition und den Indizes der BSID im Alter von 6 Monaten [Nakajima et al. 2006].

Tohoku-Kohorte

In der japanischen Tohoku-Kohorte wurden PCB-Effekte auf die neuropsychologische Entwicklung von Kindern (n=498) unmittelbar nach der Geburt untersucht. Im Alter von drei Tagen zeigte sich zunächst ein negativer Zusammenhang zwischen der pränatalen PCB-Belastung und motorischen Tests im NBAS, der jedoch nach Adjustierung für MeHg nicht mehr feststellbar war [Suzuki et al. 2010].

Spanische-Kohorte

In Flix (Spanien) wurden zwischen 1997 und 1999 in eine Geburtskohorte 92 Mutter-Kind-Paare aufgenommen. Im Alter von 13 Monaten wurden die psychomotorischen und kognitiven Leistungen der Kinder mit den BSID getestet. Es ergab sich ein negativer Zusammenhang zwischen pränataler PCB Exposition und den Ergebnissen im PDI der BSID, der auch nach Adjustierung für Kovariablen erhalten blieb [Ribas-Fito et al. 2003].

Inuit-Kohorte

In der Inuit Kohorte wurden zwischen 1995 und 2001 ca. 300 Mutter-Kind Paare aus Québec und Grönland rekrutiert [Schantz et al. 2003; Boucher et al. 2009]. Die PCB Exposition wurde durch Messung von 14 Kongeneren (PCB 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, und

187) in mütterlichem Serum, im Nabelschnurblut und im Alter von 5 Jahren auch im kindlichen Blut erfasst [Ayotte et al. 2003; Plusquellec et al. 2010].

Die Kinder wurden bei Geburt, sowie im Alter von 6 ½, 11 und 66 Monaten sowie im Alter von 11 Jahren untersucht. Unter den zahlreichen neuropsychologischen und kognitiven Testinstrumenten, die im Alter von 6 ½ und 11 Monaten eingesetzt wurden, fanden sich auch die BSID, der FTII sowie zahlreiche weitere Tests, die in anderen Studien zuvor nicht eingesetzt worden waren [Schantz et al. 2003]. Für die im Alter von 6 ½ und 11 Monaten durchgeführten Tests der Inuit Kohorte lag bis Ende 2011 keine Publikation der Ergebnisse vor.

Im Vorschulalter wurden 110 Kinder erneut nachuntersucht. Die Ergebnisse der neuromotorischen Testverfahren waren nicht mit der PCB Exposition assoziiert [Deprés et al. 2005], allerdings zeigten sich belastungsabhängig (PCB 153) bei 102 Kindern Zusammenhänge mit Veränderungen bei der Auslösefähigkeit visuell evozierter Potenziale [Saint-Amour et al. 2006]. 100 der etwa Fünfjährigen nahmen auch an einem Verhaltenstest - einer modifizierten Variante des *Infant Behavior Rating* der BSID - sowie an Aufmerksamkeits-, Aktivitäts- und Emotionalitätseinstufungen teil, bei der die Videoaufnahmen der Feinmotoriktests nach einem Rating System beurteilt wurden. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der pränatalen PCB Exposition und den emotionalen Ratings mit vermehrtem Auftreten von Angst und Unglücklichkeit [Plusquellec et al. 2010].

Eine Nachuntersuchung der Reaktionszeiten von 196 Elfjährigen im *Go/No-go task Test* zeigte verlängerte Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der postnatalen PCB 153 Belastung [Boucher et al. 2011].

Slowakische Kohorte

Zwischen 2002 und 2004 wurden in der östlichen Slowakei im Rahmen einer Geburtskohorte die PCB-Belastungen im Blut von Schwangeren bestimmt [Park et al. 2007a] sowie Nabelschnurblutproben auf PCB 118, 138, 153, 156, 170 und 180 sowie auf sechs PCB Metabolite (OH-PCBs) analysiert [Park et al. 2007b; 2009]. Neuropsychologische Tests an 760 Kindern im Alter von 16 Monaten ergaben, dass lediglich eine erhöhte pränatale Belastung mit der Summe aus PCB 118 und 156 mit signifikant schlechteren Leistungen sowohl beim MDI als auch beim PDI der BSID assoziiert war. Die nicht dioxin-ähnlichen PCBs zeigten eine Assoziation lediglich hinsichtlich des PDI [Park et al. 2010]. Darüber hinaus war auch die Konzentration von 4-OH-CB-107, ein Metabolit der beiden dioxinähnlichen Kongenere PCB 105 und 118, mit einer Abnahme in beiden Indizes der BSID assoziiert³ [Park et al. 2009].

³ im mütterlichen Blut nicht signifikant

Child Health and Development Study (CHDS):

Hertz-Picciotto et al. [2008] untersuchten etwa 400 Kinder der Geburtsjahrgänge 1964 bis 1967 aus der CHDS. Die pränatale Exposition wurde im mütterlichen Serum über die PCB Kongenere 118, 138, 153, 170, 180 und 187 bestimmt. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden auch mindestens zwei kognitive Tests vorgenommen (*Peabody Picture Vocabulary Test* bzw. *Raven's Progressive Matrices*). Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests wurden bis Ende 2011 allerdings nicht publiziert [CHDS].

Pregnancy, Infection, and Nutrition Babies Study:

Aus dieser Studie wurden bislang nur die Daten aus einer einzigen Phase der neuropsychologischen Funktionstestung berichtet. Assoziationen mit der PCB-Belastung konnten nicht gefunden werden. Da gänzlich andere Tests als in den anderen Kohorten genutzt wurden, wird diese Studie hier nicht eingehender diskutiert [Pan et al. 2009].

Vergleichende Betrachtung neurotoxischer Befunde aus Geburtskohorten

Verschiedene Autoren haben versucht, die Ergebnisse der unterschiedlichen Geburtskohorten studienübergreifend zu analysieren [Korrick et al. 2001; Schantz et al. 2003; Grandjean 2003; Longnecker et al. 2006; Carrier et al. 2007; Boucher et al. 2009; Goodman et al. 2010]. Mehrheitlich gelangen diese übergreifenden Betrachtungen dabei zu der Auffassung, dass die Heterogenität der Studiendesigns einen Vergleich der jeweiligen Ergebnisse und eine Wertung der Evidenzlage deutlich erschwert.

Die Heterogenität des Datenmaterials beginnt mit der pränatalen Expositionserfassung, die in den verschiedenen Studien jeweils verschiedene Kongenerenmuster betrifft, aus denen ggf. auf eine Gesamtbelastung geschlossen wurde und die zudem zum Teil in unterschiedlichen biologischen Matrices (Nabelschnurblut, Plazenta, mütterliches Blut und Muttermilch) erhoben wurden. Eine weitere Schwierigkeit für die studienübergreifende Bewertung ergibt sich aus den unterschiedlichen Testverfahren, die zur Feststellung neurotoxischer Effekte zum Einsatz kamen. Eine Übersicht hierzu gibt die von Goodman et al. [2010] zusammengestellte Abbildung 1 (siehe nächste Seite).

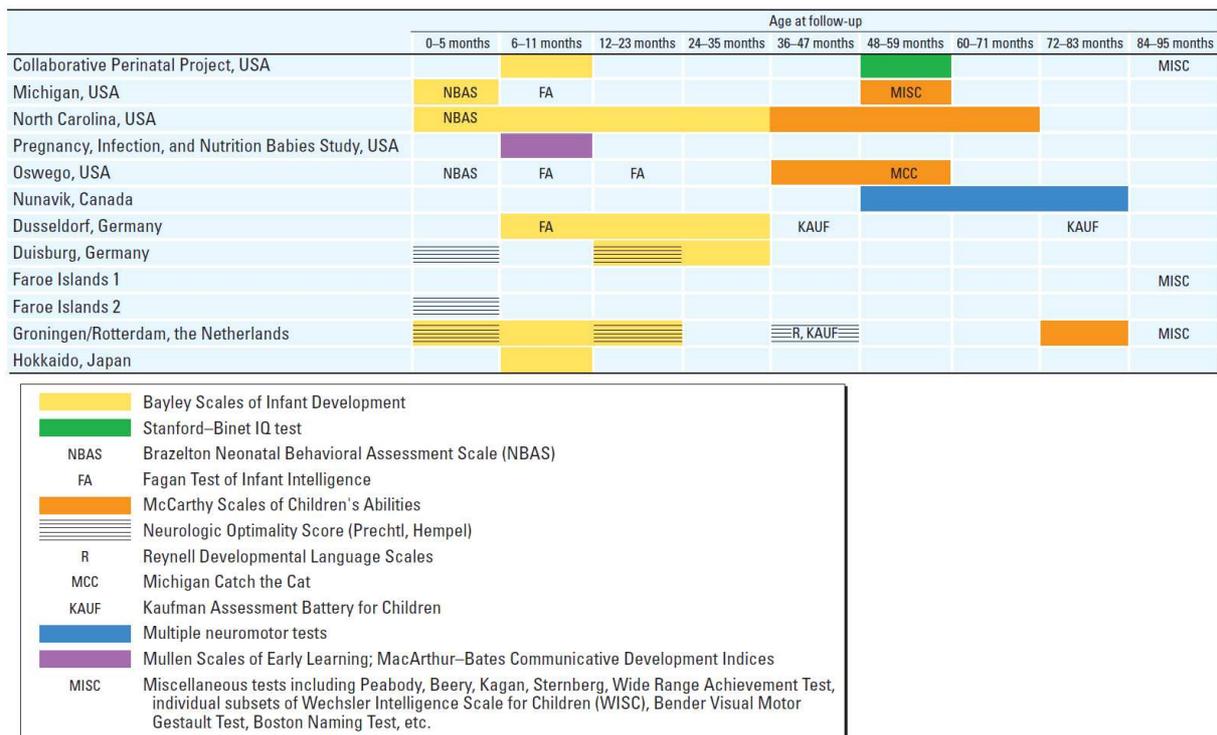


Abbildung 1: Zusammenfassung der Testverfahren die altersabhängig in den wichtigsten Geburtskohorten eingesetzt wurden (bis 7 Jahre) [aus: Goodman et al. 2010]

Aus Abbildung 1 sowie auch aus der in dieser Arbeit vorgenommenen deskriptiven Darstellung der unterschiedlichen Kohorten wird deutlich, dass selbst in Fällen, in denen in Studien identische Testverfahren eingesetzt wurden, der Zeitpunkt der Testung nicht immer in exakt vergleichbarem Lebensalter durchgeführt wurde. Darüber hinaus wurden die Kinder in den verschiedenen Kohorten unterschiedlich lange untersucht, so dass für die ersten Lebensmonate und Jahre mehr Datenmaterial zur Verfügung steht, als für spätere Jahre. Dennoch lassen sich einige allgemeine Erkenntnisse aus den Studien ableiten: Obgleich einige Studien keine neurotoxischen Effekte in Abhängigkeit von der prä- oder postnatalen PCB-Belastung fanden, zeigten sich über die Mehrzahl der Geburtskohorten hinweg erniedrigte Leistungen in neurologischen und neuropsychologischen Tests in Abhängigkeit von der PCB Exposition (vgl. Tab. 2, siehe nächste Seite).

In den Kohorten aus Taiwan [Chen et al. 1992], Michigan, Oswego, den Niederlanden, Düsseldorf, Spanien und den Färöer Inseln, sowie der Inuit-Kohorte zeigte sich ein negativer Einfluß der PCB-Belastung auf die kognitiven Tests von Kleinkindern und Kindern, nicht so jedoch in den Kohorten aus Duisburg, der Slowakei und Hokkaido⁴. Als Testverfahren kamen altersabhängig die BSID (MDI), die MSCA, der Wechsler Intelligenztest (WISC-R) oder das Kaufman-ABC zum Einsatz. Der MDI der BSID

⁴ Auch in der North Carolina Kohorte und im CPP zeigten sich keine PCB-abhängigen kognitiven Effekte. Da in beiden Kohorten jedoch kein Instrument zur Bestimmung des Einflusses des häuslichen Einflusses auf die kindliche Entwicklung (z.B. durch HOME Inventar) vorgenommen wurde, sind die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt verwertbar.

wurde in den Kohorten aus Hokkaido, North Carolina, den Niederlanden, der Slowakei, Spanien, Michigan, Duisburg und Düsseldorf, der Inuit-Kohorte sowie im CPP eingesetzt. Eine signifikante Abnahme war nur in der Düsseldorfer Kohorte mit der perinatalen PCB Exposition assoziiert⁵. Boucher et al. [2009] sehen die Ursache hierfür in der vergleichsweise hohen Exposition in der Kohorte aus Düsseldorf (vgl. Tab. 2)⁶ und folgern, dass der MDI für subtile kognitive PCB-Effekte nicht hinreichend sensitiv sei.

Tabelle 2: PCB 153-Konzentrationen im mütterlichen Serum in Kohortenstudien, in denen neurotoxische Effekte getestet wurden^e			
Kohorte	Neuropsychologische Effekte	Anzahl n bei Beginn	mittlere Konz. PCB 153 [g/g Fett]
Hokkaido-Kohorte	-	135	23 ^c
New Bedford Kohorte	↓	607	30 ^a
Oswego New Born and Infant Development Project	↓	309	40 ^c
Duisburg-Kohorte	-	232	59 ^d
North Carolina Breast Milk and Formula Project	↓	859	80 ^a
Niederländische Kohorte	↓	418	100 ^a
Inuit-Kohorte	↓	175	100 ^a
Michigan Kohorte	↓	313	120 ^a
Düsseldorf-Kohorte	↓	171	140 ^a
Collaborative Perinatal Project	-	1.207	140 ^c
Slowakische Kohorte	↓	750	220 ^b
Färöer-Insel-Kohorte I	(↓)	435	450 ^a

a: aus Longnecker et al. [2003]; b: umgerechnet aus Park et al. [2008a]; c: aus Boucher et al. [2009]; d: aus LUA [2006]; e: aus der Tohoku und der Spanischen Kohorte, sowie aus der zweiten Kohorte von den Färöer Inseln liegen keine Publikationen vor, aus denen die Höhe der Belastung mit PCB 153 ersichtlich wäre.

Der PDI der BSID zeigte in fünf von jenen zehn Geburtskohorten, in denen dieses Testinstrument eingesetzt wurde, eine negative Assoziation mit der PCB-Belastung.⁷ Dabei handelte es sich um die Kohorten aus North Carolina, den Niederlanden, Düsseldorf, Spanien und der Slowakei. Allerdings waren die Ergebnisse nicht über alle Follow Ups konsistent.

In sechs Kohortenstudien wurden in unterschiedlichen Altersstadien auch Intelligenztests eingesetzt. Eine Übersicht zeigt Tabelle 3. In vier dieser Studien zeigte sich in Abhängigkeit von der pränatalen

⁵ Die Ergebnisse der Inuit Kohorte wurden nicht international publiziert.

⁶ Auch im CPP lag eine hohe Exposition vor. Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung des Einflusses des Elternhauses aber werden die Ergebnisse aus den kognitiven Tests des CPP (und der Hokkaido Kohorte vgl. FN 6) als wenig aussagekräftig gewertet. In der Färöer Kohorte mit den höchsten Expositionen bestand eine zusätzliche Exposition gegenüber Methylquecksilber, die die Analyse der neuropsychologischen outcomes beeinflusste. Eine hohe PCB Exposition lag darüber hinaus auch in der slowakischen Kohorte vor. Dort zeigten sich ebenfalls Beeinträchtigungen des MDI, allerdings in Assoziation mit den dioxinähnlichen Kongeneren. In der Michigan Kohorte wurde die BSID nur einmalig im Alter von 5 Monaten eingesetzt.

⁷ Für die im Alter von 6 ½ und 11 Monaten durchgeführten Tests der Inuit Kohorte liegt keine Publikation der Ergebnisse vor.

PCB-Belastung eine reduzierte Testleistung. In den Kohorten aus Oswego und Michigan deutet sich an, dass diese Beeinträchtigung stärker die verbalen Funktionen betrifft.

Tabelle 3: Studienergebnisse für Intelligenztests [Boucher 2009]

Cohort ^a	Age (years)	Test	IQ _{total}	Verbal IQ	Nonverbal/ Performance IQ	Reference
Oswego	3	MSCA	↓	–	↓	Stewart et al. 2003b
	4.5	MSCA	–	–	–	Stewart et al. 2003b
	9	WISC-III	↓	↓	–	Stewart et al. 2008
North Carolina	3–5	MSCA	–	–	–	Gladen and Rogan 1991
Netherlands	3.5	K-ABC	↓ ^b	–	–	Patandin et al. 1999b
	6.5	MSCA	↓ ^c	–	–	Vreugdenhil et al. 2002
Michigan	4	MSCA	–	↓	–	Jacobson et al. 1990
	11	WISC-R	↓	↓	–	Jacobson and Jacobson 1996
Germany	3.5	K-ABC	↓	–	–	Walkowiak et al. 2001
CPP	4	Stanford-Binet	–	–	–	Gray et al. 2005
	7	WISC	–	–	–	Gray et al. 2005

Abbreviations: ↓, statistically significant decreased performance on the measure; –, absence of significant effect. Tests: K-ABC, Kaufman Assessment Battery for Children (Overall Cognitive Scale; Melchers and Preus 1994; Neutel et al. 1996); MSCA, McCarthy Scales of Children's Abilities (McCarthy 1972; Van Der Meulen and Smorkovsky 1985); Stanford-Binet (Broman et al. 1975); WISC, Wechsler Intelligence Scales for Children (Wechsler 1949, 1974, 1991).

^aCohorts are presented in ascending order of median prenatal PCB exposure. ^bDecrease is significant among non-breast-fed children only. ^cDecrease is significant in children born of younger mothers and parents with lower verbal IQ scores only.

In der Düsseldorfer Kohorte waren diese Effekte im Alter von 72 Monaten mit dem Kaufman-ABC nicht länger nachweisbar. Winneke et al. [2005] folgerten daher seinerzeit, dass die Beeinträchtigung der frühkindlichen Intelligenz lediglich vorübergehend sei. Allerdings fanden Vreugdenhill et al. [2002] fortdauernde PCB-Effekte in Abhängigkeit vom Elternhaus auch bei Kindern in den Altersgruppen 42 Monate und 6,5 Jahren. In den Oswego und Michigan Kohorten zeigten sich ebenfalls Beeinträchtigungen der Leistungen im IQ-Test noch in den Altersgruppen 9 und 11 Jahre [Stewart et al. 2008; Jacobson et al. 1996]. Basierend auf Vreugdenhill et al. [2004a; 2004b], stuft die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit diese Effekte als „nicht reversibel“ ein [EFSA 2005].

Boucher et al. [2009] analysierten die Effekte in Bezug auf die einzelnen Segmente der Testbatterien, die in den in Tabelle 3 aufgeführten Kohortenstudien eingesetzt wurden. Dabei zeichnete sich ab, dass die expositionsabhängigen Beeinträchtigungen langfristig vor allem die verbalen Funktionstests betreffen, während die räumlich-visuelle Wahrnehmung weniger sensibel gegenüber PCB-Belastungen zu sein scheint. Wort- und Sprachverständnis waren in allen Kohorten, die diese Endpunkte untersucht haben, hochgradig negativ mit der pränatalen PCB-Belastung assoziiert⁸. In der Michigan Kohorte betraf die Beeinträchtigung auch das Leseverständnis im Alter von 11 Jahren. Für die Merkfähigkeit zeigten sich weniger eindeutige Ergebnisse in den verschiedenen Kohorten. In den Kohorten aus Michigan, Oswego, den Niederlanden und von den Färöer Inseln wurden auch verschiedene Aufmerksamkeitstests durchgeführt, die eine bedeutende Grundlage für das

⁸ In der Färöer Kohorte allerdings verschwand dieser Effekt nach Adjustierung für die MeHg-Belastung.

Abschneiden in kognitiven Testverfahren darstellen. Dabei zeigte sich in den Kohorten aus Michigan und den Niederlanden ein klarer negativer Zusammenhang zwischen der pränatalen PCB-Belastung und dem Abschneiden in den Aufmerksamkeitstests im Alter von 4, 9 und 11 Jahren [Jacobson et al. 2003; Vreugdenhill 2004b]. Schlechtere Aufmerksamkeitsreaktionen in Abhängigkeit von der pränatalen PCB Exposition hatten zuvor auch Untersuchungen an 7- und 12-jährigen Kindern nach der Reisölkontamination in Yu-Cheng gezeigt [Chen et al. 1994]. Boucher et al. [2009] folgerten aus diesen Daten, dass die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung gegenüber PCB einen spezifisch sensiblen toxischen Endpunkt darstellt. Noch deutlicher wurde dieser Zusammenhang hinsichtlich der Exekutivfunktionen des Zentralnervensystems, die zur kontrollierten Handlung in neuen situativen Kontexten zur Aufgabenerfüllung erforderlich sind. In den Studien aus Oswego, Michigan und den Niederlanden wurden diesbezüglich spezifische Tests eingesetzt. In allen drei Kohorten zeigten sich negative Zusammenhänge zwischen PCB-Belastung und Testperformance [Boucher et al. 2009].

Trotz gewisser Unsicherheiten und Widersprüche in den Ergebnissen der Kohortenstudien liefert die epidemiologische Datenlage in der Übersicht ein hohes Maß an Evidenz für neurotoxische Wirkungen von PCB auf die neurologische und neuropsychologische Entwicklung. Dass einige Studien keine Ergebnisse in der Testung bestimmter Endpunkte lieferten, kann teilweise über niedrige Expositionskonzentrationen erklärt werden. Die Inkonsistenz, dass sich hinsichtlich mancher neurotoxischen Endpunkte und Studien in Kollektiven mit niedrigerer Belastung zwar Ergebnisse finden ließen, in höher belasteten Kollektiven jedoch nicht, ist teilweise auf die Studiendesigns zurückzuführen. So berücksichtigten manche der Studien nicht den Einfluss des häuslichen Umfeldes auf die frühkindliche Entwicklung (z.B. North Carolina und CPP). In beiden Kohorten variierten im Unterschied zu anderen Kohorten auch die Untersuchungsteams an unterschiedlichen Untersuchungsorten.

In anderen Studien lagen expositionsseitig Ko-Kontaminationen vor (z.B. durch MeHG) für die bei gegenseitiger Wirkungsverstärkung schlecht kontrolliert werden konnte. Über alle Studien hinweg lässt sich jedoch ein Einfluß anderer Neurotoxine aufgrund der geographisch sehr unterschiedlichen Belastungsprofile mit Umweltkontaminanten oder entwicklungsfördernden Ernährungsgewohnheiten (z.B. Omega-3 Fettsäuren bei Fischessern) weitgehend ausschließen.

Auf die Unterschiede in der Expositionserfassung wurde bereits hingewiesen. Auch sie beeinträchtigen die Vergleichbarkeit der Studien und können für die Inkonsistenz bestimmter Befunde verantwortlich gemacht werden. Gleiches gilt für das jeweilige Untersuchungsalter, dem ein wesentlicher Einfluß auf die kindliche Entwicklung zukommt.

In der Gesamtschau ist die neurotoxische Wirkung von PCB auf das sich entwickelnde Nervensystem daher als epidemiologisch überzeugend belegt anzusehen. Die Studien liefern darüber hinaus trotz ihrer Heterogenität Informationen über eine Konzentration, unterhalb derer keine neurotoxischen

Effekte mehr beobachtet werden konnten. In einer Übersichtsarbeit zur Reevaluierung der toxischen Risiken von PCB für das nationale Institut für öffentliche Gesundheit der Provinz Quebec nahmen Carrier et al. [2007] eine vergleichende Betrachtung der in den Kohorten untersuchten Endpunkte durch. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, rechneten sie die Expositionskonzentrationen der Geburtskohorten auf PCB Gesamtbelastungen um [Carrier et al. 2007: Annex 8]. Die Autoren kamen zu der Einschätzung, dass unterhalb einer Belastung von $0,9 \mu\text{g PCB}_{\text{ges}}/\text{g}$ Fett in keiner der Studien mehr Wirkungen beobachtet werden können [Carrier et al. 2007: 386].

Quantitative Aussagen zum Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung für neurotoxische PCB-Effekte bei Kleinkindern und Kindern sowie zur Ableitung von Effektstärken im Niedrigdosisbereich ergaben sich auch aus der Michigan Kohorte. Basierend auf den Daten der neuropsychologischen Testergebnisse haben Jacobson et al. [2002] Benchmarkdosen für die Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen in den eingesetzten Intelligenztests berechnet. Zur Festlegung eines adversen Effektes orientierten sich die Autoren an der prozentualen Abweichung der untersuchten Kollektive von den Testergebnissen einer nicht exponierten Bevölkerungsgruppe. In Ermangelung einer nicht exponierten Referenzpopulation bei ubiquitär verbreiteten Umweltkontaminanten berechneten Jacobsen et al. [2002] die Testleistungen einer hypothetisch nicht exponierten Bevölkerungsgruppe.

Als cut-off für einen adversen Effekt legten die Autoren einerseits das 5. Perzentil der Verteilung in einer nicht exponierten Bevölkerung ($p_0=0,05$) und konservativer die einfache Standardabweichung der Testleistung einer nicht exponierten Bevölkerung ($p_0=0,16$) zugrunde. Als quantitativ unterschiedliche Effektmaße wurden dabei sowohl eine fünfprozentige Benchmark Response ($\text{BMR}=0,05$) als auch für eine zehnpromtente Abweichung ($\text{BMR}=0,1$) gegenüber diesen beiden cut-off Kriterien berechnet. Die Autoren quantifizieren eine BMR von 0,05 bei $p_0=0,05$ als Verdopplung des Risikos, während eine BMR von 0,05 bei $p_0=0,16$ einem statistischen Risikoanstieg der Inzidenz schlechter Testleistungen von 31,3 % entspricht.

Ausgehend von diesen beiden cut-off Kriterien für einen adversen Effekt sowie den beiden BMRs berechneten Jacobsen et al. [2002] die jeweilige Benchmarkdosis (BMD) sowie zur Berücksichtigung sensibler Individuen auch deren untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (BMDL). Die Ergebnisse ihrer Berechnungen sind in Tabelle 4 (siehe nächste Seite) dargestellt. Die Autoren legten ihrer Berechnung die Hybrid-Methode nach Crump [1995] zugrunde.

Die Benchmarkdosen der vier unterschiedlichen gewählten kognitiven Endpunkte ergeben für das Leseverständnis bzw. für die gesamte IQ-Testleistung die niedrigsten Werte. Insgesamt liegen sie jedoch für alle Endpunkte eng beieinander (bis max. 14% Unterschied). Eine deutlichere Differenz besteht hingegen mit Bezug auf die Wahl des cut-offs (bis zu 64%), der Quantifizierung der BMR (bis zu 59%) bzw. zwischen BMD und BMDL (bis zu 69%) [Jacobson et al. 2002].

Tabelle 4: Benchmarkdosen für vier neurotoxische Endpunkte (in µg/g Fett) [Jacobson et al. 2002]

	BMD		BMDL	
	BMR = 0.05	BMR = 0.10	BMR = 0.05	BMR = 0.10
$p_0 = 0.16$				
Full-scale IQ ^b	0.58	0.91	0.42	0.62
Reading word comprehension ^c	0.57	0.90	0.44	0.64
Mental rotation ^d	0.63	1.00	0.43	0.63
McCarthy memory scale ^e	0.64	1.02	0.46	0.69
$p_0 = 0.05$				
Full-scale IQ ^b	0.94	1.44	0.63	0.93
Reading word comprehension ^b	0.93	1.43	0.65	0.95
Mental rotation ^d	1.03	1.59	0.64	0.94
McCarthy memory scale ^e	1.05	1.63	0.71	1.04

^aValues are composite measures of prenatal PCB exposure expressed in terms of micrograms of fat in maternal milk.

^bResidualized for socioeconomic status, maternal education, maternal vocabulary, and HOME Inventory. ^cResidualized for socioeconomic status, child's sex, parity, maternal education, maternal vocabulary, HOME Inventory, maternal alcohol consumption and smoking during pregnancy, and child's age when tested. ^dResidualized for child's grade. ^eResidualized for socioeconomic status, maternal age, child's sex, maternal education, maternal vocabulary, HOME Inventory, and child's age when tested.

Trnovec et al. [2008a; b] berechneten ebenfalls Benchmarkdosen für den toxischen Endpunkt Einschränkung des Hörvermögens, auf der Basis der Daten von 575 zwölfjährigen Kindern aus der slowakischen PCB-Kohorte. Neben otoskopischen und tympanoskopischen Untersuchungen, sowie audiometrischen Verfahren, wurde das Hörvermögen durch die Untersuchung *Transitorisch evozierter otoakustischer Emissionen* (TEOAE) sowie *Distorsivproduzierter otoakustischer Emissionen* (DPOAE) getestet. Die Kalkulation der BMD der PCB abhängigen Hörschädigung erfolgte auf der Basis von TEOAE und DPOAE, bei $p_0=0,1$ und $BMR=0,05$. Die Ergebnisse der Kalkulation sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Benchmarkdosen (in µg/g Fett) Summe PCB 138, 153 180 Serum für eine Beeinträchtigung des Hörvermögens [Trnovec et al. 2008a]

Endpunkt		BMD ₅	BMDL ₅
TEOAE (Transitorisch evozierter otoakustischer Emissionen)	1000 Hz	2,034	0,859
	1500 Hz	2,212	0,813
DPOAE (Distorsivproduzierter otoakustischer Emissionen)	1000 Hz	2,028	1,069
	2000 Hz	3,310	3,310

In einer weiteren Untersuchung wurden auch Benchmarkdosen für 8- bis 9-Jährige aus dem PCBRISK Projekt (PCBRISK - Evaluating human health risk from low-dose and long-term PCB exposure) berechnet [Trnovec 2008b], die jedoch publiziert nur als Abstract eines Workshopbeitrages (vgl. auch Birnbaum & Staskal-Wikoff [2010]) vorliegen und in dieser aggregierten Veröffentlichung ebenfalls nicht-neurotoxische Endpunkte mit beinhalten. Diese BMD₅ Werte lagen zwischen 1,013 und 2,420 µg PCB/g Fett bzw. die zugehörigen BMDL₅ Werte zwischen 0,673 und 1,375 µg PCB /g Fett.

Untersuchungen an Erwachsenen

Neurotoxische Effekte von PCB wurden auch an Erwachsenen untersucht, allerdings mit selteneren und weniger spezifischen Effekten. Die wenigen Daten stammen aus Arbeitsplatzstudien, den Vergiftungsfällen durch kontaminiertes Reisöl in Japan und Taiwan, sowie aus einzelnen bevölkerungsbezogenen umweltepidemiologischen Untersuchungen. Übersichten finden sich in ATSDR [2000], Kalberlah [2002], WHO [2003] und EFSA [2005].

a) Arbeitsplatzstudien

Arbeiter beklagten subjektive Konzentrationsdefizite, Kopfschmerzen, Schwindel, Depressionen, Müdigkeit, Beeinträchtigungen der Merkfähigkeit, Schlafstörungen und Nervosität [Fischbein et al. 1979], aber auch nach hoher Exposition konnten in neurologischen Routineuntersuchungen keine neurologischen Störungen objektiviert werden. Differenzierte Testverfahren wurden nicht eingesetzt. Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Beeinträchtigungen der Merkfähigkeit berichteten gegenüber PCB exponierte Arbeiter auch gegenüber Emmett et al. [1988a, b]. Die Autoren führten die Beschwerden jedoch nicht auf die PCB-Belastung zurück.

Auch Broding et al. [2008] konnten zeigen, dass ArbeitnehmerInnen in einem PCB belasteten Gebäude zwar häufiger subjektive Beschwerden äußern, dass diese aber nicht mit den PCB-Belastungen im Blut der ProbandInnen korrelierten.

Peper et al. [2005] untersuchten ebenfalls 34 Angestellte, die gegenüber PCB belasteter Luft exponiert waren, im Vergleich zu einem nicht exponierten Kontrollkollektiv. Es konnte kein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen Symptomen und PCB-Belastung festgestellt werden, obgleich sich in der exponierten Gruppe tendenziell eine Häufung subjektiver Beschwerden und leicht reduzierte Leistungen in den Aufmerksamkeitstests zeigten. Im *Wechsler Memory Test* zeigten sich belastungsabhängig tendenziell eher bessere Ergebnisse [Peper et al. 2005].

Smith et al. [1982] konnten in Abhängigkeit von der PCB Exposition bei Arbeitern Symptome finden, die denjenigen peripherer Sensibilitätsstörungen entsprechen. Die Symptome erwiesen sich jedoch nicht als klinisch relevant.

Mit differenzierteren Testverfahren konnte Singer [1988] eine Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit in einer Gruppe von Arbeitern feststellen, die gegenüber PCB exponiert waren und potentiell neurotoxische Symptome beklagten. Publiziert wurden die ausführlichen Ergebnisse jedoch nur in einer Fallstudie.

Troster et al. [1991] untersuchten mit einer Reihe von Testverfahren zwei Personen, die am Arbeitsplatz gegenüber PCB exponiert waren, und stellten kognitive Defizite bzw. emotionale Irritationen fest. Einer der beiden zeigte Anzeichen von Demenz. Veränderungen in CT oder EEG konnten nicht gefunden werden.

Corrigan et al. [1998] berichteten in einer Fall Kontroll Studie von höheren PCB-Konzentrationen im Gehirngewebe von Verstorbenen, die an Parkinson erkrankt waren. Auch Seegal et al. [2004] berichteten von gehäuftem Auftreten von Parkinson Erkrankungen bei vormals gegenüber PCB exponierten Arbeitern. Steenland et al. [2006] konnten diese Häufungen in einer Mortalitätskohorte bezogen auf alle ProbandInnen nicht bestätigen. Lediglich bei hoch exponierten Frauen fand sich eine leichte Häufung von Parkinsonerkrankungen und Demenz. Bei PCB exponierten Frauen waren insgesamt mehr Fälle an amyotropher Lateralsklerose vorhanden. Die Fallzahlen allerdings waren sehr gering (Parkinson: n=6 bei hochexponierten Frauen) so dass die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt interpretierbar sind. Die PCB Konzentrationen in der Kohorte lagen etwa zehnfach über den Belastungen der Kontrollgruppe aus der Normalbevölkerung.

Mit Ausnahme von vier Studien [Broding et al. 2008; Peper et al. 2005; Steenland 2006; Seegal et al. 2004] weisen alle Arbeitsplatzstudien Defizite in der Expositionserfassung auf, die größtenteils auf unterschiedlich dokumentierten Schätzungen zurückliegender Konzentrationen am Arbeitsplatz und nicht auf der Belastungserfassung im Blut basieren. Zusammenfassend zeigen sich unspezifische Beschwerden und kaum objektive Befunde bei insgesamt hohen Expositionen.

Seit 2011 wird eine sehr umfassende medizinische Studie zur PCB-Belastung von hoch exponierten Arbeitern aus Dortmund (Dortmunder Entsorgungsfirma Envio ENVIO) durchgeführt [Kraus et al. 2012 eingereicht]. Es ist mit einem deutlichen Erkenntnisgewinn zur PCB-Belastung am Arbeitsplatz zu rechnen. Erste Ergebnisse zur Exposition liegen vor [Schettgen et al. 2012; Wittsiepe et al. 2012], die Auswertung der gesundheitsbezogenen Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen (Stand März 2012).

b) Vergiftungsfälle in Japan und Taiwan

Nach massenhaften PCB-Vergiftungen durch kontaminiertes Reisöl 1968 in Yusho (Japan) und 1979 in Yu-Cheng (Taiwan), zeigten sich auch bei Erwachsenen Häufungen unspezifischer Beschwerden sowie neurotoxischer Symptome einschließlich peripherer sensorischer Neuropathien, reduzierter Nervenleitgeschwindigkeiten und Abweichungen im EEG [Chen et al. 1985, Chia & Chu 1984, 1985, Kuroiwa et al. 1969]. Die Kausalität wird jedoch aufgrund weiterer Kontaminanten als unsicher eingestuft.

c) Umweltepidemiologische Untersuchungen

Im Rahmen des Gesundheitsplanes der kanadischen Provinz Quebec untersuchten Mergler et al. [1998] 273 ProbandInnen, von denen 103 PCB belasteten Fisch aus den oberen Seen des St. Lawrence Flusses verzehrt hatten. Die eingesetzten neurologischen Funktionstests zeigten keinen Unterschied zwischen Belasteten und nicht Belasteten für sensorische, feinmotorische und einige motorische Funktionen, sowie für visuelle Merkfähigkeit und Erkennung. Diejenigen, die belasteten

Fisch verzehrt hatten, schnitten jedoch in kognitiven und in komplexeren motorischen Tests signifikant schlechter ab. Ein HBM wurde nicht durchgeführt.

Schantz et al. [1999; 2001] bestimmten die PCB Konzentrationen im Blut von 180 FischesserInnen aus Michigan im Alter von 49-86 Jahren und führten eine Reihe neurologischer Tests (*Grooved Pegboard Test* und *Static Motor Steadiness Test*) durch. Die beiden eingesetzten motorischen Tests wiesen keinen Zusammenhang mit der PCB-Belastung auf [Schantz et al. 1999]. Die Leistungen in den kognitiven Tests zu Merkfähigkeit und Lernerfolg (*Wechsler Memory Scale* verbal delayed recall (WMS), semantic cluster ratio und list A test 1 des *Carlifornia Verbal Learning Test* (CVLT)) zeigten jedoch jeweils negative Assoziationen zum PCB Gehalt im Serum der ProbandInnen, während die räumlich-visuellen Funktionen nicht beeinträchtigt waren [Schantz et al. 2001]. Carrier et al. [2007] leiten aus diesen Daten ab, dass unterhalb einer Belastung von 1,8 µg PCB / g Fett keine Wirkungen mehr zu erkennen waren.

Newman et al. [2009] führten ebenfalls kognitive Tests (*Ravens Progressive Matrices, Test of Memory and Learning* und *Woodstock Johnson-Revised*) an 271 älteren Kindern und Jugendlichen (10 bis 17 Jahre) durch und verglichen deren Testleistung mit ihrer PCB-Belastung. Die Leistungen in fünf Subtests waren mit der PCB-Belastung einer oder mehrerer von vier Kongenerengruppen assoziiert. In allen Kongenerengruppen zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen Belastungshöhe und der langfristigen Merkfähigkeit. Die nicht dioxinähnlichen ortho substituierten PCBs zeigten eine stärkere Wirkung. Nur im *Ravens Test* waren niedrigere Testleistungen ausschließlich mit dioxinähnlichen PCB Kongeneren verbunden. Die Auswertung gegenüber vier Kongenergruppen lässt keine Rückschlüsse auf die Verteilung der Gesamtbelastung der ProbandInnen zu. Die mittlere Konzentration für PCB 153 lag bei 80 ng/L. Allerdings konnten die Autoren nicht den Expositionszeitpunkt für die zum Untersuchungszeitpunkt gemessenen PCB-Belastungen zurückverfolgen. Es ist nicht auszuschließen, dass die Belastungen bereits pränatal oder perinatal hoch waren und Effekte erhoben wurden, die noch auf die Entwicklung des Nervensystems zurückgehen. Boucher et al. [2011] konnten in der Inuitkohorte zwar bestätigen, dass die zum Untersuchungszeitpunkt ermittelten Belastungen von Elfjährigen stärker mit verminderten Testleistungen in Reaktionstests einhergehen als deren vormalige PCB Gehalte im Nabelschnurblut. Allerdings korrelierten die Belastungen der Elfjährigen stark mit der Stilldauer nach ihrer Geburt.

In einer Studie am oberen Hudson River untersuchten Fitzgerald et al. [2008] 253 Personen im Alter zwischen 55 und 74 Jahren unter Einsatz von 34 neurologischen und neuropsychologischen Testverfahren⁹. 30 verschiedene PCB Kongenere wurden im Blut bestimmt, die typischerweise mehr als

⁹ Die Testverfahren umfassten die Bereiche „Lern- und Merkfähigkeit“ (*Carlifornia Verbal Learning Test, Welcher Memory Scale*), die „Ausführung höherer und abstrakter kognitiver Leistungen“ (*Trail Making Test* Teile A und B, *Stroop Color-Word Test, Wisconsin Card Sorting Test* und *Trail Making Test* Teile A und B), „Motorische Funktionen“ (*Static Motor Steadiness Test, Grooved Pegboard Test* und *Finger Oscillation Test*),

95% der Gesamtbelastung im Humanserum in der Region der Großen Seen repräsentieren, und ihre Summe als PCB Gesamtbelastung angenommen. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen Testleistungen und 12 ausgewählten Einzelkongeneren¹⁰ untersucht. Die Belastung mit 9 dioxin-ähnlichen Kongeneren wurde zusätzlich als toxizitätsäquivalente Belastung berechnet. Nach Adjustierung für potentielle Confounder war ein Belastungsanstieg von 0,25 µg PCB_{ges}/g Fett auf 0,5 µg PCB_{ges}/g Fett¹¹ mit einer signifikanten Abnahme der Leistungsfähigkeit in zwei Testverfahren¹² verbunden. Betroffen waren die Merkfähigkeit im *Carlifornia Verbal Learning Test trial 1 score* (CVLT) mit einer Abnahme von 6,2% und ein Anstieg depressiver Symptome im *Beck Depression Inventory* (BDI) von 19,2%. Die Befunde im CVLT *trial 1 score* allerdings stehen im Widerspruch zu gegenläufigen signifikanten Ergebnissen in der *Welcher Memory Scale* (WMS) und waren nur in der unteren Altersgruppe (55-64 Jahre) signifikant, bei den Älteren (65-74 Jahre) nicht mehr. Die übrigen neun CVLT Subtests zeigten keinen Zusammenhang mit PCB¹³. Einen positiven Zusammenhang zwischen PCB-Belastung und Leistung im WMS hatten auch Peper et al. [2005] (in Verbindung mit verringerten Aufmerksamkeitsleistungen) gefunden, während Schantz et al. [2001] belastungsabhängig eine negative Assoziation mit der WMS Performance zeigen konnten. Im BDI wiesen nur zwei ProbandInnen einen score auf, der einer moderaten bis schweren Depression entspricht. Die übrigen Testverfahren zeigten keine signifikanten Zusammenhänge. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als Hinweis darauf, dass bei älteren Menschen aufgrund möglicher PCB Wirkungen auf den Dopamin- und Serotoninstoffwechsel depressive Verstimmungen verstärkt werden können und dass PCB zu einer vorzeitigen Beschleunigung altersbedingter kognitiver Defizite zwischen dem 55. und dem 65. Lebensjahr beitragen kann. Fitzgerald et al. [2008] mahnen jedoch aufgrund der Inkonsistenzen zum vorsichtigen Umgang mit den Studienergebnissen.

2.1.2 Beobachtungen im Tierversuch

Daten aus Tierexperimenten stützen die epidemiologischen Untersuchungsergebnisse. Rhesusaffen und Ratten zeigten Entwicklungsverzögerungen in Verhalten und Motorik nach der Verabreichung sowohl kommerzieller PCB-Gemische als auch einzelner Kongenere. Ausführliche Darstellungen der

„Einfache Reaktionszeit“ (nach visuellen oder auditorischen Stimuli), „Depressionssymptome“ (*Beck Depression Inventory* und *State-Trait Anxiety Inventory*), „Olfaktorische Funktionen“ (*Smell Identification Test*) und zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien auch die beiden kognitiven Testverfahren *National Adult Reading Test* of *Memory Malingering*.

¹⁰ Darunter v. a. PCB 28, PCB 74, PCB 99, PCB 105, PCB 118, PCB 138, PCB 153, PCB 170, PCB 180, PCB 183, PCB 187 und PCB 194

¹¹ Die mittlere Gesamtbelastung des Untersuchungskollektivs lag bei 0,537 µg PCB_{ges} / g Fett

¹² Betroffen war vor allem die Merkfähigkeit im *Carlifornia Verbal Learning Test trial 1 score* mit einer Abnahme von 6,2 % und ein Anstieg depressiver Symptome im Beck Depression Inventory (BDI) von 19,2 %.

¹³ Bei Schantz et al. [2001] waren bei deutlich höheren PCB-Belastungen zwei scores negativ mit der PCB Belastung assoziiert.

tierexperimentellen Studien und ihrer Befunde finden sich in den Übersichtsarbeiten von ATSDR [2000], Schantz & Widholm [2001], Kalberlah et al. [2002], WHO [2003] und EFSA [2005: Annex II]. Die Vergleichbarkeit der Tierversuchsdaten ist durch unterschiedliche Expositionsbedingungen (verschiedene Industriegemische oder Einzelkongenere) und durch unterschiedliche untersuchte neurotoxische Endpunkte erschwert. Longnecker et al. [2006] verglichen tierexperimentelle Studien zur Entwicklungsneurotoxizität von PCB im Niedrigdosisbereich, d.h. mit Fettgewebskonzentrationen < 10 µg PCB/g Fett. Insgesamt sieben von fünfzig Studien konnten durch die Arbeitsgruppe identifiziert werden, die - trotz unterschiedlicher spezifischer neurotoxischer Endpunkte - zumindest expositionseitig eine Vergleichbarkeit aufwiesen. In diesen Tierstudien [u.a. Overmann et al. 1987; Rice et al. 1999; Stewart et al. 2000] zeigten sich adverse Effekte auf die neurologische Entwicklung, wenn auch nur hinsichtlich spezifischer outcomes.

Zu den zentralen in Tierversuchen identifizierten neurotoxischen Effekten zählt die Verzögerung der motorischen und psychomotorischen Reifung bei Rhesusaffen, die sich insbesondere in Beeinträchtigungen der Merkfähigkeit sowie Leistungsminderungen der räumlichen und zeitlichen Diskriminierungsfähigkeit äußert. Weibliche Tiere waren stärker betroffen. [Levin et al. 1988; Schantz et al. 1989; Rice 1999; Rice & Hayward 1999]. Ähnliche Effekte zeigten sich auch bei Nagern [Berger et al. 2001; Chu et al. 1996ab; 1998; Holene et al. 1998, 1999; Eriksson & Frederiksson 1996].

Die Geschlechtsspezifität der neurotoxischen Effekte im Tierversuch mit größerer Sensitivität der weiblichen Tiere führt dazu, dass die große Anzahl an Studien, in denen ausschließlich männliche Tiere untersucht wurden, weniger gut zur Evidenzgewichtung hinsichtlich neurotoxischer Effekte beitragen kann.

Die Primatenstudie von Rice et al. [1999] bzw. Rice und Hayward [1997; 1999] ist v. a. deshalb als wegweisende Schlüsselstudie einzustufen, weil das den Versuchstieren verabreichte Kongenerengemisch denjenigen Gemischen nachempfunden war, die einer Kongenerenverteilung in der menschlichen Muttermilch entsprechen. Die PCB Konzentrationen im Blut der Affen lagen zwischen 1,8 und 2,8 µg PCB/g Fett [Schantz & Widholm 2001], während die nicht exponierte Kontrollgruppe PCB Expositionen in Höhe von maximal 0,2 µg/g Fett aufwies [Rice 1999]. Im Alter von 2 ½ und 5 Jahren wurden die Affen einer Reihe von Verhaltenstests unterzogen, die deutliche Defizite gegenüber der Kontrollgruppe ergaben. Diese Defizite zeigten sich v. a. hinsichtlich der räumlichen und zeitlichen Diskriminierungsfähigkeit, Lernverzögerungen und mangelnder Fähigkeit situationsinadäquate Antwortimpulse zu unterdrücken. In der belasteten Gruppe zeigte sich eine höhere Varianz bei den Lerntests [Rice 1999].

Die Befunde in der Primatenstudie werden durch ein Nagerexperiment von Berger et al. [2001] gestützt. Auch wenn die Ratten gegenüber einem abweichenden Gemisch exponiert wurden (Aroclor

1248) so zeigten sich bei einer Konzentration von 1,05 µg PCB/g Fett erste Effekte im Sinne von Hyperaktivität.

Verschiedene Autoren machen für die neurotoxischen Effekte von PCB ausgelöste Veränderungen der Dopaminkonzentration im präfrontalen Cortex verantwortlich, die in Tierexperimenten dosisabhängig auftraten [Seegal et al. 2005; Chu et al. 1996a,b; 1998; Porterfield 2000].

Demgegenüber stehen andere Überlegungen zum Wirkmechanismus, die auf endokrinen Effekten basieren und in Kap. 2.4 dargestellt werden.

Aus Untersuchungen zu neurotoxischen Wirkungen von Einzelkongeneren im Tiermodell ergibt sich die stärkere neurotoxische Potenz für Kongenere, die nicht mit dem Ah-Rezeptor interagieren, d.h. für die nicht-dioxinähnlichen PCB [EFSA 2005: Annex II].

2.1.3 Fazit

Insgesamt besteht eine überzeugende Evidenzlage, für adverse PCB-Effekte auf das sich entwickelnde Nervensystem. In den Geburtskohorten zeigten sich trotz der Heterogenität der Studiendesigns spezifische neurotoxische Effekte abhängig von der PCB-Belastung. Unterhalb von 0,9 µg PCB_{ges}/g Fett konnten in keiner der Studien mehr Wirkungen beobachtet werden [Carrier et al. 2007: 386].

Jacobson et al. [2002] berechneten aus der Michigan Kohorte unterschiedliche Benchmarkdosen für verschiedene kognitive Tests. Diese liegen abhängig von den Rahmenbedingungen ($p=0,16$ oder $0,05$; BMR_{0,05} oder BMR_{0,10}; BMD oder BMDL) zwischen 0,44 und 1,63 µg PCB_{ges}/g Fett¹⁴.

In einer slowakischen Kohorte leiteten Trvovec et al. [2008a] Benchmarkdosen zur PCB bedingten Beeinträchtigung des Hörvermögens ab. Je nach Endpunkt (Frequenzbereich) und Rahmenbedingungen für die Berechnung der Benchmarkdosis (BMR_{0,05} oder BMR_{0,10}; BMD oder BMDL) ergaben sich Werte in Höhe von 0,813 bis 3,310 µg PCB_{ges}/g Fett (vgl. Tab. 5) bzw. unter Hinzuziehung anderer Endpunkte zwischen 0,673 und 2,420 µg PCB_{ges}/g Fett [Trvovec et al. 2008b]. Studien an Erwachsenen liegen in deutlich geringerer Zahl vor und vermitteln kein klares Bild. Aus den zur Verfügung stehenden Daten entsteht allgemein der Eindruck, dass sich das Nervensystem von Erwachsenen als deutlich weniger anfällig gegenüber PCB-Belastungen erweist. Allerdings lässt die Mehrzahl der zur Verfügung stehenden Studien Mängel in der Expositionserfassung oder andere methodische Schwächen erkennen, die eine Interpretation der Ergebnisse erschwert. Fitzgerald et al. [2008] fanden noch bei einem Konzentrationsanstieg von 0,25 µg PCB_{ges}/g Fett auf 0,5 µg PCB_{ges}/g Fett Wirkungen bei älteren ProbandInnen. Die Ergebnisse weisen jedoch Inkonsistenzen auf, die ihre Verwendbarkeit limitieren.

¹⁴ Für ausführlichere Informationen vgl. Tab. 4 und Beschreibung

Die Ergebnisse aus Tierstudien stützen im Grundsatz die Humandaten. Von besonderer Bedeutung in diesem Zusammenhang ist dabei die Studie von Rice [1999], die im experimentellen Setting Expositionsbedingungen aus den Geburtskohorten nachstellt und bei einer Belastung von 1,8 bis 2,8 µg PCB/g Fett noch deutliche Wirkungen bei den exponierten Primaten nachweisen konnte. In der Gesamtschau bewegen sich die möglichen Konzentrationen, bei denen in Tierversuchen wie in Humanstudien kein Effekt mehr auftrat bzw. bei denen eben noch ein Effekt beobachtet werden konnte, zwischen 0,9 und 1,8 µg PCB/g Fett. Die entlang unterschiedlicher neurotoxischer Endpunkte aus den Geburtskohorten berechneten Benchmarkdosen liegen je nach statistischen Rahmenbedingungen für kognitive Defizite zwischen 0,44 µg PCB_{ges}/g Fett (BMDL5 bei p=0,16) und 1,63 µg PCB_{ges}/g Fett (BMD10 bei p=0,05). Benchmarkdosen für die Beeinträchtigung des Hörvermögens liegen geringfügig höher, jedoch prinzipiell in derselben Größenordnung. Bei PCB-Belastungen unterhalb einer Konzentration von 0,5 µg PCB_{ges}/g Fett¹⁵ ist daher nicht mit einem relevanten Risikoanstieg für neurotoxische Effekte zu rechnen. Ab 1.0 µg PCB_{ges}/g Fett¹⁶ besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten adverser neurotoxischer Wirkungen.

2.2 Immuntoxizität

2.2.1 Beobachtungen am Menschen

Auch die immuntoxischen Effekte nach perinataler PCB Exposition sind umweltepidemiologisch gut untersucht. In verschiedenen Kohortenstudien zeigten Kinder erhöhte Infektionsraten für Erkältungskrankheiten, Atemwegsinfektionen, Mittelohrentzündungen und Windpocken, geringere Allergieraten, erniedrigte Antikörpertiter nach Schutzimpfungen und Verschiebungen von Leukozyten-Subpopulationen in Abhängigkeit von der pränatalen und postnatalen PCB Exposition [ATSDR 2000].

Infektionsraten

Nach erhöhter pränataler PCB-Exposition durch mütterlichen Konsum von PCB-kontaminiertem Reisöl in Yu-Cheng, zeigten taiwanesishe Kinder erhöhte Prävalenzen von Infektionskrankheiten, wie z.B. Mittelohrentzündungen und Atemwegsinfekte, in Verbindung mit reduzierten Antikörperkonzentrationen und Verschiebungen bei Lymphozyten-Subpopulationen [Chang et al. 1981; Rogan et al. 1988]. Auch Smith [1984] berichtete in der *Sheboygan Studie* ein vermehrtes Auftreten von Infektionskrankheiten bei gestillten Kindern im Alter von zwei und vier Monaten, deren Mütter zuvor über drei Jahre größere Mengen PCB belasteten Fisches verzehrt hatten. Die Infektionskrankheiten

¹⁵ BMDL₅ für kognitive Defizite bei p₀=0,16 (gerundet). Bei einem cut off für adverse Effekte von p₀=0,16 entspricht eine BMR von 0,05 einem Risikoanstieg von 31,3 %. [Jacobson et al. 2002]

¹⁶ BMD₅ für kognitive Defizite bei p₀=0,05 (gerundet). Bei einem cut off für adverse Effekte von p₀=0,05 entspricht eine BMR von 0,05 einer Verdopplung des Risikos. [Jacobson et al. 2002]

korrelierten mit der PCB Konzentration in den zum Untersuchungszeitpunkt gewonnenen mütterlichen Blutproben.

In der Inuit-Kohorte war ebenfalls eine vermehrte frühkindliche Infektneigung mit einer erhöhten pränatalen PCB 153-Exposition assoziiert. In Abhängigkeit von der Belastung häuften sich Mittelohrentzündungen und Infektionen des unteren Atemtraktes bei 343 Kindern im Alter von 0 bis 5 Jahren. Infektionen des oberen Atemtraktes und Krankenhauseinweisungen waren nicht mit der PCB-Belastung assoziiert [Dallaire et al. 2006].

In der niederländischen Geburtskohorte (n=207) wurden von der pränatalen PCB Exposition abhängige Prävalenzerhöhungen bei Mittelohrentzündungen und Windpocken noch nicht bei der Untersuchung im Alter von 18 Monaten [Weisglas-Kuperus et al. 1995], jedoch ab einem Alter von 42 Monaten festgestellt [Weisglas-Kuperus et al. 2000]. Dieser Zusammenhang blieb für Mittelohrentzündungen bis ins Schulalter erhalten, dann allerdings auch als Assoziation mit der postnatalen PCB-Exposition über die Muttermilch [Weisglas-Kuperus et al. 2004].

Insgesamt sprechen die Ergebnisse in der Gesamtschau für eine von der pränatalen PCB Exposition abhängige, vermehrte Infektionsneigung von Kleinkindern und Schulkindern.

Humorale und zelluläre Immunparameter

In einer Subgruppe von 85 Kindern der niederländischen Kohorte fanden sich im Alter von 42 Monaten darüber hinaus auch expositionsabhängige Verschiebungen in Leukozyten Subpopulationen. Mit steigender pränataler PCB-Belastung waren erhöhte Lymphozyten Zellzahlen, T-Zellen und die Immunmarker CD3CD8+, CD4+CD45RO+, der T-Zell Receptor (TcR) $\alpha\beta$ +, und CD3+HLA-DR+-aktivierte T-Zellen assoziiert [Weisglas-Kuperus et al. 2000, 2004].

Dewailly et al. [1993, 2000] untersuchten in der Inuit Kohorte ebenfalls verschiedene Immunparameter an 171 Kindern im ersten Lebensjahr. Im Alter von 3 Monaten waren bei gestillten Kindern die Leukozytenzahl und spezifisch CD4 Lymphozyten signifikant erniedrigt gegenüber nicht gestillten Kindern, ein Effekt der in den Folgeuntersuchungen nicht mehr sichtbar wurde. Mit 7 und mit 12 Monaten traten schließlich reduzierte IgA Titer bei den gestillten Kindern auf. Die Daten sind jedoch aufgrund anderer halogenorganischer Kokontaminanten und der ausschließlichen Expositionsabschätzung durch Dichotomisierung zwischen gestillten und mit der Flasche ernährten Kindern nicht spezifisch mit PCB in Verbindung zu bringen.

Karmaus et al. [2005] fanden bei 331 Kindern aus Hessen Zusammenhänge zwischen der PCB-Belastung und einer Reduktion der Leukozytenzahl. IGM Serumspiegel stiegen mit der PCB-Belastung an. Ein Zusammenhang mit den T-Zell Markern CD3CD8+ und CD4+CD45RO+, wie er bei Weisglas-Kuperus et al. [2000] nachgewiesen werden konnte, war in der hessischen Studie nicht feststellbar.

Das Studiendesign ermöglichte es jedoch nicht, den Expositionszeitraum für die im HBM gefundenen PCB-Belastungen zurückzuverfolgen.

Die Veränderungen zellulärer und humoraler Immunparameter, die in den Studien gefunden wurden, sind unspezifisch und weisen nicht in eine einheitliche Richtung. Bei Erwachsenen waren die Ergebnisse nicht signifikant. Eine Interpretation ist auf Basis des derzeitigen Erkenntnisstandes nicht möglich.

Immunantworten auf Schutzimpfungen

Bei 150 Kindern der niederländischen Kohorte wurden im Alter von 18 und 42 Monaten auch Antikörpertiter untersucht. Während mit 18 Monaten keine Assoziationen erkennbar waren [Weisglas-Kuperus et al. 1995], wurde im Alter von 3 ½ Jahren ein Zusammenhang zwischen der pränatalen PCB Exposition und erniedrigten Antikörpertitern gegen Mumps und Röteln deutlich [Weisglas-Kuperus et al. 2000].

Auch in der slowakischen Kohorte wurde bei einer Untersuchung von 384 Kindern im Alter von sechs Monaten kein Einfluss der pränatalen PCB-Belastungen auf deren Immunantworten auf die Routine-schutzimpfungen gegen Hämophilus Influenzae Typ B, Tetanus und Diphtherie erkennbar [Jusko et al. 2010]. Die Autoren führen dies unter Verweis auf die Ergebnisse von Weisglas-Kuperus et al. [1995] auf das geringe Alter der Kinder zurück.

Bereits im Alter von 18 Monaten zeigten sich hingegen immunsuppressive Effekte in der Färöer Kohorte, in der die mittlere Belastung (bezogen auf PCB 153) etwa dreifach über der mittleren Belastung in der slowakischen Kohorte und viereinhalbfach über der Belastung in der niederländischen Kohorte lag. Der Zusammenhang zwischen pränataler PCB Exposition und spezifischen Antikörpertitern erwies sich damit in der Färöer Kohorte über verschiedene Altersgruppen als konsistent. Heilmann et al. [2010] untersuchten die Immunantworten von 587 Kindern der Geburtsjahrgänge 1999-2001 auf die Impftiter nach frühkindlichen Routineimpfungen, in Abhängigkeit von der pränatalen PCB-Exposition (mütterliches Blut in der 32. Schwangerschaftswoche), von der Exposition über die Muttermilch (Muttermilchprobe am 4. Bis 5. Tag nach der Geburt des Kindes), sowie in Abhängigkeit von den PCB-Belastungen in kindlichen Serumproben, die postnatal jeweils im Alter von 18 Monaten (n=116), 5 Jahren¹⁷ (n= 532) und 7 Jahren (n=464) gewonnen wurden. Die Kinder erhielten neben der Basisimpfung für Diphtherie und Tetanus (3., 5. und 12. Lebensmonat) eine Auffrischungsimpfung im Alter von 5 Jahren [Heilmann et al. 2010].

Im Unterschied zu den beiden anderen Geburtskohorten, fand sich in der Färöer Kohorte bereits bei den Untersuchungen im Alter von 18 Monaten, die an zwei kleineren Gruppen der Kohorte durch-

¹⁷ Die Blutentnahme erfolgte vor der Booster-Impfung.

geführt wurden, ein deutlicher inverser Zusammenhang zwischen PCB Exposition und der Höhe der Diphtherie Antikörpertiter [Heilmann et al. 2006].

Im Alter von 5 Jahren waren die Diphtherie-Antikörpertiter negativ mit den PCB-Belastungen in der Muttermilch und mit der Belastung im kindlichen Serum von 18 Monaten assoziiert. Auch mit Bezug auf andere Serumproben zeigten sich ähnliche Tendenzen (vgl. Tab. 6) [Heilmann et al. 2010].

Tabelle 6: Relative Veränderung der Serum Antikörpertiter im Alter von 5 Jahren (vor der Impfauffrischung) bei einer Verdopplung der PCB Konzentrationen in den zu unterschiedlichen Zeitpunkten gewonnenen Proben [aus: Heilmann et al. 2010]

	<i>n</i>	Change (%)	95% CI	<i>p</i> -Value
Tetanus				
Pregnancy serum PCB	390	-0.67	-14.4 to 15.3	0.93
Milk PCB	477	-0.89	-11.6 to 11.1	0.88
Child serum PCB, 18 months	107	-8.3	-26.1 to 13.7	0.42
Child serum PCB, 5 years	532	0.6	-8.7 to 10.8	0.91
Diphtheria				
Pregnancy serum PCB	390	-12.9	-26.0 to 2.6	0.10
Milk PCB	478	-13.9	-24.2 to -2.4	0.02
Child serum PCB, 18 months	106	-29.3	-45.5 to -8.3	0.01
Child serum PCB, 5 years	533	-6.4	-15.9 to 4.2	0.23

Results are from regression model with adjustment for age and sex.

Zwei Jahre später zeigten sich erneut negative Zusammenhänge, wenn auch weniger stark. Lediglich in Bezug auf die 18 Monatsprobe und Diphtherie Antikörper war der Zusammenhang grenzwertig signifikant. Aufgrund der geringen Probenanzahl im Alter von 18 Monaten wurde die weitere Analyse auf der Basis imputierter Schätzwerte für das gesamte Kollektiv durchgeführt. Danach waren niedrigere Diphtherie- und auch Tetanus-Antikörpertiter mit den PCB Konzentrationen im kindlichen Serum von 18 Monaten verbunden (vgl. Tab. 7) [Heilmann et al. 2010].

Tabelle 7: Relative Veränderung der Serum Antikörpertiter im Alter von 5 und 7 Jahren im Verhältnis zur PCB Konzentration im kindlichen Serum von 18 Monaten (imputierte Daten) [Heilmann et al. 2010]

Antibody measure	Change (%)	95% CI	<i>p</i> -Value
Tetanus			
5 years	-6.0	-16.5 to 5.7	0.30
7 years	-21.7	-33.1 to -8.2	0.003
Diphtheria			
5 years	-15.4	-25.8 to -3.5	0.01
7 years	-18.3	-31.9 to -2.1	0.03

Results are from regression model with adjustment for age and sex; results at 7 years were also adjusted for booster status.

Heilmann et al. [2006] fanden in Subgruppen mit leicht abweichendem Impfschema ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Tetanus-Antikörpertitern und perinataler PCB Exposition.

Mit Bezug auf 587 Kinder, die an den Follow Up Untersuchungen teilnahmen, zeigte sich vor der Auffrischungsimpfung im 5. Lebensjahr bei 202 Kindern (37%) ein erniedrigter Diphtherie Antikörpertiter und bei 141 Kindern (26%) ein erniedrigter Tetanus Antikörpertiter von klinischer Relevanz ($< 0,1$ IU/ml). Die klinisch relevanten Fälle gingen 2 Jahre nach der Auffrischungsimpfung auf 7% bzw. 4% zurück. Insgesamt zeigten die dann noch verbliebenen Kinder mit klinisch relevanter mangelnder Impfantwort auf die Diphtherieimpfung, erhöhte PCB Expositionen mit Bezug auf die Belastungen in der Muttermilch bzw. in den Serumproben aus dem 18. Lebensmonat und 5. Lebensjahr. Die Serumkonzentrationen jener beiden Kinder mit mangelnder Immunantwort im 7. Lebensjahr, von denen auch Proben aus dem 18. Lebensmonat vorlagen, betragen mit 18 Monaten 3,9 und 5,3 μg PCB/g Fett. Beide gehörten zur Gruppe der fünf höchstbelasteten Kinder [Heilmann et al. 2010].

Eine Beeinflussung dieser Ergebnisse durch die in der Färöer Kohorte vorliegende Koexposition mit MeHg kann ausgeschlossen werden. Für MeHg zeigten sich keine klaren Zusammenhänge und nach Adjustierung für MeHg veränderten sich die Assoziationen kaum.

Die Ergebnisse der gesamten Studiengruppe stehen in Einklang mit einer bereits vorher erschienenen Arbeit von Heilmann et al. [2006], in der zwei Subkohorten¹⁸ (n= 240) im Alter von 18 Monaten und 7 Jahren nachuntersucht wurden. Mit jeder Verdopplung der PCB-Belastung¹⁹ reduzierte sich die Impfantwort auf die Diphtherieimpfung um 24,4 %. Im Alter von 7 Jahren zeigte sich ein stärkerer Zusammenhang mit mangelnden Antikörpertitern für Tetanus. Die Immunantwort reduzierte sich mit jeder Expositionsverdopplung²⁰ um 16,5%. Die Dosis-Wirkungskurven für beide Zusammenhänge sind in Abbildung 2 dargestellt.

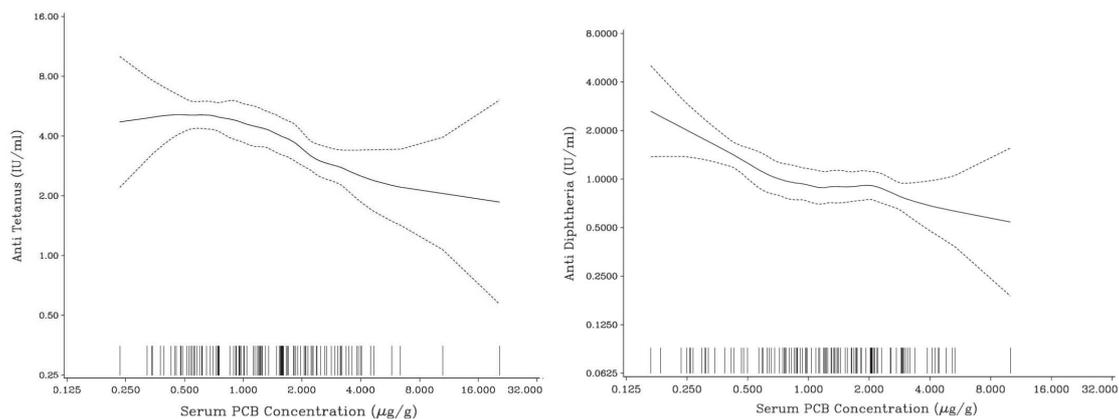


Abbildung 2: Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen pränataler PCB-Exposition und Immunantwort für Tetanus- und Diphtherie-Impfungen bei Kindern

Links: PCB-Konzentration im mütterlichen Serum und Tetanus-Antikörpertiter im Serum siebenjähriger Kinder.

Rechts: PCB-Konzentration im mütterlichen Serum und Diphtherie-Antikörpertiter im Serum der Kinder im Alter von 18 Monaten.
gestrichelte Linien: 95% Konfidenzintervall

¹⁸ Es handelt sich um zwei Kohorten der Geburtsjahrgänge 1994-1995 und 1999-2001, von denen letztere auch einen Teil des Kollektivs aus Heilmann [2010] bildete.

¹⁹ Serumkonzentration zum Zeitpunkt der Untersuchung

²⁰ Serumkonzentration zum Zeitpunkt der Untersuchung

Basierend auf diesen Dosis-Wirkungsbeziehungen leiteten Heilmann et al. [2006] Benchmarkdosen ab.

Die Benchmarkableitung ist methodisch in Budtz-Jørgensen et al. [2001] dokumentiert und erfolgte in Anlehnung an Jacobson et al. [2002], um eine Vergleichbarkeit der neurotoxischen und immuntoxischen Endpunkte zu ermöglichen. Die zugrunde gelegte $BMR_{0,05}$ bezieht sich auf einen Anstieg des Risikos für eine abweichende Immunantwort von 5% auf 10% [Heilmann et al. 2006].

Thymusgröße

Nachdem Tierversuchsdaten auf einen Zusammenhang zwischen PCB Exposition und verminderter Thymusgröße hinwiesen [Davis & Safe 1990; Tryphonas et al. 1986; Zhao et al. 1997] wurde dieser immuntoxische Endpunkt auch in umweltepidemiologischen Studien untersucht. In der slowakischen Kohorte zeigte sich ein Zusammenhang zwischen pränataler PCB Exposition und Thymusgröße zum Geburtszeitpunkt [Park et al. 2008b]. Bei Nachuntersuchungen im Alter von 6 und 16 Monaten war dieser Zusammenhang nicht mehr erkennbar. Dafür war eine verringerte Thymusgröße mit den PCB Konzentrationen im kindlichen Blut zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt assoziiert. Die Assoziationen traten in Konzentrationsbereichen auf, die umweltüblichen Konzentrationen entsprechen [Jusko et al. 2012].

Arbeitsplatzstudien bieten weniger klare Ergebnisse. Erwachsene zeigten in diesen Studien lediglich unspezifische Veränderungen, wie z.B. Verschiebungen von Lymphozyten Subpopulationen und Antikörpern. So fanden z.B. Daniel et al. [2001] an 146 beruflich exponierten Erwachsenen nur einen schwachen und unspezifischen Einfluß der PCB-Exposition auf das zelluläre und humorale Immunsystem. Ähnliche Ergebnisse zeigten Studien an Arbeitern der Transformatorenindustrie von Lawton et al. [1985]. Andere Studien fanden keinerlei Zusammenhänge zwischen PCB Exposition am Arbeitsplatz und untersuchten Immunparametern [Chase et al. 1982; Maroni et al. 1981; Smith et al. 1982; Emmett et al. 1988a, b].

Einige Studien an Erwachsenen die größere Mengen belasteten Fisches verzehrt hatten, wiesen gleichermaßen unspezifische Veränderungen wie ProbandInnen aus den o. g. Arbeitsplatzstudien auf [Hagmar et al. 1995; Svensson et al. 1994; Roitt et al. 1987].

Ausführliche Besprechungen der Einzelstudien finden sich in den Übersichtsarbeiten von ATSDR [2000] und Kalberlah [2002]. In der Mehrzahl der Studien bestanden Mischexpositionen und die rückwirkende Expositionsbestimmung gegenüber PCB erwies sich als unsicher. Ein HBM wurde in der Regel nicht durchgeführt.

2.2.2 Beobachtungen im Tierversuch

Die epidemiologischen Befunde aus Geburtskohorten werden durch die Daten aus Tierexperimenten gestützt, in denen Rhesus und Cynomolgus Affen, ebenso wie Nagetiere nach Exposition gegenüber PCB-Gemischen verminderte Immunantworten aufwiesen [ATSDR 2000; WHO 2003; EFSA 2005]. Tryphonas et al. [1989, 1991ab] bzw. Arnold et al. [1999] konnten an Rhesus und Cynomolgus Affen ebenfalls statistisch nicht signifikante Verschiebungen von Lymphozyten und -subpopulationen, sowie bei ihren Nachkommen auch verminderte Antikörperbildung gegen Schaferythrozyten auslösen.

Lyche et al. [2006] bestätigten an neugeborenen Ziegen verminderte Immunreaktionen gegenüber verschiedenen ubiquitären mikrobiellen Noxen in Abhängigkeit von der pränatalen Exposition gegenüber PCB 153 und 126. Auch Lymphozytenproliferationen konnten auf diese Weise in Jungziegen ausgelöst werden [Lyche et al. 2004].

2.2.3 Fazit

In der Gesamtbetrachtung stellt die Immuntoxizität einen sensiblen Wirkendpunkt unter den PCB-Effekten dar. Erhöhte Infektionsraten in Abhängigkeit von der PCB Exposition sind in mehreren umweltepidemiologischen Studien gut belegt. Dosisabhängige Beeinträchtigungen der zellulären Immunabwehr lassen sich aus den widersprüchlichen Daten, die bislang zur Verfügung stehen, nicht ableiten.

Eine Beeinträchtigung der humoralen Abwehr im Kindesalter allerdings konnte in jenen beiden Kohortenstudien bestätigt werden, die auch Kinder im Alter von 3 bis 7 Jahren in die Untersuchungen mit einbezogen [Weisglas-Kuperus et al. 2000; Heilmann et al. 2010]. Hier zeigten sich in Abhängigkeit von der perinatalen und postnatalen PCB-Belastung deutliche Beeinträchtigungen der Immunantworten auf Routineimpfungen im Kindesalter, die in einzelnen Fällen auch klinische Relevanz erreichten. Diese Befunde stehen in Einklang mit jenen Untersuchungen, in denen statistisch erhöhte Infektionsneigungen feststellbar waren.

Heilmann et al. [2006] haben für die Beeinträchtigung der Immunabwehr Benchmarkdosen abgeleitet. Diese liegen je nach betrachteter Exposition und immuntoxischem Endpunkt zwischen 0,84 und 2,18 $\mu\text{g PCB}_{\text{ges}}/\text{g Fett}$ (BMDL5). Tierversuchsdaten stützen die genannten Humanbefunde. Insgesamt besteht eine deutliche Evidenz aus Geburtskohorten für PCB abhängige adverse Effekte auf das sich entwickelnde Immunsystem, während die Immuntoxizität für Erwachsene bislang wenig Evidenz aufweist.

2.3 Kanzerogenität

Mehr als 50 epidemiologische Studien wurden seit 1976 hinsichtlich der Inzidenz kanzerogener Effekte oder zur Tumormortalität in Abhängigkeit von der Exposition gegenüber PCB durchgeführt, darunter eine Reihe von Arbeitsplatzkohorten aber auch umweltepidemiologische Studien. Detaillierte Beschreibungen stellen die Monografien von ATSDR [2000; 2011] and WHO [2003] bereit. Auch EFSA [2005] sichtete die Evidenzlage, hinsichtlich kanzerogener PCB-Effekte²¹. Außerdem sind einige Reviews wissenschaftlicher Arbeitsgruppen – teilweise in behördlichem Auftrag - erschienen [Bosetti et al. 2003; Golden et al. 2003; Knerr & Schrenk 2006; Shields 2006; Golden & Kimbrough 2009; Robertson & Ruder 2009; Robertson & Ludewig 2011]. 2007 bewertete auch die Umweltbehörde der kanadischen Provinz Quebec in ihrer Stoffmonografie zu PCB den Sachstand zu kanzerogenen Wirkungen von PCB [Carrier et al. 2007].

Nach berufsbedingter Exposition gegenüber PCB (inhalativ und dermal) wurde das Auftreten von Tumoren in unterschiedlichen Zielorganen²² berichtet. Diese Befunde konnten jedoch nicht eindeutig der PCB Exposition zugeordnet werden. In einigen Studien war die gleichzeitige Exposition gegenüber potenten Humankanzerogenen bekannt, in anderen konnten Mischexpositionen nicht ausgeschlossen werden. In den Mortalitätskohorten wurde die PCB-Exposition am Arbeitsplatz rückwirkend aus Art und Dauer der Beschäftigung abgeschätzt; HBM Daten lagen nicht zugrunde. Über die Studien hinweg erwiesen sich die Ergebnisse der Mortalitätskohorten als nicht konsistent. Die Mortalitätskohorten ergaben keinen Hinweis auf eine Erhöhung der allgemeinen Krebsmortalität durch PCB-Exposition. Hinsichtlich der spezifisch erhöhten Krebsinzidenzen variierten von Studie zu Studie die betrachteten Zielorgane, für die jeweils ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der PCB-Belastung gefunden werden konnte. In der überwiegenden Mehrzahl der Studien erwiesen sich ggf. erhöhte spezifische Mortalitätsraten jedoch nicht als konsistent über die unterschiedlichen Expositionsklassen hinweg, d.h. während in einigen Studien für Subgruppen mit mittlerer oder kürzerer Expositionsdauer ein Anstieg der spezifischen Mortalität durch eine bestimmte Krebsart erkennbar war, bestand für die am längsten Beschäftigten kein entsprechender Zusammenhang mehr. Auch mangelt es an Konsistenz der Befunde über die jeweiligen Latenzzeiten hinweg, d.h. während teilweise nach einer Latenzzeit von 10 Jahren signifikante Assoziationen gefunden wurden, waren diese bei einer Latenzzeit von 20 Jahren nicht mehr erkennbar.

Bosetti et al. [2003] sowie Golden & Kimbrough [2009] in Verbindung mit Golden et al. [2003] kommen daher zu der Schlussfolgerung, dass die Arbeitsplatzstudien keinerlei Evidenz für einen Zusammenhang zwischen PCB Exposition und Tumorerkrankungen liefern. Etwas vorsichtiger urteilen

²¹ Eine ausführlichere und aktualisierte Darstellung des Kenntnisstandes, die ursprünglich als Hintergrundpapier für die EFSA [2005] Arbeitsgruppe erstellt wurde, findet sich in Knerr & Schrenk [2006].

²² Tumoren in Leber, Gallengängen bzw. -blase, Magen, Darm, Haut und Gehirn. Für Brustkrebs zeigte sich in keiner Studie eine Erhöhung, in einigen Arbeitsplatzstudien sogar eine geringere Mortalität.

Carrier et al. [2007], dass in den Arbeitsplatzstudien die Belastung mit PCB „nicht mit Sicherheit“ mit den Krebsmortalitäten in Verbindung zu bringen sei. Auch Shields [2006] resümiert, dass es den Arbeitsplatzstudien nicht gelänge, ein konsistentes Zielorgan für kanzerogene Wirkungen zu identifizieren. Robertson & Ruder [2009] führen die Inkongruenz der Befunde auf die Exposition gegenüber unterschiedlichen Kongenerenprofilen zurück, ohne jedoch diese Unterschiede zu benennen und Wirkhypothesen hinsichtlich ihrer jeweiligen kanzerogenen Spezifität zu formulieren. In umweltepidemiologischen Studien an Kollektiven der Allgemeinbevölkerung konnten die Ergebnisse aus den Arbeitsplatzstudien nicht reproduziert werden. Zwar ist die Vergleichbarkeit von umweltepidemiologischen Inzidenzstudien mit den Mortalitätskohorten nur unter Vorbehalt möglich, es fällt jedoch auf, dass - mit Ausnahme von Darmtumoren in einer Arbeitsplatzstudie - keine der bei (sehr viel niedrigeren) Umweltexpositionen signifikant erhöhten Tumorarten²³ zugleich auch bei den (sehr viel höheren) Expositionen am Arbeitsplatz erhöht war. In den umweltepidemiologischen Studien wurde die Exposition über HBM bestimmt. Die Assoziationen fanden sich jeweils nur für bestimmte Kongenere. Die Assoziationen spezifischer Tumorarten mit bestimmten Kongeneren waren jedoch von Studie zu Studie nicht konsistent [Golden & Kimbrough 2009].

Insgesamt gestaltet sich die epidemiologische Datenlage daher inkonsistent und widersprüchlich. Sowohl die *Weight of Evidence* Analysen²⁴ der ATSDR [1999] als auch von Golden et al. [2003] bzw. Golden & Kimbrough [2009] lieferten keine Hinweise für eine Kausalbeziehung zwischen PCB Exposition und Krebserkrankungen beim Menschen. ATSDR [2000] verfolgte einen anderen methodischen Ansatz und konstatierte „some evidence“ bzw. „meaningful evidence“ für einen solchen Zusammenhang, ohne jedoch die gesamte verfügbare Datenlage zu berücksichtigen. Unter Berücksichtigung aller relevanten Daten und unter Verwendung des methodischen Ansatzes aus ATSDR [2000] konnten Golden & Kimbrough [2009] erneut keinen kausalen Zusammenhang feststellen.

Im Tierexperiment hingegen zeigten Nagetiere, die gegenüber verschiedenen industriellen PCB-Gemischen exponiert wurden, eindeutig einen (teilweise geschlechtsspezifischen) Anstieg von Lebertumoren und Tumoren der Schilddrüse. Für bestimmte andere Tumorarten zeigte sich darüber hinaus ein protektiver Effekt.

Die erhöhten Tumorzinzen traten – bezogen auf Fettgewebkonzentrationen – erst in Konzentrationsbereichen auf, die deutlich oberhalb jener liegen, die beim Menschen nach bisherigen Umwelt- oder Arbeitsplatzexpositionen festgestellt werden konnten. Außerdem zeigten sich erhöhte Tumorzinzen bei den Versuchstieren erst in Dosisbereichen weit über denjenigen

²³ Prostata Tumoren, Hodenkrebs, Darmtumoren und hämatopoetisches System. Die Mehrzahl der Studien fand keinen Zusammenhang mit Brustkrebs.

²⁴ Zur *Weight of Evidence* Methode siehe EPA [2005]

Konzentrationen, bei denen bereits allgemeintoxische Wirkungen feststellbar waren. [ATSDR 2000; WHO 2003; EFSA 2005; Shields 2006; Carrier et al. 2007].

Tests zur Genotoxizität von PCB Gemischen kamen überwiegend zu dem Ergebnis, dass PCB nicht mutagen wirken. Einige Studien zeigen jedoch für einzelne Mono-, Di- oder Trichlorbiphenyle (v. a. für PCB 3) bzw. für deren Metaboliten *in vitro* und teilweise auch *in vivo* ein gehäuftes Auftreten von Mutationen (z.B. DNA Addukte und Strangbrüche). Ein spezifisches DNA-Addukt wurde dabei nicht identifiziert. Lediglich konnte für einige Metaboliten die Fähigkeit zur kovalenten Bindung an Makromoleküle gezeigt werden, die in der Varianzanalyse für DNA Proteine jedoch nicht signifikant war [Ludewig et al. 2008]. Auch wenn die deutliche Mehrzahl dieser Studien hauptsächlich einen sekundär genotoxischen Mechanismus über die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies oder ggf. auch eine indirekte Genotoxizität über reaktive Metaboliten nahelegt, ziehen Ludewig et al. [2008] und Robertson & Ludewig [2011] auch einen direkt genotoxischen Mechanismus in Erwägung. Die Übersichtsarbeiten hingegen sehen PCB nicht als direkt mutagenes Kanzerogen an [EFSA 2005; Knerr & Schrenk 2006; Carrier et al. 2007]. ATSDR [2000] und EFSA [2005] weisen auf die Möglichkeit der Genotoxizität einzelner niedrig chlorierter Kongenere hin, betonen jedoch die bislang eingeschränkte Datenlage [EFSA 2005], den Wirkmechanismus über reaktive Sauerstoffspezies und Metaboliten [EFSA 2005] und das allenfalls geringe genotoxische Potenzial [ATSDR 2000]²⁵.

Zweistufige Tierexperimente an Ratten, zur Promotion von Leberkarzinomen durch PCB nach vorheriger genotoxischer Initiierung mittels anderer Substanzen, zeigten hingegen in höheren Dosisbereichen einen PCB-abhängigen Anstieg der Tumorraten. Insgesamt besteht daher überzeugende Evidenz für eine promotorische Wirkung von PCB.

Für den derzeit unterstellten Wirkmechanismus für die Tumorpromotion verschiedener Arochlorgemische [Brown et al. 2007] bzw. für PCB 126 zeigen sich menschliche Leberzellen jedoch um mehrere Größenordnungen weniger sensibel als Leberzellen von Ratten [Silkworth et al. 2005]. Die IARC [1987] stuft PCB, aufgrund der insgesamt zwar eingeschränkten, im Tierversuch aber ausreichenden Evidenz, in Gruppe 2A als „wahrscheinliches Humankanzerogen“ ein. In der derzeit noch in Bearbeitung befindlichen IARC Monografie 100F²⁶ wird PCB 126 zudem aufgrund seiner qualitativen Wirkähnlichkeit mit 2,3,7,8-TCDD in Gruppe 1 „krebserzeugend beim Menschen“ eingeordnet. Allerdings ist das kanzerogene Potential quantitativ deutlich niedriger als für 2,3,7,8-TCDD.

²⁵ Mit Publikation ihres Addenums bezog die ATDR keinen neuen Standpunkt hinsichtlich der Genotoxizität [ATSDR 2011].

²⁶ vgl. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol100F-evaluations.pdf>; S. 13f

Die U.S.-EPA bewertete die Humanbefunde als inadäquat aber „andeutend“ und stufte 1997 PCB ebenfalls als „wahrscheinliches Humankanzerogen“ in Gruppe B2 ein²⁷.

Die ATSDR [2000] unterstellt nach Wertung der Datenlage eine „potentiell krebserzeugende Wirkung beim Menschen“.

Die MAK-Kommission stufte PCB im Jahr 1976 in Gruppe 3 B (Anhaltspunkte für mögliche Kanzerogenität) ein [DFG 2010].

Fazit

Im Tierversuch erweist sich PCB eindeutig als krebserzeugend, während sich die Humandaten weitgehend inkonsistent und widersprüchlich zeigen.

Nach Würdigung der gesamten verfügbaren Informationen stellt sich PCB nach derzeitigem Kenntnisstand nicht als direkt mutagenes Kanzerogen dar. Hinweisen auf einen indirekten Mechanismus über die Metaboliten einiger niedrig chlorierter Kongenere muß zukünftig weiter nachgegangen werden. Für die stattdessen belegten sekundär genotoxischen und promotorischen Wirkungen kann aus regulatorischer Sicht von einer Wirkschwelle ausgegangen werden. Im Tierexperiment traten erhöhte Tumorinzidenzen erst in Dosisbereichen auf, die weit über denjenigen Konzentrationen liegen, bei denen allgemeintoxische Wirkungen feststellbar waren. Möglicherweise ist die fehlende Konsistenz der Humandaten darauf zurückzuführen, dass kanzerogene Effekte erst oberhalb von Konzentrationen zu erwarten sind, denen Menschen auch an PCB belasteten Arbeitsplätzen üblicherweise ausgesetzt waren.

Für die im menschlichen Organismus aufgrund ihrer langen Halbwertszeit persistierenden und daher mit dem HBM erfassbaren Kongenere, sind die Tests zur Genotoxizität überwiegend negativ. In Verbindung mit den in Tierversuchen – im Vergleich zur allgemeintoxischen Effekten - erst in höheren Konzentrationen auftretenden kanzerogenen Wirkungen sowie den inkonsistenten und widersprüchlichen Humandaten, erlaubt die Datenlage zur Genotoxizität daher die Festlegung von HBM-Werten.

2.4 Weitere gesundheitliche Wirkungen

Über die neurotoxischen und immuntoxischen Wirkungen hinaus berichten verschiedene Studien weitere PCB-Effekte. Allerdings ist die Datenlage für diese Wirkungen entweder weniger gut, oder die Effekte treten erst in höheren Konzentrationen auf. Eine gute Übersicht bieten die Monografien der ATSDR [2000], WHO [2003] und der EFSA [2005].

²⁷ vgl. U.S.-EPA Integrated risk information Sytem (IRIS) <http://www.epa.gov/iris/subst/0294.htm>; aufgerufen Feb. 2012

Aufgrund struktureller Ähnlichkeiten zwischen PCB-Molekülen und Schilddrüsenhormonen, interagiert PCB belastungsabhängig mit dem **Schilddrüsenstoffwechsel**. So zeigten sich in der holländischen Geburtskohorte Zusammenhänge mit der Belastung der Muttermilch mit Organochlorverbindungen und erniedrigten Plasmaspiegeln der Schilddrüsenhormone T3 und T4, sowie Erhöhungen des die Schilddrüse stimulierenden Hormons TSH [Koopman-Esseboom et al. 1994b]. Wang et al. [2005] bestätigten diesen Einfluss für pränatale PCB-Belastungen im Nabelschnurblut und Chevreir et al. [2008] in Bezug auf mütterliches Serum. Gleichgerichtete Verschiebungen der Schilddrüsenhormonspiegel berichteten auch Osius et al. [1999] aus Untersuchungen an deutschen Schulkindern in Abhängigkeit von verschiedenen Einzelkongeneren im kindlichen Blut. Schell et al. [2008] bzw. Schell & Gallo [2010] bestätigten diese Befunde an jugendlichen Mohawk. Julvez et al. [2011] fanden in der Färöer Kohorte einen signifikanten Zusammenhang zwischen mütterlicher PCB-Belastung und reduzierten T3 Konzentrationen im Nabelschnurblut.

Auch aus älteren Studien zur perinatalen PCB Exposition sowie aus Arbeitsplatzstudien werden Verschiebungen der Schilddrüsenhormonspiegel in Assoziation mit der PCB-Belastung berichtet, wenn auch nicht mit gleichermaßen deutlichen Ergebnissen [Kalberlah et al. 2002; EFSA 2005; Carrier et al. 2007]. Tierversuchsdaten stützen die Humanbefunde [Zoeller 2001].

Langer et al. [2003] untersuchten neben verschiedenen Schilddrüsenparametern auch die PCB abhängige Zunahme des Schilddrüsenvolumens in einer hoch belasteten slowakischen Region gegenüber einer niedriger belasteten Population. Aus ihren Daten schätzten sie eine Wirkschwelle für die Zunahme des Schilddrüsenvolumens in Höhe einer PCB Konzentration von $10 \mu\text{g PCB}_{\text{ges}}/\text{g Fett}$ ab.

Im Rahmen des slowakischen PCBRISK Projektes berechneten Trnovec et al. [2008b] Benchmarkdosen für den Zusammenhang zwischen PCB-Belastung und FT4 Reduktion²⁸ sowie der Abnahme des Schilddrüsenvolumens²⁹. Für $p_0=0,05$ und eine BMR von 0,05 ergab sich eine BMD_5 in Höhe von $14 \mu\text{g PCB}/\text{g Fett}$ und eine BMDL_5 in Höhe von $10 \mu\text{g PCB}/\text{g Fett}$. Die Benchmarkdosen liegen damit etwa eine Größenordnung höher als die Benchmarkdosen für neurotoxische und immuntoxische Effekte. Die Ableitungen sind allerdings nicht transparent publiziert.

Die Wirkung von PCB als „endocrine disrupter“ im Stoffwechsel der **Sexualhormone** ist nicht gut belegt. In vitro erwiesen sich PCBs als potente Inhibitoren der Testosteronsynthese in Leydig-Zell Suspensionen männlicher Ratten [Kovacević et al. 1995]. In Tierversuchen bestätigte sich ein Rückgang der Testosteronspiegel männlicher Wistar Ratten nach intraperitonealer und intratestikulärer Applikation von PCB haltigem Transformatorenöl [Andric et al. 2000]. Zusätzlich hemmt PCB in vitro kompetitiv Testosteron an den zugehörigen Rezeptoren [Portigal et al. 2002],

²⁸ cut-off bei 21 pmol / L

²⁹ cut-off bei 16 ml

was die Wirkung des ohnehin bereits vermindert synthetisierten Hormons noch weiter reduziert. Diese Befunde ließen sich auch humanepidemiologisch bestätigen. In einer schwedischen Studie waren die Testosteronspiegel negativ mit der PCB 153 Belastung assoziiert [Richthoff et al. 2003]. Für die Interaktion mit dem Östrogenstoffwechsel sind in vitro und in vivo sowohl östrogene wie auch antiöstrogene Wirkungen dokumentiert [Cooke et al. 2001]. Insbesondere dioxinähnliche Kongenere werden mit antiöstrogenen Effekten in Verbindung gebracht [Buchanan et al. 2002]. Plišková et al. [2005] hingegen fanden keinen Zusammenhang zwischen antiöstrogenen Effekten und dl-PCB, jedoch mit höher chlorierten ndl-PCB. Insgesamt können die Mechanismen von östrogenen und antiöstrogenen Effekte im Kontext einer noch immer geringen und widersprüchlichen Datenlage nicht als abschließend geklärt betrachtet werden.

Eng verbunden mit den endokrinen PCB-Effekten sind **reproduktionstoxische Wirkungen**, die oftmals funktionell in einem Zusammenhang mit den Hormonwirkungen gesehen werden.

So standen in einigen Studien erhöhte Konzentrationen einzelner PCB Kongenere bei Männern in Zusammenhang mit einer reduzierten Spermienmotilität bzw. mit einer veränderten Morphologie oder Anzahl der Spermien [Bush et al. 1986; Dallinga et al. 2002; Richthoff et al. 2003; Hauser et al. 2003ab], während in anderen Untersuchungen keine signifikante Assoziation nachweisbar war [Emmett et al. 1988ab; Rozati et al. 2002]. Auch Hsu et al. [2003] berichteten eine erhöhte Zahl an Normabweichungen in Spermienzahl, -motilität, -beweglichkeit, -größe und -beschaffenheit nach Exposition gegenüber kontaminiertem Reisöl in Yu-Cheng. Die Inkonsistenzen zwischen den Studien, aber auch innerhalb einzelner Studien, und die hohe physiologische Variabilität der Effektparameter erschweren eine Gesamtschau der Befunde. Es muss jedoch festgehalten werden, dass einige Studien auch in relativ niedrigen Konzentrationsbereichen noch belastungsabhängige Spermienanomalien berichteten.

In den Geburtskohorten aus North Carolina [Gladen et al. 2000] und Michigan [Blanck et al. 2002] sowie in der Mohawk Studie [Schell & Gallo 2010] konnte bei Mädchen ein signifikanter belastungsabhängiger PCB-Einfluß auf eine vorzeitige sexuelle Reifung festgestellt werden. Unterhalb einer Effektkonzentration von $0,97 \mu\text{g PCB}_{\text{ges}}/\text{g Fett}$ war ein solcher Einfluß nicht mehr zu beobachten. Allerdings verschwand die Assoziation in einigen Studien ebenfalls bei Konzentrationen oberhalb von $3 \mu\text{g PCB}_{\text{ges}}/\text{g Fett}$ [Gladen et al. 2000; Vasiliu et al. 2004]. Es ist daher nicht möglich den vorzeitigen Eintritt der Menarche klar auf die PCB-Belastung zurückzuführen.

Weisskopf et al. [2003] fanden in einer retrospektiven Kohortenstudie aus der Umgebung der großen Seen abhängig von der mütterlichen PCB-Belastung einen signifikanten Rückgang der männlichen Nachkommen in Relation zu den weiblichen. Eine Abhängigkeit von der väterlichen PCB-Belastung konnte nicht festgestellt werden. Die Befunde bestätigten sich in einer Studie von Hertz-Picciotto et al. [2008] an ProbandInnen der *Child Health and Development Study* in San Francisco.

Einen Zusammenhang zwischen PCB-Belastung und Länge der Zyklusdauer konnten Cooper et al. [2005] in einer Studie an 2314 Schwangeren aus dem *Collaborative Perinatal Project* herstellen. Die Serumkonzentrationen der Mütter lagen im Median bei 4,7 µg PCB_{ges}/L und im 90. Perzentil der Belastung bei 8,7 µg PCB_{ges}/L.

Obwohl einige epidemiologische Studien [Pauwels et al. 2001; Louis 2005], aus Tierexperimenten bekannte Zusammenhänge zwischen Endometrioserisiko und PCB-Belastung [Rier et al. 2001] bestätigen konnten, zeigten sich doch Inkonsistenzen zwischen den Studien, in denen die Endometriosen einerseits gehäuft mit den Dioxinäquivalenten oder andererseits mit den antiöstrogenen PCB Kongeneren assoziiert waren.

Einige AutorInnen [z.B. Pollack et al. 2011] berichten auch über erhöhte Abortraten im Zusammenhang mit der PCB-Belastung. Die Daten sind jedoch teilweise widersprüchlich.

Nachdem ab Mitte der 1980er Jahre in Yusho und Yu Cheng, nach massenhaften Vergiftungen mit kontaminiertem Speiseöl verminderte Geburtsgewichte festgestellt worden waren [Yamashita & Hayashi 1985; Guo et al. 1995], wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die diesen Zusammenhang untersuchten. Die Befunde waren widersprüchlich. Während verminderte Geburtsgewichte in einigen Studien mit der PCB Exposition oder erhöhtem Fischkonsum assoziiert waren, fanden sich in fast ebenso vielen Studien keine und in einer Studie gegenläufige Zusammenhänge [EFSA 2005; Govarts et al. 2012]. In einigen Studien verschwanden anfängliche Zusammenhänge nach der Adjustierung für Confounder [z.B. Bergonzi et al. 2011]. EFSA [2005] führt die große Variationsbreite der Ergebnisse auf die unterschiedliche Kontrolle für Confounder zurück. Govarts et al. [2012] führten ein Review und eine Metaanalyse der europäischen Geburtskohorten durch. Während nur in 4 von 15 Kohorten ein signifikanter Zusammenhang zwischen PCB 153 Belastung und Geburtsgewichten erkennbar war, ergab die Metaanalyse einen signifikanten Zusammenhang über alle 15 Kohorten. Ein Anstieg der PCB-Belastung um 1 µg PCB 153/L Serum ging mit einer Verminderung des Geburtsgewichtes um 150 g einher. Allerdings ergeben sich deutliche Inkonsistenzen hinsichtlich der Signifikanz der Assoziation, da über alle Kohorten hinweg weder die Belastungshöhe noch die Zahl der ProbandInnen ausschlaggebend für eine Signifikanz der jeweiligen Einzelstudie ist. Für den Fall, dass die Assoziationen dennoch kausal bedingt sind, treten die Effekte schon bei vergleichsweise sehr niedriger PCB-Belastung auf.

Eine Reihe von Studien legen nahe, dass PCB mit dem **Fettstoffwechsel** interagiert. Baker et al. [1980] berichteten erstmals über erhöhte Triglyceridspiegel bei PCB belasteten Arbeitern, ein Befund, der durch Chase et al. [1982] bestätigt wurde. Kreiss et al. [1981] fanden entsprechende Zusammenhänge mit erhöhten Cholesterinspiegeln und Hypertonie bei Personen, die größere Mengen PCB belasteten Fisches konsumiert hatten. Auch in umweltepidemiologischen Studien ließen sich Bezüge zwischen PCB-Belastung und Serumlipiden herstellen, wie z.B. Tokunaga & Kataoka

[2003], die nach der Massenvergiftung in Yusho erhöhte Cholesterinspiegel bei stärker belasteten Personen fanden, oder Moysich et al. [2002], die in einer New Yorker Anglerstudie einen Bezug zwischen erhöhter PCB-Belastung und Gesamtlipidkonzentrationen herstellen konnten. Grandjean & Weihe [2003] fanden in der Färöer Kohorte eine Assoziation zwischen erhöhter PCB-Belastung und einer Abnahme der Arachidonsäurekonzentration, sowohl im mütterlichen Serum, als auch im Nabelschnurblut.

In Tierexperimenten ließ sich der PCB Einfluß auf die Serumlipidkonzentrationen bestätigen [Mochizuki et al. 1998; 2000; Bell et al. 1994; Boll et al. 1998; Lind et al. 2004].

Erhöhungen der Serumlipide und bestimmte Verschiebungen innerhalb ihrer Fraktionen stellen relevante Risikofaktoren für **Herz-Kreislaufkrankungen** dar. Arbeitsplatzstudien fanden jedoch keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen PCB-Belastung und kardiovaskulären Effekten bzw. kardiovaskulärer Mortalität oder weisen oftmals Inkonsistenzen hinsichtlich Expositionserfassung, Erfassung von Koexpositionen und Kontrolle für Konfounder auf [ATSDR 2000; EFSA 2005].

Kreiss et al. [1981; Kreiss 1985] hingegen fanden in einer umweltepidemiologischen Studie ein vermehrtes Auftreten von Bluthochdruck in Abhängigkeit von der PCB-Belastung. Koexposition gegenüber DDT erschwerte jedoch die Zuordnung der Befunde. In umweltepidemiologischen Studien ohne DDT-Exposition wurden hingegen bis zum Review durch die ATSDR [2000] keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Bluthochdruck und PCB-Belastung gefunden. Nach Erscheinen der ATSDR [2000] Monographie wurden weitere umweltepidemiologische Studien publiziert [Ha et al. 2009; Everett et al. 2008; Uemura et al. 2009; Goncharov et al. 2010; 2011]. In allen Studien war die PCB-Belastung mit Bluthochdruck assoziiert. Die Zusammenhänge zeigten jedoch teilweise Widersprüche hinsichtlich der jeweiligen Kongenere oder Kongenergruppen. Während Everett et al. [2008] auf Basis der NHANES Daten für 7 von 11 Kongeneren eine signifikante Assoziation mit Bluthochdruck fanden, die sich für dioxinähnliche Kongenere am stärksten darstellte, konnten Ha et al. [2009] diesen Zusammenhang mit TeilnehmerInnen des *National Health and Nutrition Survey* in Korea nur für Männer bestätigen. Auch Uemura et al. [2009] fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom (einschl. Bluthochdruck) und dl-PCB. Bei Goncharov et al. [2010] zeigte sich zwar ebenfalls ein signifikanter Anstieg des Blutdruckes in Abhängigkeit von der PCB-Belastung (auch bei ProbandInnen mit physiologischen Blutdruckwerten) [Goncharov et al. 2011]), die stärksten Assoziationen waren jedoch für andere Kongenere gegeben als bei Everett et al. [2008]. Auch war der Anstieg des Blutdruckes bei Goncharov et al. [2010; 2011] nur schwach mit drei dioxinähnlichen Kongeneren verbunden. Die Konzentrationen jener Kongenere mit potentiell stärkster dioxinähnlicher Wirkung (77, 81, 126 und 169) haben Goncharov et al. [2010; 2011] allerdings nicht bestimmt.

Entlassungsdiagnosen für koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt nach Krankenhausaufenthalten waren in zwei PCB belasteten Regionen in New York und oberhalb des Hudson River erhöht gegenüber den weniger belasteten Kontrollregionen [Huang et al. 2006; Sergeev & Carpenter 2005; 2010]. PCB-Belastungen im Blut wurden in dieser Studie allerdings nicht erhoben.

Die vergleichsweise wenigen Tierexperimente, die kardiovaskuläre Effekte von PCB untersuchten, fanden überwiegend keine Zusammenhänge [ATSDR 2000].

Insgesamt stellt sich die Datenlage hinsichtlich kardiovaskulärer Effekte daher widersprüchlich dar. Goncharov et al. [2010; 2011] fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Blutdruckanstieg und PCB Gesamtbelastung auch noch im Niedrigdosisbereich und bei TeilnehmerInnen mit Blutdruckwerten im Normbereich. Im Bereich höherer Belastungen bestand eine Assoziation zu klinisch relevantem Bluthochdruck bei HochdruckpatientInnen. Die mittlere Exposition des Kollektivs lag bei 2,12 µg PCB_{ges}/L. Zwar handelt es sich um eine Querschnittsstudie, die aus methodischen Gründen keine Kausalität zu belegen vermag, und daher nicht für die quantitative Risikoanalyse herangezogen werden kann. Sie liefert jedoch Hinweise, dass PCB-Effekte auf den menschlichen Blutdruck möglicherweise bereits in durchaus niedrigen Umweltkonzentrationen auftreten können. Bei DiabetikerInnen sind regelmäßig bestimmte Lipide im Serum erhöht, und einige Studien legen – wie bereits ausgeführt - nahe, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhten Serumlipiden und PCB-Belastung bestehen könnte, auch wenn die Datenlage noch gewisse Inkonsistenzen aufweist. Longnecker et al. [2001] untersuchten daher in einer Querschnittsstudie den Zusammenhang zwischen **Diabetes** und PCB-Belastung. Aus dem *Collaborative Perinatal Project* wurden Rückstellproben von 44 schwangeren Diabetikerinnen und 446 nicht an Diabetes Erkrankten analysiert. Bei den Diabetikerinnen fanden sich 30% signifikant höhere PCB Serumspiegel, als in der Kontrollgruppe. Die mittlere PCB-Belastung³⁰ der Diabetikerinnen betrug 3,77 µg PCB / L gegenüber 2,79 µg PCB / L bei den nicht an Diabetes erkrankten Schwangeren. Seitdem wurden weitere Querschnittsstudien³¹ durchgeführt, die im Grundsatz die Ergebnisse von Longnecker et al. [2001] bestätigten. Auch Uemura et al. [2009] fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Belastung mit dl-PCB und metabolischem Syndrom³² im Rahmen einer umweltepidemiologischen Querschnittsstudie in Japan. Everett et al. [2011] stellten in einer Übersichtsarbeit den aktuellen Kenntnisstand zusammen und kamen zu dem Ergebnis, dass einige Tierexperimente und in vitro Tests die Ergebnisse der Querschnittsstudien stützen und durch PCB induzierte Veränderungen des Glukose-Stoffwechsels und des Insulinmetabolismus nahelegen. Longitudinalstudien, die ggf. in der Lage wären, zur Klärung eines etwaigen Kausalbezuges beizutragen, sind jedoch selten und widersprechen sich. Einige zeigten gleichartige Zusammenhänge wie die Querschnittsstudien auf,

³⁰ Summe aus PCB 28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194 und 202 [Daniels et al. 2003]

³¹ z.B. in Belgien durch Fierens et al. [2003]

³² Metabolisches Syndrom: Übergewicht, Glucoseintoleranz, Lipidverschiebungen im Blut, Bluthochdruck.

andere gegensätzliche. In einer Studie zeigten sich geschlechtsspezifische Effektunterschiede. Everett et al. [2011] ziehen daher den Schluß, dass auf der Basis der bisherigen Datenlage keine klare Einschätzung hinsichtlich diabetogener PCB-Effekte möglich ist. Für den Fall jedoch, dass die von Longnecker et al. [2001] gefundenen Assoziationen kausal bedingt wären, träten diabetogene Effekte bei vergleichsweise sehr niedriger PCB-Belastung auf.

Auch **Leberveränderungen** [Kreiss et al. 1981; Maroni et al. 1981; Smith et al. 1982; Chase et al. 1982; Fischbein 1985; Fitzgerald et al. 2005], **Asthma** [Van den Heuvel et al. 2002] und **Arthritis** [Guo et al. 1999] wurden in epidemiologischen Studien als adverse PCB-Effekte festgestellt. Während die Datenlage für Asthma und Arthritis sich eher als spärlich darstellt, werden die hepatotoxischen Befunde durch zahlreiche Daten aus Tierexperimenten gestützt [ATSDR 2000; EFSA 2005]. Hepatotoxische Effekte sind im Vergleich zu anderen Endpunkten jedoch erst bei höheren Konzentrationen zu erwarten [Kalberlah et al. 2002].

2.5 Auswahl des sensibelsten toxischen Endpunktes

Basierend auf der Einschätzung, dass PCBs offensichtlich keine direkt mutagenen Wirkeigenschaften aufweisen, leiteten verschiedene Institutionen Bewertungsmaßstäbe für die zulässige PCB-Aufnahme ab, wie z.B. Tolerable Daily Intake (TDI), Minimal Risk Level (MRL), Reference dose (RfD) etc. (vgl. Tabelle 1). Seit mehr als 15 Jahren beziehen sich diese Ableitungen auf die neurotoxischen und immuntoxischen Effekte als sensibelste Wirkendpunkte und nehmen Lowest- or No-Adverse Observed Effect Levels (LOAELs, NOAELs) aus Tierexperimenten, die mit verschiedenen industriellen PCB Gemischen durchgeführt wurden, als points of departure für die Risikoabschätzung.

Das vorrangige Problem, im Hinblick auf Risikoabschätzungen im Bereich der Umweltmedizin liegt in den Versuchsbedingungen der zugrundeliegenden Tierexperimente. Diese wurden mit spezifischen Industriegemischen, wie z.B. mit Aroclor 1016, 1248, 1254 oder 1260, durchgeführt. Da aber die zahlreichen Industriegemische in ihrer Kongenerenzusammensetzung stark voneinander abweichen, sind die NOAEL- oder LOAEL-Daten aus einzelnen Tierversuchen letztlich mehr oder weniger auf das in diesem Experiment eingesetzte Industriegemisch beschränkt. Auf der anderen Seite bestehen große Unterschiede zwischen dem jeweiligen Kongenerenprofil, eines definierten Industriegemisches und dem Kongenerenprofil dem gegenüber Menschen unter Umweltbedingungen vorrangig exponiert sind.

Ab 2000 unterstützten auch Humandaten aus epidemiologischen Studien die aus Tierversuchen hergeleiteten Annahmen, da bei Säuglingen und Kleinkindern neurotoxische und immuntoxische Effekte in ähnlichen Dosisbereichen nachgewiesen werden konnten. Im Vergleich zu tierexperimentellen Befunden mit definierten Industriegemischen oder Einzelkongeneren stellen die

Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien einen erheblichen Fortschritt zur quantitativen Beurteilung der humantoxischen Effekte von PCB unter Umweltbedingungen dar.

Daten aus umweltepidemiologischen Studien, insbesondere aus Geburtskohorten haben seit den späten 1990er Jahren stark zugenommen [Vrijheid et al. 2012]. Heutzutage ist die epidemiologische Datenlage gut genug, um als Ausgangspunkt für die Risikoabschätzung herangezogen zu werden. Risikoabschätzungen, die auf Humandaten basieren, sind nicht länger ausschließlich auf ein spezifisches Industriegemisch beschränkt, sondern auf die innere Belastung des Menschen bezogen, die aus unterschiedlichen äußeren Belastungsquellen und Expositionspfaden resultiert.

Die EFSA [2005] hat daher als erste Behörde eine Risikoabschätzung für PCB auf Humandaten aus Geburtskohorten gestützt, auch wenn sie keinen TDI, sondern einen „margin of exposure“ (MOE) ableitete. Die Gesundheitsbehörde der kanadischen Provinz Quebec [Carrier et al. 2007] sowie die französische nationale Agentur für gesundheitliche Nahrungsmittelsicherheit, Umwelt und Arbeit [Besret et al. 2011] stützten ihre Beurteilungsmaßstäbe für PCB-Belastungen im menschlichen Blut ebenfalls auf Humandaten. Alle drei Behörden entschieden sich bei der Risikoabschätzung für neurotoxische und immuntoxische Effekte als sensibelste toxische Wirkendpunkte von PCB.

In den Kapiteln 2.1 bis 2.4 dieser Arbeit wurde der aktuelle Kenntnisstand zu den unterschiedlichen toxischen Endpunkten für PCB Wirkungen dargestellt. Der Schwerpunkt der Darstellung lag dabei auf den humanepidemiologischen Befunden. Neurotoxische und immuntoxische Effekte können auch in der vorliegenden Übersichtsarbeit als die kritischen Endpunkte der PCB-Toxizität angesehen werden (vgl. Kap. 2.1 und 2.2). Im Bereich reproduktionstoxischer Wirkungen weisen einige Studien ebenfalls auf Wirkungen im Bereich bestehender erhöhter Umweltkonzentrationen von PCB hin. Die Datenlage ist allerdings noch zu inkonsistent um quantitative Aussagen abzuleiten. Auch die Exposition gegenüber weiteren reproduktionstoxischen Stoffen erschwert die exakte Zuordnung der Effekte zu den festgestellten PCB-Belastungen. Für andere nicht kanzerogene Wirkungen ist die Datenlage nicht ausreichend, um für die Risikoanalyse herangezogen zu werden oder adverse Effekte traten erst in deutlich höheren Konzentrationen auf (vgl. Kap. 2.4).

Da die kanzerogenen Effekte nicht auf einem direkt primär genotoxischen Mechanismus basieren, kann davon ausgegangen, dass eine Ableitung einer schwellenorientierten Risikoabschätzung möglich ist. Kanzerogene Effekte wurden in den Humanstudien zwar vereinzelt beobachtet, die Datenlage weist aber ein hohe Maß an Inkonsistenzen auf, die kanzerogene Wirkungen für den Menschen unter Umweltbedingungen eher unwahrscheinlich erscheinen lassen. Unter Einbeziehung der Daten aus Tierexperimenten sind kanzerogene Wirkungen auch beim Menschen erst in deutlich höheren Dosisbereichen zu erwarten, als allgemeintoxische Effekte (vgl. Kap. 2.3).

Für die Risikoabschätzung werden in dieser Arbeit daher die neurotoxischen und immuntoxischen Wirkungen zugrunde gelegt. Säuglinge und Kleinkinder zeichnen sich dabei als besonders vulnerable

Risikogruppen ab. Aufgrund der hohen Bedeutung der pränatalen Exposition für die genannten Endpunkte, zählen daher auch Schwangere zu den besonders zu schützenden Gruppen. Frauen jenseits der Menopause und männliche Erwachsene zeigen sich - bei insgesamt schlechter Datenlage - in den meisten Studien als deutlich weniger anfällig. Allerdings fanden Fitzgerald et al. [2008] auch bei älteren Erwachsenen in der Region der großen Seen eine vorzeitige Alterung der Gedächtnisleistung noch bei PCB-Belastungen in ähnlicher Größenordnung, wie sie im Rahmen der neurologischen und immunologischen Entwicklungstoxizität eine Rolle spielen. Auch hinsichtlich der Endpunkte Reproduktionstoxizität, Bluthochdruck und Diabetes ergeben sich, bei insgesamt noch unzureichender Datenlage, schwache Hinweise, dass auch bei Erwachsenen Wirkungen in den unteren Konzentrationsbereichen typischer Umweltbelastungen möglich sind. Die Datenlage aus einzelnen Studien zu diesen Endpunkten reicht jedoch nicht als Grundlage für eine quantitative Risikoabschätzung für ältere Erwachsene aus.

Für die quantitative Bewertung der Neurotoxizität stehen zwei Benchmarkdosisableitungen aus zwei Kohortenstudien zur Verfügung. Jacobson et al. [2002] berechneten aus der Michigan Kohorte unterschiedliche Benchmarkdosen für verschiedene kognitive Tests (vgl. Tab. 4) und Trvovec et al. [2008a, b] leiteten in einer slowakischen Kohorte Benchmarkdosen zur PCB bedingten Beeinträchtigung des Hörvermögens sowie auch unter Berücksichtigung weiterer Endpunkte ab (vgl. Tab. 5). Die unterschiedlichen neurotoxischen Endpunkte sowie die Ableitungen der zugehörigen Benchmarkdosen wurden in Kapitel 2.1 ausführlich dargestellt und diskutiert. Die entlang unterschiedlicher neurotoxischer Endpunkte aus den Geburtskohorten berechneten Benchmarkdosen liegen je nach statistischen Rahmenbedingungen für kognitive Defizite zwischen $0,44 \mu\text{g PCB}_{\text{ges}}/\text{g Fett}$ (BMDL5 bei $p=0,16$) und $1,63 \mu\text{g PCB}_{\text{ges}}/\text{g Fett}$ (BMD10 bei $p=0,05$). Benchmarkdosen für die Beeinträchtigung des Hörvermögens liegen geringfügig höher, jedoch prinzipiell in derselben Größenordnung. In den Geburtskohorten zeigte sich darüber hinaus, dass unterhalb von $0,9 \mu\text{g PCB}_{\text{ges}}/\text{g Fett}$ in keiner der Studien mehr Wirkungen beobachtet werden konnten [Carrier et al. 2007: 386]. Die Ergebnisse aus Tierstudien stützen im Grundsatz die Humandaten. Von besonderer Bedeutung in diesem Zusammenhang ist dabei die Studie von Rice [1999], die im experimentellen Setting Expositionsbedingungen aus den Geburtskohorten nachstellt. In der Gesamtschau bewegen sich die möglichen Konzentrationen, bei denen in Tierversuchen wie in Humanstudien kein Effekt mehr auftrat bzw. bei denen eben noch ein Effekt beobachtet werden konnte, zwischen $0,9$ und $1,8 \mu\text{g PCB}/\text{g Fett}$.

Gemessen an den Definitionen für HBM Werte legen die berechneten Benchmarkdosen nahe, dass bei PCB-Belastungen unterhalb einer Konzentration von $0,5 \mu\text{g PCB}_{\text{ges}}/\text{g Fett}$ nicht mehr mit einer relevanten neurotoxischen Wirkung zu rechnen ist, während ab $1,0 \mu\text{g PCB}_{\text{ges}}/\text{g Fett}$ ein erhöhtes

Risiko für das Auftreten neurotoxischer Effekte besteht [Jacobson et al. 2002] (vgl. Kapitel 2.1, Tab. 4 und Text).

Für immuntoxische Effekte stehen lediglich BMDL5 Berechnungen aus der Studie von Heilman et al. [2006] zur Verfügung (vgl. Tab. 8). BMD Berechnungen sind nicht publiziert. Die für die Beeinträchtigung der Immunabwehr abgeleiteten Benchmarkdosen liegen, je nach betrachteter Exposition und immuntoxischem Endpunkt, zwischen 0,84 und 2,18 µg PCB_{ges}/g Fett (BMDL5) [Heilmann et al. 2006] und damit in ähnlicher Größenordnung wie die BMDL5 für unterschiedliche neurotoxischer Endpunkte.

Tabelle 8: Benchmarkdosen für Impfreaktionen für Tetanus und Diphtherie [Heilman et al. 2006]		
Immunantwort (Untersuchungsalter)	Probe	BMDL 5 [µg PCB_{ges}/g Fett]
Diphtherie-AK (18 Monate)	PCB im Serum der Mutter	1,14 µg PCB _{ges} /g Fett
	PCB im kindlichen Serum	1,53 µg PCB _{ges} /g Fett
Tetanus-AK (7 Jahre)	PCB im Serum der Mutter	2,18 µg PCB _{ges} /g Fett
	PCB im kindlichen Serum	0,84 µg PCB _{ges} /g Fett

Für die Ableitung eines HBM-I-Wertes, der einer Konzentration entspricht, unterhalb derer „keine adversen gesundheitlichen Effekte mehr erwartet werden“ [Schulz et al. 2011], wird daher nach Jacobson et al. [2002] die BMDL₅ für kognitive Effekte in Höhe von (gerundet) 0,5 µg PCB_{ges}/g Fett zugrunde gelegt.

Für die Ableitung eines HBM-II-Wertes, der einer Konzentration entspricht, oberhalb derer „relevante adverse Gesundheitseffekte auftreten können“ [Angerer et al. 2011] bzw. oberhalb derer ein „erhöhtes Risiko für adverse Gesundheitseffekte besteht“ [Schulz et al. 2011], wird daher nach Jacobson et al. [2002] die BMD₅ für die kognitive Effekte in Höhe von (gerundet) 1,0 µg PCB_{ges}/g Fett zugrunde gelegt.

Dieses Vorgehen steht in Übereinstimmung mit einer Expertise von Schneider und Kaiser [2012], nach der der BMDL gegenüber der BMD eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der untersuchten Effekte zukommt, so dass die Autoren befürworten, für die Ableitung von HBM-I-Werten die BMDL und für die Ableitung von HBM-II-Werten die BMD heranzuziehen.

3 Festlegung von HBM-Werten

Dem Benchmark Ansatz entsprechend wurden die Endpunkte identifiziert und kritische Effektniveaus festgelegt. Aus der Gesamtbetrachtung zu den Benchmarkdosen für unterschiedliche toxikologische Endpunkte im Bereich der Neuro- und Immuntoxizität ergeben sich für die Ableitung von HBM-

Werten für die Risikogruppen Säuglinge, Kleinkinder und Frauen im gebärfähigen Alter folgende Werte:

a) HBM-I-Wert:

Bei Unterschreitung einer Konzentration von $0,5 \mu\text{g PCB}_{\text{ges}}/\text{g}$ Fett ist nach dem aktuellen Stand der Bewertung durch die Kommission nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen.

b) HBM-II-Wert:

Bei Überschreitung einer Konzentration von $1,0 \mu\text{g PCB}_{\text{ges}}/\text{g}$ Fett ist eine für die betroffenen Risikogruppen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich. Es besteht nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand ein erhöhtes Risiko für das Auftreten neurotoxischer und immuntoxischer Effekte bei Säuglingen und Kleinkindern.

Kinder stellen die vulnerabelste Gruppe für adverse Effekte von PCB-Belastungen dar. Mit Bezug auf die Daten aus den Geburtskohorten zeigt sich jedoch deutlich, dass die perinatale Exposition als die relevanteste Expositionsquelle angesehen wird. Daher gelten Frauen im gebärfähigen Alter gleichermaßen als zu schützende Zielgruppe.

Obgleich Studiendaten von Fitzgerald et al. [2008] auch bei älteren Erwachsenen noch in niedrigen Konzentrationsbereichen Wirkungen zeigten, sowie trotz einzelner Hinweise auf mögliche reproduktionstoxische, kardiovaskuläre oder diabetogene Effekte bei Belastungen in ähnlicher Größenordnung, erlaubt der derzeitige wissenschaftliche Kenntnisstand nicht die Festlegung von HBM-Werten für Frauen nach der Menopause und für männliche Erwachsene.

Die für die Festlegung von HBM-Werten herangezogenen Studiendaten beziehen sich auf Effekte, die mit Belastungsdaten für PCB_{ges} assoziiert waren. Im Folgenden ist daher zu diskutieren, inwiefern dieser Ansatz der Exposition gegenüber einer Vielzahl verschiedener Kongenere gerecht wird (vgl. 3.1) und welche Faktoren für die Umrechnung von Konzentrationsangaben mit Fettbezug auf PCB Konzentrationen im Blutplasma heranzuziehen sind.

3.1 Indikatorparameter

Die Stoffgruppe der PCB setzt sich theoretisch aus 209 verschiedenen Verbindungen zusammen. Die Anzahl der in technischen PCB-Gemischen tatsächlich enthaltenen Kongenere ist deutlich niedriger. So fanden sich zum Beispiel in den in Deutschland bis zum PCB-Verbot eingesetzten technischen PCB-Gemischen Clophen A 30 und A 60 zwischen 65 und 71 verschiedene Kongenere [Schulte und Malisch 1983].

In den hier zur Ableitung einer Benchmarkdosis herangezogenen epidemiologischen Studien wurden zur Erfassung der PCB-Belastung des Blutes die Kongenere PCB 138, PCB 153 und PCB 180 bestimmt.

Die PCB-Gesamtbelastung wurde durch Multiplikation der Summe der jeweiligen Konzentrationen dieser drei Kongenere mit Faktor 2 ermittelt [Heilmann et al. 2006]. In Anbetracht der Vielzahl an PCB-Kongeneren stellt sich die Frage, ob diese Konvention die tatsächliche PCB-Gesamtbelastung angemessen darstellt und ob das jeweilige toxische Potential der verschiedenen PCB-Kongenere adäquat berücksichtigt wird.

In lipidreichen Medien wie Blut oder Muttermilch finden sich in der Regel höherchlorierte PCB in deutlich höheren Konzentrationen als niedrigchlorierte PCB. Umfangreiche Untersuchungen zur Kongenerenverteilung liegen insbesondere für das Medium Muttermilch vor. Da die Korrelationskoeffizienten zwischen der PCB-Belastung in Muttermilch und Blut hochsignifikant sind [Koopmann-Esseboom et al. 1994a; Wittsiepe et al. 2007; Wilhelm et al. 2008b] kann zur Beurteilung der Kongenerenverteilung im Blut auf die Ergebnisse von Untersuchungen zur Erfassung der PCB-Muster in Muttermilch zurückgegriffen werden.

Bereits vor ca. 30 Jahren konnten Schulte und Malisch [1984] anhand von 8 Muttermilchproben zeigen, dass PCB 138, PCB 153 und PCB 180 im Mittel ca. 61 % der Belastung der in dieser Matrix gemessenen PCB-Kongenere ausmachen. Die Konzentration an PCB 153 betrug 28 % der Gehalte aller gemessenen Kongenere und wies den anteilmäßig höchsten Wert aus. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch eine umfangreiche statistische Analyse der PCB-Belastung von Muttermilchdaten aus 18 Europäischen Ländern [EFSA 2005]. Im Rahmen dieser Auswertung wurden in 58 gepoolten Muttermilchproben insgesamt 37 PCB-Kongenere bestimmt. PCB 153 war im Mittel mit 27 % am Gesamtgehalt der 37 gemessenen PCB's das Kongener mit der höchsten Belastung in den untersuchten Proben. Es folgten PCB 138 (22 %), PCB 180 (18%), PCB 170 (7,1 %), PCB 118 (4,5 %) und PCB 187 (3,8 %). Die Gehalte an PCB 138, PCB 153 und PCB 180 betrug im Mittel zusammen 67 % (Minimum: 60 %, Maximum: 73 %) der Summe aller 37 gemessenen PCB. Der von Schulte und Malisch bereits 1984 abgeleitete Faktor von 1,64 (multipliziert mit der Summe der Gehalte an PCB 138, PCB 153 und PCB 180) zur Kalkulation der PCB-Gesamtbelastung in Muttermilch wird durch diese Untersuchungen bestätigt. Auswertungen von Hamers et al. [2011] zur Kongenerenverteilung im Blut bzw. Gewebe zeigen, dass die PCB-Belastung von Personen aus Westeuropa zu deutlich mehr als zwei Dritteln von insgesamt 19 gemessenen Kongeneren auf die Summe der Konzentrationen an PCB 138, 153 und 180 zurückgeht. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass der zur Ableitung der Benchmarkdosis verwendete Faktor von 2 (multipliziert mit der Summe der Konzentrationen von PCB 138, PCB 153 und PCB 180) zur Darstellung der PCB-Gesamtbelastung als ausreichend sicher anzusehen ist.

Im Rahmen einer epidemiologischen Studie in den USA wurden sogar insgesamt 51 verschiedene PCB-Kongenere in 573 Nabelschnurblutproben untersucht [Sagiv et al. 2010]. Auch wenn das PCB-Muster im Blut der U.S.-amerikanischen Bevölkerung eine etwas andere Verteilung aufweist als bei

europäischen Populationen, so zeigte sich in dieser Untersuchung aber auch, dass die Summe von PCB 118, 138, 153 und 180 mit den übrigen 47 gemessenen Kongeneren hochsignifikant miteinander korreliert waren (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman: 0,92). Die Gesamtbelastung mit PCB kann daher durch Indikatorkongenere sehr gut abgebildet werden.

Bei der Verwendung von Indikatorparametern stellt sich aber auch die Frage, ob die jeweilige Wirkung nicht gesondert gemessener PCB ausreichend berücksichtigt wird. Für die insgesamt 12 dioxinähnlichen PCB's kann ihre individuelle (Ah-Rezeptor vermittelte) Wirkung auf der Grundlage der Toxizitätsäquivalenz-Faktoren der Weltgesundheitsorganisation [van den Berg et al. 2006] bewertet werden. Für die nicht-dioxinähnlichen PCB liegt eine solche Konvention nicht vor. Tierexperimentelle Untersuchungen, bei denen einzelne PCB-Kongenere als Reinsubstanzen appliziert wurden, zeigen, dass das toxische Potential der einzelnen Verbindungen sowohl für die dl-PCB als auch die ndl-PCB für die hier relevanten Endpunkte der Immun-, Neuro- und Schilddrüsen-toxizität relativ eng beieinander liegt. Ausnahme ist das dioxinähnliche PCB 126, das deutlich niedrigere LOAEL's aufweist als alle anderen PCB-Kongenere. LOAEL's für PCB 126 finden sich bereits im Dosisbereich zwischen 10^{-4} und 10^{-3} mg/kg KG/d, für PCB 77, 118 und 156 zwischen 10^{-2} und 10^{-1} mg/kg KG/d. Für die untersuchten ndl-PCB liegen LOAEL's und NOAEL's im Bereich von 10^{-2} und 10^0 mg/kg KG/d ebenfalls relativ eng beieinander [Rice 2005]. So weist zum Beispiel das niedrigchlorierte PCB 28, das bei spezieller Exposition gegenüber PCB-belasteter Innenraumluft erhöht sein kann, im Tierversuch für die Wirkendpunkte Reproduktions-, Neuro- und Schilddrüsentoxizität im Vergleich zu PCB 153 nahezu gleich hohe bzw. leicht höhere LOAEL's auf [Rice 2005]. PCB 28 wird somit mit Bezug auf seine Toxikodynamik für die hier relevanten Wirkendpunkte durch das PCB 153 sehr gut repräsentiert. Bei speziellen Innenraumluftbelastungen mit einem eher niedrigchlorierten PCB-Spektrum ist in diesem Zusammenhang aber auch zu beachten, dass selbst bei erhöhten PCB-Innenraumluftwerten die innere Belastung des Blutes mit niedrigchlorierten PCB um Faktor 10 und mehr unter der Blutbelastung mit den höherchlorierten Indikatorkongeneren liegt [Kalberlah et al. 2002, Liebl et al. 2004, Broding et al. 2008, Schettgen et al. 2011a]. Auch in diesen speziellen Innenraumluftfällen werden die niedrigchlorierten PCB wirkungsseitig von den höherchlorierten Indikator-PCB in der Regel sehr gut mit abgedeckt.

Gestützt werden die tierexperimentellen Befunde durch in vitro-Untersuchungen zur Toxizität einzelner PCB-Kongenere in Reinform. Hamers et al. [2011] testeten im Rahmen des ATHON- (Assessing the Toxicity and Hazard of Non-Dioxinlike PCB's Present in Food) Projektes insgesamt 24 PCB's als Reinsubstanzen in verschiedenen Bioassays auf 10 verschiedene „Mode of Action“ mit Bezug zu den Wirkendpunkten Endokrine Wirksamkeit, Schilddrüsentoxizität, Neurotoxizität und Tumorpromotion. Im Vergleich der drei niedrigchlorierten PCB Indikatorkongenere PCB 28, 101 und 52 mit den drei höherchlorierten PCB 138, 153 und 180 zeigten sich in den Bioassays insbesondere

für die hier relevanten Wirkendpunkte Neurotoxizität und Schilddrüsentoxizität nahezu übereinstimmende Ergebnisse mit einem leichten Trend zu einer etwas höheren toxischen Potenz bei den höherchlorierten PCB's. Mit Bezug auf die im Blut der westeuropäischen Bevölkerung übliche PCB-Kongenerenverteilung wurde von Hamers et al. [2011] berechnet, dass das in den Bioassays ermittelte toxische Potential zu mehr als 80% aller untersuchten PCB von den Kongeneren 28, 52, 101, 138, 153 und 180 ausgeht.

Die Ausscheidungsraten von PCB sind bei Tieren und Menschen abhängig von der PCB-Struktur sowie dem jeweiligen Grad der Chlorierung [LUA 2002, EFSA 2005]. Arbeitsplatzbezogene sowie umweltmedizinische Studien zur Erfassung der Halbwertszeit beim Menschen zeigen, dass höherchlorierte PCB wie PCB 138, 153 und 180 die stärkste Akkumulation und somit auch die vergleichsweise höchsten Halbwertszeiten bei den verschiedenen PCB's aufweisen [EFSA 2005]. So wurden z.B. Halbwertszeiten für den Menschen beim PCB 28 zwischen 44 Tagen und 4,8 Jahren und beim PCB 153 zwischen 11 Monaten und 32 Jahren berichtet [EFSA 2005]. Neuere arbeitsplatzbezogene Untersuchungen scheinen für PCB 28 die bereits Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts zumindest bei einem gegenüber PCB hochexponierten Studienkollektiv berichteten längeren Halbwertszeiten von ca. 4,8 Jahren zu bestätigen [Seegal et al. 2010]. Die bei den niedrigchlorierten PCB beobachteten Halbwertszeiten liegen dennoch insgesamt um ein Vielfaches unterhalb derjenigen für die höherchlorierten PCB. Auch vor dem Hintergrund der jeweils unterschiedlichen Toxikokinetik der einzelnen PCB zeigt sich, dass PCB 138, 153 und 180 geeignete Indikatoren sind. Bei Verwendung dieser Indikatoren ist sichergestellt, dass die Halbwertszeiten anderer nicht speziell erfasster PCB nicht unterschätzt werden.

Zusammenfassend kann nach dem derzeitigen Stand des Wissens festgehalten werden, dass eine Berechnung der PCB-Gesamtbelastung über die Kongenere 138, 153 und 180, die expositionsseitig den weit überwiegenden Anteil an der inneren PCB-Belastung der Bevölkerung in Westeuropa ausmachen, die in der Routine nicht erfassten ndl-PCB-Kongenere (auch aus dem niedrigchlorierten PCB-Spektrum) wirkungsseitig hinreichend mit abdecken. Auch bei speziellen PCB-Innenraumluftbelastungen mit einem überwiegend niedrigchlorierten Belastungsprofil werden die niedrigchlorierten PCB aus toxikologischer Sicht durch Berechnungen aus höherchlorierten PCB-Indikatoren ausreichend repräsentiert. Eine gesonderte Erfassung ist zwar aus Wirkungssicht in der Regel nicht erforderlich. Dennoch sollten - um etwaige Auffälligkeiten im PCB-Belastungsspektrum zu erkennen - die niedrigchlorierten Indikator-PCB 28, 52 und 101 routinemäßig miterfasst und mit den vorliegenden Daten zur Hintergrundbelastung verglichen werden. Standardmäßig sollten die drei PCB-Kongenere 138, 153 und 180 im Blutserum bestimmt werden. Die Summe der Konzentrationen dieser drei Einzelkongenere sollte zur Darstellung der PCB-Gesamtbelastung im Blutserum mit dem

Faktor 2 multipliziert werden. Das Ergebnis kann direkt dem hier abgeleiteten HBM-Wert gegenübergestellt werden.

Eine gesonderte Betrachtung ist für die Bewertung der dl-PCB im Blut erforderlich. Zur Feststellung möglicher Auffälligkeiten bei den dl-PCB's sollten daher in der Messroutine auch die dl-PCB 77, 81, 118, 126 und 169 erfasst werden. Sofern im Vergleich zur allgemeinen Hintergrundbelastung [z.B. nach Schettgen et al. 2011b] auffällig erhöhte Gehalte festgestellt werden, sollten zusätzlich Dioxine, Furane und PCB nach van den Berg et al. [2006] analysiert werden. Eine gesundheitsbasierte Bewertung der erzielten Werte ist auf der Grundlage der von Aylward et al. [2008] abgeleiteten Biological Equivalents für PCDD/F und dl-PCB's möglich (s. Kap. 3.3).

3.2 Umrechnungsfaktoren

Im Rahmen umweltepidemiologischer Untersuchungen werden PCB in der Regel im Plasma bzw. Serum der Probanden gemessen. Aufgrund ihres apolaren und lipophilen Charakters sind PCB überwiegend in der Fettphase von Gewebe oder Blut enthalten. Um abschätzen zu können, wie hoch die PCB-Belastung des Körpers ist, wird sinnvollerweise der Bezug auf den PCB-Gehalt massebezogen im Blutfett angegeben. Bei anlassbezogenen Untersuchungen werden in der Praxis PCB in Deutschland üblicherweise im Serum gemessen. Daher ist eine Rückrechnung der fettbezogenen PCB-Gehalte in serumbezogene Werte erforderlich. Da die analytische Bestimmung des individuellen Blutfettgehaltes nicht immer möglich ist, wird die Information benötigt, wie hoch der Anteil an Gesamtfett im Blutserum ist.

Das U.S.-amerikanische CDC (Centers for Disease Control and Prevention) hat speziell zur Berechnung der fettbezogenen Anteile an Organohalogenverbindungen im Blutserum untersucht, wie hoch der nach den üblichen Standardverfahren ermittelte Gehalt an Gesamtfett im Blutserum tatsächlich ist [Bernert et al. 2007]. Nach unterschiedlichen Berechnungsmethoden des CDC wurde ein Fettgehalt im Serum von im Mittel 636 mg/dl ($\pm 127,9$ mg/dl) ermittelt. Das 95. Perzentil betrug 867 mg/dl bzw. 861 mg/dl. Das Institut National de Sante Publique du Quebec [Carrier et al. 2007] legt zur Umrechnung von PCB im Plasma auf PCB im Fett einen Fettgehalt von 7,35 g / L Plasma zu Grunde (entspricht 735 mg/dl). In Deutschland wird im labormedizinischen Bereich für Gesamtlipide (Fette, Fettsäuren, Cholesterin und Phospholipide) ein „Normalwert“ von 500 bis 920 mg/dl angegeben. Zur Umrechnung der fettbezogenen Belastung in Höhe von 1 μg PCB-gesamt/g Fett auf einen serumbezogenen HBM-Wert wird hier ein Anteil von 7 g Fett pro Liter Serum angesetzt. Dies deckt sich im Wesentlichen mit den Angaben für die U.S.-amerikanische und kanadische Bevölkerung und entspricht umgerechnet bei Annahme einer Relation von Masse zu Volumen von 1:1 einem Wert von 7 μg PCB_{gesamt} / L Serum. Zur direkten Umrechnung der fettbezogenen PCB-Anteile aus der Benchmarkdosis (Einheit: $\mu\text{g/g}$) auf einen volumenbezogenen Gehalt im Serum (Einheit: $\mu\text{g/L}$) kann

somit ein Faktor von 7 angesetzt werden. Ein Vergleich der im Rahmen der NHANES-III-Studie berichteten serum- bzw. fettbezogenen PCB-Gehalte (Summe von 35 gemessenen Kongeneren) in ca. 1900 Einzelproben zeigt, dass zwischen den PCB-Gehalten im Blutfett und Serum für jeweils den geometrischen Mittelwert, den Median und das 95. Perzentil der Verteilung ein Faktor zwischen 6,3 und 6,7 liegt [Patterson et al. 2009].

Hiweise für weitere Umrechnungsfaktoren (z.B. PCB in Nabelschnurblut, Muttermilch, Schwangerenblut) können aus folgenden Arbeiten entnommen werden: Needham et al. [2011]; sowie Govarts et al. [2012].

3.3 HBM-Werte

Für die Risikogruppen Säuglinge, Kleinkinder und Frauen im gebärfähigen Alter werden für die Beurteilung der PCB-Belastung ($\sum \text{PCB}$ (138 + 153 + 180) im Serum x 2) folgende Werte festgelegt

HBM-I-Wert von **3,5 $\mu\text{g PCB}_{\text{gesamt}}$ /L Serum** und ein

HBM-II-Wert von **7 $\mu\text{g PCB}_{\text{gesamt}}$ /L Serum**.

Begründung:

Grundlage für die Festlegung der HBM-Werte liefern die Benchmarkdosis-Berechnungen von Jacobsen et al. [2002] zu verminderten kognitiven Testleistungen bei pränatal gegenüber PCB exponierten Kindern in der Michigan Kohorte, von Trnovec et al. [2008a] zu Beeinträchtigungen des Hörvermögens 12-jähriger Kindern in Abhängigkeit von der PCB-Belastung bzw. von Trnovec et al. [2008b] unter Einbeziehung auch von adversen Effekten auf den Schilddrüsenstoffwechsel im Rahmen des slowakischen PCB-RISK Projektes, sowie von Heilmann et al. [2006] zu belastungsabhängig reduzierten Impfreaktionen für Diphtherie und Tetanus bei Kindern im Alter von anderthalb und sieben Jahren in der Färöer Kohorte³³.

Dass im Rahmen des umfassenden Reviews von Carrier et al. [2007] studienübergreifend bei Konzentrationen ab 0,9 $\mu\text{g PCB}_{\text{ges}}$ /g Fett Effekte festgestellt werden konnten, stützt die Festlegung des HBM-II-Wertes im Sinne eines LOAEL.

Bei Überschreitung des HBM-I-Wertes kann bei sensiblen Personengruppen ein geringfügig erhöhtes Risiko³⁴ für subtile kognitive Defizite³⁵ bestehen. Nach Auffassung der Kommission handelt es sich hierbei aber noch nicht um quantitativ relevante gesundheitliche Beeinträchtigungen.

³³ vgl. hierzu Kapitel 2.1, 2.2, 2.4 und 2.5

³⁴ Eine BMR 0,05 entspricht einem Risikoanstieg von 5%. Die Bezugnahme auf das untere Konfidenzintervall der Dosis-Wirkungskurve durch Berechnung der BMDL reduziert die statistische Wahrscheinlichkeit dieses Risikoanstieges weiter. [Jacobson et al. 2002].

³⁵ Entspricht einer Abweichung von der mittleren kognitiven Testleistung um mehr als eine Standardabweichung [Jacobson et al. 2002].

Bei Überschreitung des HBM-II-Wertes besteht für die Betroffenen ein moderat erhöhtes Risiko für das Auftreten relevanter neurotoxischer und immuntoxischer Effekte, charakterisiert durch verschlechterte Leistungen in kognitiven Tests, Beeinträchtigungen des Hörvermögens und reduzierte Antikörpertiter nach Antigenkontakt. Da die Ausprägung dieser Effekte mit steigender PCB-Belastung zunimmt und die Effekte als nicht reversibel angesehen werden, ist bei Überschreitung des HBM-II-Wertes nach Auffassung der Kommission eine für die Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich.

3.4 Beurteilung dioxinähnlicher PCBs

Die Beurteilung adverser PCB-Effekte durch dioxinähnliche PCB kann durch HBM Werte, die sich auf PCB_{ges} beziehen und die diese Konzentration aus nicht-dioxinähnlichen Indikator kongeneren berechnen, nur bedingt mit abgebildet werden. Zwar waren die ProbandInnen jener Geburtskohorten, auf die sich die Ableitung der HBM-Werte stützt, sowohl gegenüber nicht-dioxinähnlichen (ndl-PCB) als auch gegenüber dioxinähnlichen Kongeneren (dl-PCB) exponiert, so dass auch jener Anteil, den dl-PCB an den Zusammenhängen zwischen Gesamtbelastung und Effekt tragen, mit in die jeweiligen Studienergebnisse eingeflossen ist. Aufgrund des Ah-Rezeptor vermittelten Wirkmechanismus von dl-PCB, den ndl-PCB nicht aufweisen, können sich bestimmte Effekte allerdings dann verstärken, wenn eine spezifische Exposition zu relativ höheren Belastungen mit dl-PCB führt. Wie bereits in Kapitel 3.1 ausgeführt, sollten daher zur Feststellung möglicher Auffälligkeiten bestimmte dl-PCB's routinemäßig mit erfasst werden. Im Falle deutlicher Erhöhungen gegenüber der allgemeinen Hintergrundbelastung wird eine gesonderte gesundheitsbasierte Bewertung der dl-PCB erforderlich. Aufgrund der dioxinähnlichen Wirkeigenschaften erfolgt diese Bewertung, gewichtet nach Toxizitätsäquivalenten (TEQ) [van den Berg et al. 2006] gemeinsam mit Dioxinen, Furanen und den übrigen dl-PCB.

Zur Beurteilung der TEQ-gewichteten Gesamtbelastung mit Dioxinen und dioxinähnlichen Substanzen können die von Aylward et al. [2008] abgeleiteten *Biological Equivalents* herangezogen werden (vgl. Tab. 9).

Tabelle 9: Übersicht über <i>Biological Equivalents</i> für Dioxine und dioxinähnliche Substanzen auf der Basis anerkannter tolerierbarer Aufnahmemengen [nach: Aylward et al. 2008]				
Tolerierbare Körperdosis (Gremium der Festsetzung)	MRL (ATSDR)	PTMI (JECFA)	TWI (ECSCF)	TDI (UKCOT)
Zugrunde gelegter kritischer Effekt	Entwicklungsneurotoxizität pränatal exponierter Affen	Reproduktionstoxische Effekte bei pränatal exponierten männlichen Ratten		
Biological Equivalent (ng TEQ / kg Fett)	15	40–70	42–74	31–55

Biological Equivalents (BE) werden auf der Basis von Beurteilungsmaßstäben der äußeren Exposition (z.B. TDIs, MRLs, RfDs oder RFCs) abgeleitet. Durch Einbeziehung der verfügbaren toxikokinetischen Stoffdaten erfolgt die Berechnung auf Konzentrationen in Körpermedien wie Blut, Urin etc., die mit diesen äußeren Bewertungsmaßstäben einhergehen [Hays et al. 2008]. Die Kommission Human-Biomonitoring (HBM) sieht die Festlegung von HBM-Werten auf der Basis anerkannter tolerierbarer Aufnahmemengen als Erweiterung ihrer Methodik an. Auf diesem Weg abgeleitete Werte entsprechen in ihrem Schutzniveau dem HBM-I-Wert [Kommission HBM 2007a, b].

4 Umweltmedizinische Relevanz und an den HBM-Werten ausgerichtete Maßnahmen

Zur Beurteilung der umweltmedizinischen Relevanz der empfohlenen HBM-Werte wurden diese mit den Referenzwerten für PCB [Kommission HBM 2003; 2009; Schulz et al. 2011] verglichen, da die Referenzwerte (RV_{95}) das 95. Perzentil der Messwerte der PCB-Konzentrationen darstellen. Die den RV_{95} zugrunde liegenden Datensätze wurden im Rahmen der Umwelt-Surveys 1997-1999 (Erwachsene) und 2003-2006 (Kinder) erhoben [Becker et al. 2002, 2007, Schulz et al. 2012].

Für die Summe PCB liegen die RV_{95} für Erwachsene in Höhe des HBM-II-Wertes, in den Altersgruppen über 40 Jahre auch darüber. Auch wenn die HBM-Werte für die Risikogruppen Säuglinge, Kleinkinder und Frauen im gebärfähigen Alter gelten und heute von einer, im Vergleich zum Erhebungszeitraum des Umwelt-Surveys, wahrscheinlich geringeren Belastung der Allgemeinbevölkerung auszugehen ist [Kommission HBM 2012], so zeigt dieser Vergleich doch, dass zwischen Hintergrundbelastung und dem möglichen Eintritt gesundheitlicher Wirkungen kein oder nur ein geringer *Margin of Exposure* besteht. Die Ableitung der HBM-Werte bestätigt damit die von der EFSA [2005] gezogene Schlussfolgerung, „dass subtile Auswirkungen auf die Entwicklung [...] bei mütterlichen Körperbelastungen, die nur geringfügig höher [sind] als diejenigen, die durch die durchschnittliche tägliche Aufnahme in europäischen Ländern zu erwarten sind, auftreten könnten. Weil einige Menschen und einige europäische Bevölkerungen oder Bevölkerungsgruppen mit erheblich höheren durchschnittlichen Aufnahmemengen belastet sein können, sind weitere Anstrengungen zur Senkung der Konzentrationen [...] geboten.“

Im Kontext des geringen Abstandes zwischen der Belastungssituation in der Bevölkerung und dem HBM-II-Wert, ist davon auszugehen, dass es in der Bewertungspraxis von Blutuntersuchungen immer wieder auch zu Überschreitungen kommen wird, die Fragen hinsichtlich erforderlicher Maßnahmen und Verhaltensregeln aufwerfen.

Der HBM-I-Wert ist als "Prüfwert" konzipiert. In dem Bereich zwischen dem HBM-I- und dem HBM-II-Wert ist zunächst eine Wiederholung der Blutuntersuchung auf PCB zur Absicherung des Befundes zu empfehlen. Bei Befundbestätigung ist eine umfassende Information der betroffenen Person, die Suche nach den Ursachen der erhöhten Belastung erforderlich. Soweit dies unter vertretbarem

Aufwand möglich ist, sollte eine Ausschaltung von individuellen Belastungsquellen zur Expositions-
minderung beitragen. Wiederholungsuntersuchungen nach einem längeren Zeitintervall dienen der
Erfolgskontrolle und Trendanalyse.

Der HBM-II-Wert ist als "Interventionswert" konzipiert. Wegen der Langzeitakkumulation
insbesondere höher chlorierter PCB Kongenere sind Maßnahmen zur kurz- oder mittelfristigen
Verminderung der im Organismus akkumulierten PCB-Belastung nicht möglich. Die zu ergreifenden
Maßnahmen müssen sich daher darauf konzentrieren, durch Vermeidung einer weiteren erhöhten
PCB Zufuhr eine weitere signifikante Akkumulation im Organismus zu verhindern.

Ferner wird empfohlen, die Dringlichkeit der Maßnahmen am Risikoprofil der betroffenen Personen
zu orientieren. Das hier beschriebene Ableitungskonzept basiert auf Dosis-Wirkungsbeziehungen, die
im Wesentlichen bei Kindern und Frauen im gebärfähigen Alter erhoben wurden. Diese Gruppen sind
auch als besondere Risikogruppe gegenüber der PCB-Belastung einzustufen. Es ergibt sich demnach
bei Überschreiten des HBM-II-Wertes bei Personen der Risikogruppen die Notwendigkeit
Maßnahmen zu ergreifen.

Im Einzelnen wird bei Überschreitung des HBM-II-Wertes zunächst ebenfalls eine Wiederholung der
Untersuchung zur Absicherung des Befundes empfohlen. Bei Bestätigung und umfassender
Information der betroffenen Person, sollte eine medizinische Beobachtung und Begleitung der
Betroffenen angeboten werden. Welche gesundheitlichen Wirkungen dabei diagnostisch in
Erwägung zu ziehen sind richtet sich nach der Höhe der Belastung. Darüber hinaus sollten mit
Nachdruck die Suche nach den Ursachen der erhöhten Belastung und die Ausschaltung der
relevanten Belastungsquellen erfolgen. Wiederholungsuntersuchungen nach einem längeren
Zeitintervall dienen der Erfolgskontrolle und Trendanalyse.

Immer wieder wird es in der umweltmedizinischen Bewertungspraxis auch einzelne Frauen im
gebärfähigen Alter oder schwangere Frauen geben, deren PCB-Konzentrationen oberhalb des HBM-
II-Wertes liegen und bei denen die Frage aufkommt, ob ihre Familienplanung oder eine etwaige
Stillabsicht durch diesen Befund verändert werden sollte. Da Säuglinge und Kleinkinder eine
gegenüber PCB-Wirkungen besonders vulnerable Gruppe darstellen, kommt diesem Aspekt der
Risikokommunikation eine besondere Bedeutung zu. Die Ergebnisse einiger Geburtskohorten, in
denen die Belastung der Muttermilch als Expositionsparameter untersucht wurde, haben gezeigt,
dass Stillen einen Teil der neurotoxischen PCB-Wirkungen wieder kompensieren kann und dass
insgesamt die positiven Effekte des Stillens die adversen PCB-Effekte deutlich überwiegen.

5 Werte anderer Organisationen

Im Jahr 2006 ließ das *Institut National de Santé Publique* der kanadischen Provinz Quebec eine
umfassende Stoffmonografie erstellen und eine Risikoabschätzung vornehmen. Der aus dieser

Risikoabschätzung abgeleitete gesundheitsbezogene "Referenzwert" beträgt 0,9 µg PCB_{ges}/g Fett. Dieser Referenzwert basiert auf einer umfassenden und nach Evidenz gewichteten Gegenüberstellung belastungsabhängig auftretender adverser Effekte für unterschiedliche toxische Wirkungsendpunkte. Eine besondere Bedeutung wird dabei den Humandaten zugemessen. Aus dieser Gesamtschau leiteten die Autoren ab, dass bei Belastungen unterhalb von 0,9 µg PCB_{ges}/g Fett für keinen toxischen Endpunkt adverse PCB-Effekte dokumentiert seien. Dieser LOAEL ist ausgerichtet an adversen Wirkungen aus Geburtskohorten zur Neurotoxizität [Carrier et al. 2007].

Im Jahr 2011 hat auch die französische *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* (ANSES) Beurteilungsmaßstäbe für kritische PCB Konzentrationen im Humanblut festgelegt. Eine eigene Reevaluierung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes wurde nicht vorgenommen. Die Risikoabschätzung stützte sich auf verschiedene Publikationen aus dem slowakischen PCB RISK Projekt, auf EFSA [2005] und auf Carrier et al. [2007]. ANSES legte für Frauen unter 45 Jahren und Jungen bis zum Alter von 3 Jahren eine "kritische Konzentration" von 0,7 µg PCB_{ges}/g Fett sowie für die übrige Bevölkerung einen "Informationswert" von 1,8 µg PCB_{ges}/g Fett³⁶ fest [Besret et al. 2011].³⁷

6 Ausblick

Die Ableitung der HBM-Werte wurde auf der Basis des aktuellen Forschungs und Kenntnisstandes durchgeführt. Dabei erwiesen sich die in zahlreichen Studien gut untersuchten toxischen Endpunkte Neuro- und Immuntoxizität als relevant und geeignet für die Festlegung der niedrigsten Effektschwellen bzw. zur Berechnung von Benchmarkdosen. Andere Endpunkte hingegen sind oft weniger gut erforscht oder die Datenlage weist relevante Inkonsistenzen aus, die einer Verwendung für das Risk Assessment entgegenstehen.

In einzelnen Studien deuten sich für die Endpunkte Hypertension [Goncharov et al. 2010; 2011], Diabetes [Longnecker et al. 2001] und Geburtsgewichte [Govarts et al. 2012] adverse Effekte ebenfalls bereits im Niedrigdosisbereich an, die bislang jedoch nicht hinreichend belegt sind. Diese Endpunkte bedürfen der weiteren wissenschaftlichen Abklärung. Die Kommission HBM weist darauf hin, dass zukünftige Risikoabschätzungen bei ausreichender Datenlage auch diese Endpunkte stärker einbeziehen müssten.

Auch wenn der Bezug eines HBM-Wertes auf PCB_{ges} und die Abschätzung der Gesamtbelastung auf der Basis ausgewählter Indikator kongenere als empirisch gut abgesichert angesehen werden kann, so

³⁶ Der Wert basiert auf Schantz et al. [1999]

³⁷ vgl. auch „Critical blood concentration levels for PCBs“ auf der ANSES Webseite <http://www.anses.fr/PNRBIO.htm> bzw. <http://www.anses.fr/Documents/RCCP2008sa0053EN.pdf>

werden doch nach und nach immer mehr Effekte bezogen auf Einzelkongenere oder Kongenerengruppen dargestellt. Bereits seit Jahrzehnten wurden, z.B. die dioxinähnlichen Wirkungen bestimmter PCB gesondert untersucht und spätestens seit 1998 auch international einheitlich zusammen mit den Dioxinen gesondert bewertet. Für ndl-PCB jedoch ist eine gesonderte Beurteilung aufgrund der derzeitigen vergleichsweise schwachen Datenbasis nach Auffassung der Kommission HBM noch nicht möglich. In einer umfassenden Übersichtsarbeit für die EFSA [2005] kam auch deren *Panel of Contaminants* zu der Einschätzung, dass die epidemiologischen Studien keine Abschätzung der spezifischen Effekte von ndl-PCB ermöglichen und auch die toxikologische Datenbasis für die separate Bewertung von ndl-PCB nicht geeignet ist. Es ist jedoch denkbar, dass mit steigender Differenzierung der Evidenzlage zukünftig auch eine Bewertung von Einzelkongeneren und/oder Kongenergruppen möglich wird, die zur Ableitung differenzierter HBM Werte führen kann. Neuere Forschungsarbeiten zu PCB Wirkungen beziehen, neben PCB_{ges} oder ausgewählten PCB Kongeneren, auch PCB-Metaboliten in das Belastungsmonitoring ein [z.B. Park et al. 2009], zumal einigen Methylsulfonyl- oder OH-PCBs für bestimmte Effekte eine besondere Bedeutung hinsichtlich des Wirkmechanismus zugeschrieben wird und verschiedene Kongenere teilweise über dieselben hydroxilierten Metaboliten abgebaut werden³⁸. Es ist daher möglich, dass eine Ausweitung der Datenbasis zu den Effekten von PCB Metaboliten die zukünftige Bewertung der Effekte ergänzen und verändern kann.

Danksagung

Die Kommission dankt Knut Rauchfuss und Dr. Martin Kraft, Recklinghausen, für die Erarbeitung der Stellungnahme und Prof. Dr. Michael Wilhelm für die kritischen Hinweise und fachlichen Ergänzungen.

Literatur

- Andric SA, Kostic TS, Dragisic SM, Andric NL, Stojilkovic SS, Kovacevic RZ [2000]: Acute effects of polychlorinated biphenyl-containing and -free transformer fluids on rat testicular steroidogenesis. *Environ. Health Perspect.* 108:955-9.
- Angerer J, Aylward LL, Hays SM, Heinzow B, Wilhelm M. [2011]: Human biomonitoring assessment values: Approaches and data requirements. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 214:348-360
- Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. [2007]: Human biomonitoring: State of the art. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 210: 201-228.
- Arnold DL, 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 Chem Toxicol* 37: 153-167
- ATSDR [Agency for Toxic Substances and Disease Registry] [1999]: Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (PCBs). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

³⁸ So ist z.B. 4-OH-PCB-107 sowohl ein Metabolit von PCB 107 als auch von PCB 118.

- ATSDR [Agency for Toxic Substances and Disease Registry] [2000]: Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (PCBs). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- ATSDR [Agency for Toxic Substances and Disease Registry] [2011]: Addendum for Polychlorinated Biphenyls Supplement to the 2000 Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Aylward LL, Lakind JS, Hays SM. [2008]: Derivation of biomonitoring equivalent (BE) values for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds: a screening tool for interpretation of biomonitoring data in a risk assessment context. *J Toxicol Environ Health A*. 71(22):1499-508.
- Ayotte P, Muckle G, Jacobson JL, Jacobson SW, Dewailly E; Inuit Cohort Study. [2003]: Assessment of pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study. *Environ Health Perspect*. 111(9):1253-8.
- Baker EL, Landrigan PJ, Glueck CJ, Zack MM, Liddle JA, Burse VW. [1980]: Metabolic consequences of exposure to polychlorinated biphenyls (PCB) in sewage sludge. *Am J Epidemiol* 112: 553–563
- Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B. [2002]: Umwelt-Survey 1998, Band III: Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung in Deutschland
- Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B. [2002]. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 205: 297-308.
- Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. [2007]: Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 -KUS- Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Kinder in Deutschland. *WaBoLu-Hefte 01/07*, ISSN 1862-4340. Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau
- Bell FP, Iverson F, Arnold D, Vidmar TJ. [1994]: Longterm effects of Aroclor 1254 (PCBs) on plasma lipid and carnitine concentrations in rhesus monkey. *Toxicology* 89: 139–153
- Berger DF, Lombardo JP, Jeffers PM, Hunt AE, 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: 1-11
- Bergonzi R, De Palma G, Specchia C, Dinolfo M, Tomasi C, Frusca T, Apostoli P. [2011]: Persistent organochlorine compounds in fetal and maternal tissues: evaluation of their potential influence on several indicators of fetal growth and health. *Sci Total Environ*. 409(15):2888-93.
- Bernert JT, Turner WE, Patterson DG Jr, Needham LL [2007]: Calculation of serum "total lipid" concentrations for the adjustment of persistent organohalogen toxicant measurements in human samples. *Chemosphere* 68(5):824-31
- Besret C, Tard A, Merlo M, Narbonne JF, Leblanc JC and Rivière G. [2011]: Set-Up of Critical PCB Body Burden Values. Vortrag auf Dioxin 2011, 31st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants: Brüssel 21.-25.08.2011
- BGA [ehem. Bundesgesundheitsamt] [1983]: Polychlorierte Biphenyle (PCB). *bga-Schriften 4/83*. Bundesgesundheitsamt, Berlin
- Birnbaum LS, Staskal-Wikoff DS. [2010]: 5th International PCB Workshop – Summary and Implications. *Environ Int*. 36(8): 814–818
- Blanck HM, Marcus M, Rubin C, Tolbert PE, Hertzberg VS, Henderson AK [2002]: Growth in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyls and polychlorinated biphenyls. *Epidemiology*, 13(2), 205-210.
- Boll M, Webber LWD, Messner B, Stampfl A. [1998]: Polychlorinated biphenyls affect the activities of gluconeogenic and lipogenic enzymes in rat liver: is there an interference with regulatory hormone actions? *Xenobiotica* 28: 479–492.
- Bosetti C, Negri E, Fattore E, La Vecchia C. [2003]: Occupational exposure to polychlorinated biphenyls and cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 12(4):251-5.
- Boucher O, Burden MJ, Muckle G, Saint-Amour D, Ayotte P, Dewailly E, Nelson CA, Jacobson SW, Jacobson JL. [2011]: Response Inhibition and Error Monitoring During a Visual Go/No-Go Task in Inuit Children Exposed to Lead, Polychlorinated Biphenyls, and Methylmercury. *Environ Health Perspect.*: Epub ahead of print
- Boucher O, Muckle G, Bastien CH. [2009]: Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls: A Neuropsychologic Analysis. *Environ Health Perspect*. 117(1):7-16
- Broding HC, Schettgen T, Hillert A, Angerer J, Göen T, Drexler H [2008]: Subjective complaints in persons under chronic low-dose exposure to lower polychlorinated biphenyls (PCB's). *Int J Hyg Environ Health*. 211(5-6):648-57.
- Brown JF Jr, Mayes BA, Silkworth JB, Hamilton SB. [2007]: Polychlorinated biphenyls modulated tumorigenesis in Sprague Dawley rats: correlation with mixed function oxidase activities and superoxide (O₂^{*}) formation potentials and implied mode of action. *Toxicol Sci*. 98(2):375-94.

- Buchanan DL, Ohsako S, Tohyama C, Cooke PS, Iguchi T. [2002]: Dioxin inhibition of estrogen-induced mouse uterine epithelial mitogenesis involves changes in cyclin and transforming growth factor-beta expression. *Toxicol Sci.* 66(1):62-8.
- Budtz-Jørgensen E, Keiding N, Grandjean P. [2001]: Benchmark dose calculation from epidemiological data. *Biometrics.* 57(3):698-706.
- Bush B, Bennett AH, Snow JT. [1986]: Polychlorobiphenyl congeners, p,p'-DDE, and sperm function in humans. *Arch Environ Contam Toxicol* 1986; 15: 333–341.
- Carrier G, Bouchard M, Gosselin NH, El Majidi N. [2007]: Réévaluation des risques toxicologiques des Biphenyls Polychlorés. Institut National de Santé Publique du Québec - Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels. Download: http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/617-Reevaluation_Risques_BPC2.pdf
- Chang KJ, Hsieh KH, Lee TP, Tang SY and Tung TC. [1981]: Immunologic evaluation of patients with polychlorinated biphenyl poisoning: Determination of lymphocyte subpopulations. *Toxicology and Applied Pharmacology* 61:58-63
- Chase KH, Wong O, Thomas D, Berney BW, Simon RK. [1982]: Clinical and metabolic abnormalities associated with occupational exposure to polychlorinated biphenyls. *J Occup Med* 24: 109–114.
- CHDS: <http://www.chdstudies.org/research/publications.php> (aufgerufen: 01.02.2012)
- Chen RC, Tang SY, Miyata H, Kashimoto T, Chang YC, Chang KJ and Tung TC. [1985]: Polychlorinated biphenyl poisoning: Correlation of sensory and motor nerve conduction, neurologic symptoms, and blood levels of polychlorinated biphenyls, quaterphenyls, and dibenzofurans. *Environ Res* 37:340-348
- Chen YC, Guo YL, Hsu CC, Rogan WJ. [1992]: Cognitive development of Yu-Cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA.* 268(22):3213-8.
- Chen YJ, Hsu CC. [1994]: Effects of prenatal exposure to PCBs on the neurological function of children: a neuropsychological and neurophysiological study. *Dev Med Child Neurol* 36:312–320.
- Chevrier J, Eskenazi B, Holland N, Bradman A, Barr DB. [2008]: Effects of exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides on thyroid function during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 168(3):298-310.
- Chia LG and Chu FL [1985]: A clinical and electrophysiological study of patients with polychlorinated biphenyl poisoning. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 48:894-901
- Chia LG, Chu FL. [1984]: Neurological studies on polychlorinated biphenyl (PCB)- poisoned patients. *American Journal of Industrial Medicine* 5:117-126
- Chu I, Poon R, Yagminas A, Lacavalier P, Hakansson H, Valli VE, Kennedy SW, Bergman A, Seegal RF, Feeley M. [1998]: Subchronic toxicity of PCB 105 (2,3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl) in rats. *Journal of Applied Toxicology* 18: 285-292
- Chu I, Villeneuve DC, Yagminas A, Lacavalier P, Poon R, Feeley M, Kennedy SW, Seegal RF, Hakansson H, Ahlborg UG, Valli VE, Bergman A. [1996a]: Toxicity of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl in rats: effects following 90-day oral exposure. *Journal of Applied Toxicology*, 16: 121-128
- Chu I, Villeneuve DC, Yagminas A, Lacavalier P, Poon R, Hakansson H, Ahlborg UG, Valli VE, Kennedy SW, Bergman A, Seegal RF, Feeley M. [1996b]: Toxicity of 2,4,4'-trichlorobiphenyl in rats following 90-day dietary exposure. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 49: 301-318
- Cooke PS, Sato T, Buchanan DL. [2001]: Disruption of steroid hormone signaling by PCBs. In: Robertson LW, Hansen LG, (Eds.): *PCBs. Recent Advances in Environmental Toxicology and Health Effects.* Louisville: University Press of Kentucky: 257–263.
- Cooper GS, Klebanoff MA, Promislow J, Brock JW, Longnecker MP. [2005]: Polychlorinated biphenyls and menstrual cycle characteristics. *Epidemiology* 2005; 16: 191–200
- Corrigan FM, Murray L, Wyatt CL, Shore RF. [1998]: Diorthosubstituted polychlorinated biphenyls in caudate nucleus in Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 150:339-342
- Crump, K.S. (1995): Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Analysis* 15: 79-90
- Dallaire F, Dewailly E, Vézina C, Muckle G, Weber JP, Bruneau S, Ayotte P. [2006]: Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on incidence of acute respiratory infections in preschool Inuit children. *Environ Health Perspect.* 114(8):1301-5.
- Dallinga JW, Moonen EJ, Dumoulin JC, Evers JL, Geraedts JP, Kleinjans JC. [2002]: Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum. Reprod.*, 17(8), 1973-1979.
- Daniel V, Huber W, Bauer K, Suesal C, Conrad 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 immunoglobulin autoantibodies. *Environmental Health Perspectives*, Vol 109, 2001, S 173-178
- Daniels JL, Longnecker MP, Klebanoff MA, Gray KA, Brock JW, Zhou H, Chen Z, Needham LL. [2003]: Prenatal exposure to low level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months. *AmJ Epidemiol* 157: 485 -492.

- Darvill T, Lonky E, Reihman J, Stewart P, Pagano J. [2000]: Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the Fagan Test of Infant Intelligence. *Neurotoxicology* 21:1029-1038
- 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* 63, 97–111
- Després C, Beuter A, Richer F, Poitras K, Veilleux A, Ayotte P, Dewailly E, Saint-Amour D, Muckle G. [2005]: Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicol Teratol.* 27(2):245-57.
- 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. *Environ Health Perspect* 108: 205-211
- Dewailly E, Ayotte P, Bruneau S, Laliberté C, Muir DCG, Norstrom RJ. [1993]: Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in Arctic Québec. *Environ Health Perspect* 101: 618-620
- DFG [1988]: Polychlorierte Biphenyle – Bestandsaufnahme über Analytik, Vorkommen, Kinetik und Toxikologie. Mitteilung XIII der Senatskommission zur Prüfung von Rückständen in Lebensmitteln.
- DFG [2010]: MAK- und BAT-Werte-Liste 2010. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe Mitteilung 46
- EFSA - European Food Safety Authority. [2005]: Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a Request from the Commission related to the Presence of non dioxin-like Polychlorinated Biphenyls (PCB) in Feed and Food. *EFSA Journal* 284
- Emmett E A, Maroni M, Jefferys J, Schmith J, Levin BK, Alvares A. [1988b]: Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: II Results of clinical laboratory investigations. *American Journal of Industrial Medicine* 14: 47-62
- Emmett EA, Maroni M, Schmith JM, Levin BK, 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* 13: 415-427
- EPA [2005]: Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (2005). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/630/P-03/001F
- Eriksson P and Fredriksson A. [1996]: Developmental neurotoxicity of four ortho- substituted polychlorinated biphenyls in the neonatal mouse. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1 (1996) 155-165
- Everett CJ, Frithsen I, Player M. [2011]: Relationship of polychlorinated biphenyls with type 2 diabetes and hypertension. *J Environ Monit.* 13(2):241-51.
- Everett CJ, Mainous AG 3rd, Frithsen IL, Player MS, Matheson EM. [2008]: Association of polychlorinated biphenyls with hypertension in the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Res.* 108(1):94-7.
- Fierens S, Mairesse H, Heilier JF, De Burbure C, Focant JF, Eppe G, De Pauw E, Bernard A. [2003]: Dioxin/polychlorinated biphenyl body burden, diabetes and endometriosis: findings in a population-based study in Belgium. *Biomarkers.* 2003 Nov-Dec;8(6):529-34.
- Fischbein A, Wolff MS, Lilis R, Thornton J, Selikoff IJ. [1979]: Clinical findings among PCB-exposed capacitor manufacturing workers. *Annals of the New York Academy of Sciences* 320:703-715
- Fischbein A. [1985]: Liver function tests in workers with occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs): Comparison with Yusho and Yu-Cheng. *Environ Health Perspect* 60: 145–150.
- Fitzgerald EF, Belanger EE, Gomez MI, Cayo M, McCaffrey RJ, Seegal RF, Jansing RL, Hwang SA, Hicks HE. [2008]: Polychlorinated biphenyl exposure and neuropsychological status among older residents of upper Hudson River communities. *Environ Health Perspect.* 116(2):209-15.
- Fitzgerald EF, Hwang SA, Lambert G, Gomez M, Tarbell A. [2005]: PCB exposure and in vivo CYP 1A2 activity among Native Americans. *Environ Health Perspect* 113: 272–277.
- Fürst P. [2006]: Dioxins, polychlorinated biphenyls and other organohalogen compounds in human milk. Levels, correlations, trends and exposure through breastfeeding. *Mol. Nutr. Food Res.* 50: 922-33.
- Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ. [2000]: Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J. Pediatr.*, 136(4), 490-496.
- Gladen BC, Rogan WJ. [1991]: Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. *J Pediatr.* 119: 58-63.
- Gladen BC, Rogan WJ., 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* 113: 991-995
- Golden R, Doull J, Waddell W, Mandel J. [2003]: Potential human cancer risks from exposure to PCBs: a tale of two evaluations. *Crit Rev Toxicol.* 2003;33(5):543-80.

- Golden R, Kimbrough R. [2009]: Weight of evidence evaluation of potential human cancer risks from exposure to polychlorinated biphenyls: an update based on studies published since 2003. *Crit Rev Toxicol.* 2009;39(4):299-331.
- Goncharov A, Bloom M, Pavuk M, Birman I, Carpenter DO. [2010]: Blood pressure and hypertension in relation to levels of serum polychlorinated biphenyls in residents of Anniston, Alabama. *J Hypertens.* 28(10):2053-60.
- Goncharov A, Pavuk M, Foushee HR, Carpenter DO. [2011]: Blood pressure in relation to concentrations of PCB congeners and chlorinated pesticides. *Environ Health Perspect.* 119(3):319-25.
- Goodman M, Squibb K, Youngstrom E, Anthony LG, Kenworthy L, Lipkin PH, Mattison DR, Lakind JS. [2010]: Using systematic reviews and meta-analyses to support regulatory decision making for neurotoxicants: lessons learned from a case study of PCBs. *Environ Health Perspect.* 118(6):727-34. Epub 2010 Feb 22.
- Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, Ballester F, Bloemen K, de Boer M, Chevrier C, Eggesbø M, Guxens M, Krämer U, Legler J, Martínez D, Palkovicova L, Patelarou E, Ranft U, Rautio A, Petersen MS, Slama R, Stigum H, Toft G, Trnovec T, Vandentorren S, Weihe P, Kuperus NW, Wilhelm M, Wittsiepe J, Bonde JP. [2012]: Birth Weight and Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): A Meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect.* 120(2):162-70.
- Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, Debes F, Murata K, Simonsen H, Ellefsen P, Budtz-Jorgensen E, Keiding N, White RF. [2001]: Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol* 23:305.
- Grandjean P, Weihe P. [2003]: Arachidonic acid status during pregnancy is associated with polychlorinated biphenyl exposure. *American Journal of Clinical Nutrition* 77:715-719.
- Grandjean P. [2003]: Adverse health effects of PCBs: Interpreting the epidemiological evidence. Keynote presentation at DIOXIN2003, Boston.
- Gray KA, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Darden R, Needham L, Longnecker MP. [2005]: In utero exposure to background levels of polychlorinated biphenyls and cognitive functioning among school-age children. *Am J Epidemiol* 162: 17-26.
- Guo YL, Lambert GH, Hsu CC, Hsu MM. [2004]: Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arch Occup Environ Health.* 77 (3): 153-158.
- Guo YL, Lambert GH, Hsu CC. [1995]: Growth abnormalities in the population exposed in utero and early postnatally to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Environ Health Perspect.* 103 Suppl 6:117-22.
- Guo YL, Yu ML, Hsu CC, Rogan WJ. [1999]: Chloracne, goiter, arthritis, and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning: 14-year follow-up of the Taiwan Yucheng cohort. *Environ Health Perspect* 107: 715–719.
- Ha MH, Lee DH, Son HK, Park SK, Jacobs DR Jr. [2009]: Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of newly diagnosed hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *J Hum Hypertens.* 23(4):274-86. Epub 2008 Oct 9.
- 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 levels. *Toxicology Letters* 77: 335-342
- Hamers T, Kamstra JH, Cenijs PH, Pencikova K, Palkova L, Simeckova P, Vondracek J, Andersson PL, Stenberg M, Machala M. [2011]: In vitro toxicity profiling of ultrapure non-dioxin-like polychlorinated biphenyl congeners and their relative toxic contribution to PCB mixtures in humans. *Toxicol Sci.* 121(1):88-100.
- Hassauer M, Kalberlah F. [2000]: Polychlorierte Biphenyle. In: Eikmann T, Heinrich U, Heinzow B, Konietzka R (Hg.): *Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung. Kennziffer D 808*
- Hauser R, Chen Z, Pothier L, Ryan L, Altshul L. [2003a]: The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. *Environ Health Perspect.* 111(12):1505-1511.
- Hauser R, Singh NP, Chen Z, Pothier L, Altshul L. [2003b]: Lack of an association between environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE and DNA damage in human sperm measured using the neutral comet assay. *Hum. Reprod.*, 18(12), 2525-2533
- Hays SM, Aylward LL, LaKind JS, Bartels MJ, Barton HA, Boogaard PJ, Brunk C, DiZio S, Dourson M, Goldstein DA, Lipscomb J, Kilpatrick ME, Krewski D, Krishnan K, Nordberg M, Okino M, Tan YM, Viau C, Yager JW. [2008]: Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop. *Regul Toxicol Pharmacol.* 51(3 Suppl):S4-15.
- Heilmann C, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Heinzow B, Weihe P, Grandjean P. [2010]: Serum Concentrations of Antibodies Against Vaccine Toxoids in Children Exposed Perinatally to Immunotoxicants. *Environ. Health Perspect.* 118:1434-1438

- Heilmann C, Grandjean P, Weihe P, Nielsen F, Budtz-Jørgensen E. [2006]: Reduced Antibody Responses to Vaccinations in Children Exposed to Polychlorinated Biphenyls. *PLoS Med.* 3:e311
- Hertz-Picciotto I, Jusko TA, Willman EJ, Baker RJ, Keller JA, Teplin SW, Charles MJ. [2008]: A cohort study of in utero polychlorinated biphenyl (PCB) exposures in relation to secondary sex ratio. *Environ Health.* 15;7:37.
- Holene E, Nafstad I, Skaare JU, Krogh H, Sagvolden T. [1999]: Behavioural effects in female rats of postnatal exposure to sub-toxic doses of polychlorinated biphenyl congener 153. *Acta Paediatr Suppl.* 88(429):55-63.
- Holene E, Nafstad I, Skaare JU, Sagvolden T. [1998]: Behavioural hyperactivity in rats following postnatal exposure to sub-toxic doses of polychlorinated biphenyl congeners 153 and 126. *Behav Brain Res.* 94(1):213-24.
- Hsu PC, Huang W, Yao WJ, Guo YL, Lambert GH. [2003]: Sperm changes in men exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *JAMA* 289: 2943–2944
- Huang X, Lessner L, Carpenter DO. [2006]: Exposure to persistent organic pollutants and hypertensive disease. *Environ Res.* 2006 Sep;102(1):101-6. Epub 2006 Feb 3.
- IARC - International Agency for Research on Cancer [1987]: Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls. Summary of Data Reported and Evaluation. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 18: World Health Organization. Retrieved May 25, 2011, from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol18/volume18.pdf>
- Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HEB. 1990. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr* 116:38–45.
- Jacobson JL, Jacobson SW. [1996]: Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 335: 783-789
- Jacobson JL, Jacobson SW. [2003]: Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr.* 143(6): 780-788
- Jacobson JL, Janisse J, Banerjee M, Jester J, Jacobson SW, Ager JW. [2002]: A benchmark dose analysis of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls. *Environ Health Perspect* 110: 393-398
- Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, Schwartz PM, Dowler JK. [1985]: The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev.* 56(4):853-60.
- Julvez J, Debes F, Weihe P, Choi AL, Grandjean P. [2011]: Thyroid dysfunction as a mediator of organochlorine neurotoxicity in preschool children. *Environ Health Perspect.* 119(10):1429-35.
- Jusko TA, De Roos AJ, Schwartz SM, Lawrence BP, Palkovicova L, Nemessanyi T, Drobna B, Fabisikova A, Kocan A, Sonneborn D, Jahnova E, Kavanagh TJ, Trnovec T, Hertz-Picciotto I. [2010]: A cohort study of developmental polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in relation to post-vaccination antibody response at 6-months of age. *Environmental Research* 110 (4): 388-395
- Jusko TA, Sonneborn D, Palkovicova L, Kocan A, Drobna B, Trnovec T, Hertz-Picciotto I. [2012]: Pre- and Postnatal Polychlorinated Biphenyl Concentrations and Longitudinal Measures of Thymus Volume in Infants. *Environ Health Perspect:* Epub Jan. 2012
- Kalberlah F, Schulze J, Hassauer M, Oltmanns J. [2002]: Toxikologische Bewertung polychlorierter Biphenyle (PCB) bei inhalativer Aufnahme. Materialien 62 Landesumweltamt NRW
- Karmaus W, Brooks KR, Nebe T, Witten J, Obi-Osius N, Kruse H [2005]: Immune function biomarkers in children exposed to lead and organochlorine compounds: a cross-sectional study. *Environmental Health: A Global Access Science Source* 2005, 4: 5
- Knerr S, Schrenk D. [2006]: Carcinogenicity of "non-dioxinlike" polychlorinated biphenyls. *Crit Rev Toxicol.* 36(9):663-94.
- Kolossa-Gehring M, Becker K, Conrad A, Schröter-Kermani C, Schulz C, Seiwert M [2012]: Health-related Environmental Monitoring in Germany: German Environmental Survey (GerES) and Environmental Specimen Bank (ESB). In: Knudsen L, Merlo F: Biomarkers and Human Biomonitoring Vol. 1: Ongoing Programs and Exposures. RSC Publishing, Cambridge, UK, 2012, p. 16-45
- Kommission HBM [1999]: Stoffmonografie PCB – Referenzwerte für Blut. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 42: 511-521
- Kommission HBM [2003]: Aktualisierung der Referenzwerte für PCB-138, -153, -180 im Vollblut sowie Referenzwerte für HCB, β -HCH und DDE im Vollblut. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 46: 1-8
- Kommission HBM [2007a]: Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM-)Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil I: Einführung Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 50: 249–250

- Kommission HBM [2007b]: Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM-)Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 50: 251–254
- Kommission HBM [2009]: Neue und aktualisierte Referenzwerte für Organochlorverbindungen (PCB 138, PCB 153, PCB 180, HCB, β -HCH und DDE) im Vollblut von Kindern in Deutschland. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 52: 973–976
- Kommission HBM [2012]: Referenzwerte für PCB. http://www.umweltdaten.de/gesundheit/monitor/tabelle-ref-werte-pcb_2011.pdf
- Koopman-Esseboom C, Huisman M, Weisglas-Kuperus N, Boersma ER, de Ridder MA, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ. [1994a]: Dioxin and PCB levels in blood and human milk in relation to living areas in The Netherlands. *Chemosphere*. 29(9-11):2327-38.
- Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Brouwer A, Sauer PJ. [1994b]: Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatric Research* 36: 468-473
- Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MAJ, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ. [1996]: Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development *Pediatrics* 97: 700-706
- Korrick SA. [2001]: Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Neurodevelopment in General Population Samples. In: Robertson LW, Hansen LG, eds. *PCBs: Recent Advances in the Environmental Toxicology and Health Effects*. University Press of Kentucky: 143-154
- Kovacević R, Vojinović-Miloradov M, Teodorović I, Andrić S. [1995]: Effect of PCBs on androgen production by suspension of adult rat Leydig cells in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 52(6):595-7.
- Kraus T, Gube M, Lang J, Esser A, Sturm W, Fimm B, Willmes K, Neulen J, Baron J, Merk H, Schettgen T, Konrad K, Wagner N, Rink L, Hagmann M, Fillies B, Zschiesche W, Wittsiepe J, Wilhelm M. [2012]: Development of a preventive surveillance program for former workers of a transformer and capacitor recycling company, their family members and employees of surrounding companies. *J Toxicol Environ Health A*, submitted for publication
- Kreiss K, Zack MM, Kimbrough RD, Needham LL, Smrek AL, Jones BT. [1981]: Association of blood pressure and polychlorinated biphenyl levels. *Journal of the American Medical Association* 245: 2505-2509
- Kreiss K. [1985]: Studies on populations exposed to polychlorinated biphenyls. *Environ Health Perspect*. 60:193-9.
- Kuroiwa Y, Murai Y, Santa T. [1969]: Neurological and nerve conduction velocity studies on 23 patients with chlorobiphenyl poisoning. *Fukuoka Igaku Zasshi* 60: 462-463 [zit. nach ATSDR, 2000]
- Langer P, Kocan A, Tajtáková M, Petřík J, Chovancová J, Drobná B, Jursa S, Pavúk M, Koska J, Trnovec T, Seböková E, Klimes I. [2003]: Possible effects of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides on the thyroid after long-term exposure to heavy environmental pollution. *J Occup Environ Med*. 2003 May;45(5):526-32.
- Lawton RW, Ross MR, Feingold J, Brown JF [1985]: Effects of PCB exposure on biochemical and hematological findings in capacitor workers. *Environ Health Perspect* 60: 165-184
- Levin ED, Schantz SL, Bowman R. [1988] Delayed spatial alternation deficits resulting from perinatal PCB exposure in monkeys. *Arch Toxicol* 62(4):267-73.
- Liebl, B, Schettgen T, Kerschler G, Broding HC, Otto A, Angerer J, Drexler H. [2004]: Evidence for increased internal exposure to lower chlorinated polychlorinated biphenyls (PCB) in pupils attending a contaminated school, *Int J Hyg Environ Health* 207: 315-324
- Lind PM, Orberg J, Edlund UB, Sjoblom L, Lind L. [2004]: The dioxin-like pollutant PCB 126 (3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl) affects risk factors for cardiovascular disease in female rats. *Toxicology Letters* 150:293-299.
- Longnecker M. [2006]: POPs and Neurodevelopment in humans: What is the evidence? In 26th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Plenary Lecture Abstracts and Session Summaries—DIOXIN. Thomsen C, Becher G [Hg.] Oslo, August 21–25, 2006, pp 13–17
- Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H. [2001]: Polychlorinated biphenyl serum levels in pregnant subjects with diabetes. *Diabetes Care* 24: 1099-1101
- Longnecker MP, Wolff MS, Gladen BC, Brock JW, Grandjean P, Jacobson JL, Korrick SA, Rogan WJ, Weisglas-Kuperus N, Hertz-Picciotto I, Ayotte P, Stewart P, Winneke G, Charles MJ, Jacobson SW, Dewailly E, Boersma ER, Altshul LM, Heinzow B, Pagano JJ, Jensen AA. [2003]: Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment. *Environ Health Perspect* 111[1]:65-70

- 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* 22: 198-212
- Louis GM, Weiner JM, Whitcomb BW, Sperrazza R, Schisterman EF, Lobdell DT, Crickard K, Greizerstein H, Kostyniak PJ. [2005]: Environmental PCB exposure and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005 Jan;20(1):279-285.
- LUA (Hg.) [2006]: Kohortenstudie zum Einfluss von Dioxinen und dioxinähnlichen Substanzen auf die frühkindliche Entwicklung. Dioxin-Kinder-Studie Duisburg, Abschlussbericht, Materialien 75 Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen, Essen
- Ludewig G, Lehmann L, Esch H, Robertson LW. [2008]: Metabolic Activation of PCBs to Carcinogens in Vivo – A Review. *Environ Toxicol Pharmacol.* 25(2): 241–246
- Lyche J, Larsen H, Skaare JU, Tverdal A, Dahl E, Johansen G, Ropstad E. [2004]: Effects of perinatal exposure to low doses of PCB 153 and PCB 126 on lymphocyte proliferation and hematology in goat kids. *J Toxicol Environ Health A.* 11;67(11):889-904.
- Lyche JL, Larsen HJ, Skaare JU, Tverdal A, Johansen GM, Ropstad E. [2006]: Perinatal exposure to low doses of PCB 153 and PCB 126 affects maternal and neonatal immunity in goat kids. *J Toxicol Environ Health A.* 8;69(1-2):139-58.
- Maroni M, Colombi A, Arboi G, Cantoni S, Foa V. [1981]: Occupational exposure to polychlorinated biphenyls in electrical workers. II. Health effects. *Br J Ind Med* 38: 55–60.
- Mergler D, Bélanger S, Larribe F, Panisset M, Bowler R, Baldwin M, Lebel J, Hudnell K. [1998]: Preliminary evidence of neurotoxicity associated with eating fish from the Upper St. Lawrence River Lakes. *Neurotoxicology.* 1998 Aug-Oct;19(4-5):691-702.
- Mochizuki H, Oda H, Yokogoshi H. [1998]: Amplified effect of taurine on PCB-induced hypercholesterolemia in rats. *Adv Exp Med Biol* 442: 285–290.
- Mochizuki H, Oda H, Yokogoshi H. [2000]: Dietary taurine alters ascorbic acid metabolism in rats fed diets containing polychlorinated biphenyls. *J Nutr* 130: 873–876.
- Moysich KB, Ambrosone CB, Mendola P, Kostyniak PJ, Greizerstein HB, Vena JE. [2002]: Exposures associated with serum organochlorine levels among postmenopausal women from western New York State. *Am J Ind Med* 41: 102–110.
- Nakajima S, Saijo Y, Kato S, Sasaki S, Uno A, Kanagami N, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K, Todaka T, Nakamura Y, Yanagiya S, Sengoku Y, Iida T, Sata F, Kishi R. [2006]: Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect.* 114:773-778
- Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jorgensen PJ, Nielsen F, Patterson DG, et al. 2011. Partition of Environmental Chemicals between Maternal and Fetal Blood and Tissues. *Environ. Sci. Technol* 45: 1121-1126.
- Newman J, Gallo MV, Schell LM, DeCaprio AP, Denham M, Deane GD, the Akwesasne Task Force on the Environment. [2009]: Analysis of PCB congeners related to cognitive functioning in adolescents, *NeuroToxicology* 30 (4): 686-696
- Osius N, Karmaus W, Kruse H, Witten J. [1999]: Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. *Environ Health Perspect* 107:843–849.
- Overmann SR, Kostas J, Wilson LR, Shain W, Bush B. [1987]: Neurobehavioral and somatic effects of perinatal PCB exposure to rats. *Environ. Res.,* 44: 56-70
- Pan IJ, Daniels JL, Goldman BD, Herring AH, Siega-Riz AM, Rogan WJ. [2009]: Lactational Exposure to Polychlorinated Biphenyls, Dichlorodiphenyltrichloroethane, and Dichlorodiphenyldichloroethylene and Infant Neurodevelopment: An Analysis of the Pregnancy, Infection, and Nutrition Babies Study. *Environ Health Perspect* 2009; 117:488–94
- Park HY, Hertz-Picciotto I, Petrik J, Palkovicova L, Kocan A, Trnovec T. [2008b]: Prenatal PCB exposure and thymus size at birth in neonates in Eastern Slovakia. *Environ Health Perspect.* 116(1):104-9.
- Park HY, Hertz-Picciotto I, Sovcikova E, Kocan A, Drobna B, Trnovec T. [2010]: Neurodevelopmental toxicity of prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) by chemical structure and activity: a birth cohort study. *Environ Health.* 9: 51
- Park HY, Park JS, Sovcikova E, Kocan A, Linderholm L, Bergman A, Trnovec T, Hertz-Picciotto I. [2009]: Exposure to hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the prenatal period and subsequent neurodevelopment in eastern Slovakia. *Environ Health Perspect.* 117 (10): 1600-6.
- Park JS, Bergman A, Linderholm L, Athanasiadou M, Kocan A, Petrik J, Drobna B, Trnovec T, Charles MJ, Hertz-Picciotto I. [2007a]: Placental transfer of polychlorinated biphenyls, their hydroxylated metabolites and pentachlorophenol in pregnant women from eastern Slovakia. *Chemosphere* 70 (9): 1676-84

- Park JS, Linderholm L, Charles MJ, Athanasiadou M, Petrik J, Kocan A, Drobna B, Trnovec T, Bergman A, Hertz-Picciotto I. [2007b]: Polychlorinated biphenyls and their hydroxylated metabolites (OH-PCBs) in pregnant women from eastern Slovakia. *Environ Health Perspect.* 115 (1): 20-27.
- Patandin S, Lanting CI, Mulder P, Boersma ER, Sauer PJJ, Weisglas-Kuperus N. [1999]: Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxin on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr* 134: 33-41
- Patterson DG Jr, Wong LY, Turner WE, Caudill SP, Dipietro ES, McClure PC, Cash TP, Osterloh JD, Pirkle JL, Sampson EJ, Needham LL [2009]: Levels in the U.S. population of those persistent organic pollutants (2003-2004) included in the Stockholm Convention or in other long range transboundary air pollution agreements. *Environ Sci Technol.* 5; 43(4):1211-8
- Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, et al. [2001]: The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: A case-control study of infertile women. *Human Reprod* 16: 2050–2055.
- Peper M, Klett M, Morgenstern R. [2005]: Neuropsychological effects of chronic low-dose exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs): a cross-sectional study. *Environ Health.* 4:22–36.
- Plísková M, Vondráček J, Canton RF, Nera J, Kocan A, Petřík J, Trnovec T, Sanderson T, van den Berg M, Machala M. [2005]: Impact of polychlorinated biphenyls contamination on estrogenic activity in human male serum. *Environ Health Perspect.* 113(10):1277-84.
- Plusquellec P, Muckle G, Dewailly E, Ayotte P, Bégin G, Desrosiers C, Després C, Saint-Amour D, Poitras K. [2010]: The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology.* 31(1):17-25. Epub 2009 Oct 23.
- Pollack AZ, Buck Louis GM, Lynch CD, Kostyniak PJ [2011:: Persistent Organochlorine Exposure and Pregnancy Loss: A Prospective Cohort Study. *J Environ Prot (Irvine, Calif).* 2(6):683-691.
- Porterfield SP. [2000]: Thyroidal dysfunction and environmental chemicals—Potential impact on brain development. *Environ Health Perspect* 108(Suppl 3): 433–438.
- Portigal CL, Cowell SP, Fedoruk MN, Butler CM, Rennie PS, Nelson CC. [2002]: Polychlorinated biphenyls interfere with androgen-induced transcriptional activation and hormone binding. *Toxicol Appl Pharmacol.* 179(3):185-94.
- Ribas-Fito N, Cardo E, Sala M, Eulalia de Muga M, Mazon C, Verdu A, Kogevinas M, Grimalt JO, Sunyer J. [2003]: Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants *Pediatrics* 111(5 Pt 1):e580-585.
- Rice D. [2005]: Non-cancer health effects of Polychlorobiphenyls (PCBs) in animals. Comparison of potencies of individual PCB congeners on non-cancer endpoints in animal studies. *The EFSA Journal* 284, Annex II, 1 - 77
- Rice DC [1999]: Behavioral impairment produced by low-level postnatal PCB exposure. *Environ Res* 80: 113-121
- Rice DC, Hayward S. [1997]: Effects of postnatal exposure to a PCB mixture in monkeys on nonspatial discrimination reversal and delayed alternation performance. *Neurotoxicology.* 18(2):479-94.
- Rice DC, 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* 21: 47-58
- Richthoff J, Rylander L, Jönsson BA, Akesson H, Hagmar L, Nilsson-Ehle P, Stridsberg M, Giwercman A. [2003]: Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect.* 111(4):409-13.
- Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW, Clark GC [2001]: Serum levels of TCDD and dioxinlike chemicals in rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: Correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci* 59: 147–159.
- Robertson LW, Luedewig G. [2011]: Polychlorinated Biphenyl (PCB) carcinogenicity with special emphasis on airborne PCBs. *Gefahrstoffe Reinhaltung der Luft* 71: 25-32
- Robertson LW, Ruder A. [2009]: Polychlorinated biphenyls (PCBs). In: IARC (International Agency for Research on Cancer) / NORA (National Occupational Research Agenda) [2009]: Identification of research needs to resolve the carcinogenicity of high priority IARC carcinogens. Views and Expert opinions of an IARC/NORA expert group meeting Lyon, France: 30 June – 2 July 2009. IARC Technical Publication No. 42: 166-183
- Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, Wu YC, Yang D, Ragan NB, Hsu CC. [1988]: Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 241: 334–336
- Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tinglestad J, Tully M. [1986a]: Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J Pediatr* 109: 335-341
- Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tinglestad J, Tully M. [1986b]: Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects of maternal factors and previous lactation. *Am J Public Health* 76:172–177.

- Rogan WJ, Gladen BC.[1991]: PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Ann Epidemiol.*1(5): 407-413
- Roitt IM, Brostoff J, Male DK. [1987]: *Immunology*. Gower Medical Publishing Ltd.
- Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, Mujtaba R. [2002]: Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility. *Fertil. Steril.*, 78(6), 1187-1194.
- Sagiv SK, Nugent JK, Brazelton TB, Choi AL, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. [2008]: Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environ Health Perspect.* 116(5):666-73.
- Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. [2010]: Prenatal Organochlorine Exposure and Behaviors Associated With Attention Deficit Hyperactivity Disorder in School-Aged Children. *Am. J. Epidemiol.* 171:593-601
- Saint-Amour D, Roy MS, Bastien C, Ayotte P, Dewailly E, Després C, Gingras S, Muckle G. [2006]: Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology.* 27(4):567-78.
- Schantz SL, Gardiner JC, Gasior DM, Sweeney AM, Humphrey HEB, McCaffrey RJ. [1999]: Motor function in aging Great Lake fish eaters. *Environ Res* 80: 46-56
- Schantz SL, Gasior DM, Polverejan E, McCaffrey RJ, Sweeney AM, Humphrey HE, Gardiner JC. [2001]: Impairments of memory and learning in older adults exposed to polychlorinated biphenyls via consumption of Great Lakes fish. *Environ Health Perspect* 109: 605-611
- Schantz SL, Levin ED, Bowman RE, Heironimus MP, Laughlin NK. [1989]: Effects of perinatal PCB exposure on discrimination-reversal learning in monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 11: 243-250
- Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC. [2003]: Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ Health Perspect* 111:357–376
- Schantz SL, Widholm JJ. [2001]: Effects of PCB Exposure in Neurobehavioral Function in Animal Models. In: Robertson LW, Hansen LG, eds. *Lexington, KY: PCBs: Recent Advances in the Environmental Toxicology and Health Effects*. University Press of Kentucky: 221-240
- Schell LM, Gallo MV, Denham M, Ravenscroft J, DeCaprio AP, Carpenter DO. [2008]: Relationship of thyroid hormone levels to levels of polychlorinated biphenyls, lead, p,p'- DDE, and other toxicants in Akwesasne Mohawk youth. *Environ Health Perspect.* 2008 Jun;116(6):806-13.
- Schell LM, Gallo MV. [2010]: Relationships of putative endocrine disruptors to human sexual maturation and thyroid activity in youth. *Physiol Behav.* 99(2):246-53.
- Schettgen T, Alt A, Esser A, Gube M, Kraus T. [2012]: Plasma PCB levels of workers of a transformer recycling company, their family members and employees of surrounding companies. *J Toxicol Environ Health A*, submitted for publication
- Schettgen T, Alt A, Preim D, Keller D, Kraus T. [2011a]: Biological monitoring of indoor-exposure to dioxin-like and non-dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in a public building. *Toxicol Lett.* Jun 2011: 15.
- Schettgen T, Gube M, Alt A, Fromme H, Kraus T. [2011b]: Pilot study on the exposure of the German general population to non-dioxin-like and dioxin-like PCBs. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 214:319-325
- Schneider K, Kaiser E. [2012]: Anwendung des Benchmark-Verfahrens bei der Ableitung von HBM-Werten. FKZ 363 01 383 im Auftrag des Umweltbundesamtes. Freiburg: Januar 2012, unveröffentlicht
- Schulte E, Malisch R. [1983]: Berechnung der wahren PCB-Gehalte in Umweltproben – Ermittlung der Zusammensetzung zweier technischer PCB-Gemische. *Fresenius - Zeitschrift für Analytische Chemie*, Vol. 314, S. 545-551
- Schulte E, Malisch R. [1984]: Calculation of real PCB content in environmental samples – gas chromatographic determination of the PCB concentration in human milk and butter. *Fresenius. Zeitschrift für Analytische Chemie* 319: 54-59
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. [2011]. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 215: 26-35.
- Schwenk M, Gabrio T, Pöpke O, Wallenhorst T. [2002]: Human biomonitoring of polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzodioxin and dibenzofuranes in teachers working in a PCB-contaminated school. *Chemosphere* 47: 229-233
- Seegal R. [2004]: A review of the neurotoxicity of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls. *Proceedings of 24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs*, Berlin, 6.-10. September 2004. *Organohalogen Compounds* 66: 3548-3553
- Seegal RF, Brosch KO, Okoniewski RJ. [2005]: Coplanar PCB congeners increase uterine weight and frontal cortical dopamine in the developing rat: Implications for developmental neurotoxicity. *Toxicol Sci* 86:125–131.

- Seegal RF, Fitzgerald EF, Hills EA, Wolff MS, Haase RF, Todd AC, Parsons P, Molho ES, Higgins DS, Factor SA, Marek KL, Seibyl JP, Jennings DL, McCaffrey RJ [2010]: Estimating the half-lives of PCB congeners in former capacitor workers measured over a 28-year interval. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 21(3):234-46.
- Sergeev AV, Carpenter DO. [2005]: Hospitalization rates for coronary heart disease in relation to residence near areas contaminated with persistent organic pollutants and other pollutants. *Environ Health Perspect* 113: 756–761.
- Sergeev AV, Carpenter DO. [2010]: Exposure to Persistent Organic Pollutants Increases Hospitalization Rates for Myocardial Infarction with Comorbid Hypertension. *Prim Prev Insights.* 23;2:1-9.
- Shields PG. [2006]: Understanding population and individual risk assessment: the case of polychlorinated biphenyls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*15(5):830-9.
- Silkworth JB, Koganti A, Illouz K, Possolo A, Zhao M, Hamilton SB. [2005]: Comparison of TCDD and PCB CYP1A induction sensitivities in fresh hepatocytes from human donors, sprague-dawley rats, and rhesus monkeys and HepG2 cells. *Toxicol Sci.* 2005 Oct;87(2):508-19.
- Singer R. [1988]. Methodology of forensic neurotoxicity evaluation: PCB case. *Toxicology* 49:403–408
- Smith AB, Schloemer J, Lowry LK, Smallwood AW, Ligo RN, Tanaka S, Stringer W, Jones M, Hervin R, Glueck CJ. [1982]: Metabolic and health consequences of occupational exposure to polychlorinated biphenyls. *Brit J Ind Med* 39: 361-369
- Smith BJ. [1984]: PCB levels in human fluids: Sheboygan case study. University of Wisconsin, Sea Grant Institute, Madison, WI Technical report WIS-SG-83-240
- Steenland K, Hein MJ, Cassinelli RT 2nd, Prince MM, Nilsen NB, Whelan EA, Waters MA, Ruder AM, Schnorr TM. [2006]: Polychlorinated biphenyls and neurodegenerative disease mortality in an occupational cohort. *Epidemiology.* 17(1):8-13.
- Steuerwald U, Weihe P, Jørgensen PJ, Bjerve K, Brock J, Heinzow B, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P. [2000]: Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurological function. *J Pediatr* 136: 599-605
- Stewart P, Lonky E, Reihman J, Pagano J, Gump B, Darvill T, Cernichiari E. [2008]: The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year old children. *Environmental Health Perspectives.*
- Stewart PW, Reihman J, Lonky E, Darvill T, Pagano T. [2000]: Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Eurotoxicol Teratol* 22: 21-29
- Stewart PW, Reihman J, Lonky E, Gump B, Darvill T, Pagano J. [2005]: Response inhibition at 8 and 9 1/2 years of age in children prenatally exposed to PCBs. *Neurotoxicology & Teratology.* 27:771-780.
- Stewart PW, Reihman J, Lonky EI, Darvill TJ, Pagano J. [2003]: Cognitive development of preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol* 25: 1-12
- Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Murata K, Satoh C, Satoh H. [2010]: Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake: neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res.* 110(7):699-704.
- 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 compounds. *Int Arch of Occup and Environ Health* 65: 351-358
- Tokunaga S, Kataoka K. [2003]: A longitudinal analysis on the association of serum lipids and lipoproteins concentrations with blood polychlorinated biphenyls level in chronic "Yusho" patients. *Fukuoka Igaku Zasshi* 94:110-117
- Trnovec T, Sovcikova E, Pavlovcinova G, Jakubikova J, Hustak M, Jureckova D, Palkovicova L, Kocan A, Drobna B, Lancz K, Wimmerova S. [2008a]: Hearing Impairment in 12-Year-Old Children Environmentally Exposed to PCBs. Poster Abstract #1196 at: International Society for Environmental Epidemiology & International Society of Exposure Analysis: Joint Annual Conference Exposure and Health in a Global Environment, October 12–16, 2008, California USA
- Trnovec T, Sovcikova E, Pavlovcinova G, Jakubikova J, Hustak M, Jureckova D, Palkovicova L, Kocan A, Drobna B, Lancz K, Wimmerova S. [2008a]: Hearing Impairment in 12-Year-Old Children Environmentally Exposed to PCBs. ISEE 20th Annual Conference, Pasadena, California, October 12-16, 2008: Contributed Abstracts. *Epidemiology.* (19) 6: 231-232
- Trnovec T, Wimmerova S, Lancz K, Dedik L, Sovcikova E, Pavlovcinova L, Wimmer G. [2008b]: Benchmark Dose Calculation from Human Health Outcomes After Long-Term and Low-Dose Environmental Exposure to PCBs. In: Robertson LW: The Fifth PCB Workshop – New Knowledge Gained from Old Pollutants. Book of Abstracts Iowa May 18-22, 2008:116
- Trnovec T, Wimmerova S, Lancz K, Dedik L, Sovcikova E, Pavlovcinova G, Wimmer G. [2008b]: Benchmark Dose Calculation from Human Health Outcomes After Long-Term and Low-Dose Environmental Exposure to PCBs.

- In: Robertson L. The Fifth PCB Workshop. New Knowledge Gained from Old Pollutants. Iowa City, Iowa May 18-22, 2008. Book of Abstracts: 116
- Troster A, Ruff R, Watson D. [1991]: Dementia as a neuropsychological consequence of chronic exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Arch Clin Neuropsychol* 6:301–318.
- Tryphonas H, Hayward S, O'Grady L, Loo JC, Arnold DL, Bryce F, Zawidzka ZZ. [1989]: Immunotoxicity studies of PCB (Aroclor 1254) in the adult rhesus (*Macaca mulatta*) monkey - preliminary report. *Int J Immunopharmacol* 11: 199-206
- Tryphonas H, Luster MI, Schiffman G, Dawson LL, Hodgen M, Germolec D, Hayward S, Bryce F, Loo JCK, Mandy F, Arnold DL. [1991a]: Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific and nonspecific immune parameters in the Rhesus (*Macaca mulatta*) monkey. *Fund. Appl. Toxicol.* 16, 773–786.
- Tryphonas H, Luster MI, White KL Jr., Naylor PH, Erdos MR, Burleson GR, Germolec D, Hodgen M, Hayward S, Arnold DL. [1991b]: Effects of PCB (Aroclor® 1254) on non-specific immune parameters in Rhesus (*macaca mulatta*) monkeys. *Int J Immunopharmacol* 13: 639-648
- Tryphonas L, Arnold DL, Zawidzka Z, Mes J, Charbonneau S, Wong J. [1986]: A pilot study in adult rhesus monkeys (*M. mulatta*) treated with Aroclor 1254 for two years. *Toxicol Pathol* 14(1):1-10.
- Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, Kitayama A, Takami H, Sawachika F, Dakeshita S, Nii K, Satoh H, Sumiyoshi Y, Morinaga K, Kodama K, Suzuki T, Nagai M, Suzuki T. [2009]: Prevalence of metabolic syndrome associated with body burden levels of dioxin and related compounds among Japan's general population. *Environ Health Perspect.* 117(4):568-73.
- U.S.-EPA [2000]: Interim draft PCB Risk assessment review guidance document.
- Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito M, Farland W, Feeley M, Fiedler H, Hakansson H, Hanberg A, Haws L, Rose M, Safe S, Schrenk D, Tohyama C, Tritscher A, Tuomisto J, Tysklind M, Walker N, Peterson RE. [2006]: The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci.* 93 (2): 223-41.
- Van Den Heuvel RL, Koppen G, Staessen JA, Hond ED, Verheyen G, Nawrot TS. [2002]: Immunologic biomarkers in relation to exposure markers of PCBs and dioxins in Flemish adolescents (Belgium). *Environ Health Perspect* 110: 595–600.
- Vasiliiu O, Muttineni J, Karmaus W. [2004]: In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum. Reprod.*, 19(7), 1506-1512
- Vreugdenhil HJ, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Weisglas-Kuperus N. [2002]: Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *J Pediatr* 140: 48-56
- Vreugdenhil HJ, Van Zanten GA, Brocaar MP, Mulder PG, Weisglas-Kuperus N. [2004b]: Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and breastfeeding: opposing effects on auditory P300 latencies in 9-year-old Dutch children. *Dev Med Child Neurol* 46: 398-405
- Vreugdenhil HJ, Mulder PGH, Emmen HH, Weisglas-Kuperus N. [2004a]: Effects of Perinatal Exposure to PCBs on Neuropsychological Functions in the Rotterdam Cohort at 9 Years of Age. *Neuropsychology* 18: 185-193
- Vrijheid M, Casas M, Bergström A, Carmichael A, Cordier S, Eggesbø M, Eller E, Fantini MP, Fernández MF, Fernández-Somoano A, Gehring U, Grazuleviciene R, Hohmann C, Karvonen AM, Keil T, Kogevinas M, Koppen G, Krämer U, Kuehni CE, Magnus P, Majewska R, Andersen AM, Patelarou E, Petersen MS, Pierik FH, Polanska K, Porta D, Richiardi L, Santos AC, Slama R, Sram RJ, Thijs C, Tischer C, Toft G, Trnovec T, Vandentorren S, Vrijkkotte TG, Wilhelm M, Wright J, Nieuwenhuijsen M. [2012]: European birth cohorts for environmental health research. *Environ Health Perspect.* 120(1):29-37.
- Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, Steingruber HJ, Wundram S, Winneke G. [2001]: Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment.: Effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 358:1602-1607
- Wang SL, Su PH, Jong SB, Guo YL, Chou WL, Papke O. [2005]: In utero exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls and its relations to thyroid function and growth hormone in newborns. *Environ Health Perspect* 113: 1645–1650.
- Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder G, Sauer PJ, Hooijkaas H. [2000]: Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Persp* 108:1203-1207
- Weisglas-Kuperus N, Sas TCJ, Koopman-Esseboom C, van der Zwan CW, De Ridder MA, Beishuizen A, Hooijkaas H, Sauer PJ. [1995]: Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in Dutch infants. *Pediatr Res* 38: 404-410
- Weisglas-Kuperus N, Vreugdenhil HJ, Mulder PG. [2004]: Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children. *Toxicol Lett.* 1;149(1-3):281-5.

- Weisskopf MG, Anderson HA, Hanrahan LP [2003]: The Great Lakes Consortium. Decreased sex ratio following maternal exposure to polychlorinated biphenyls from contaminated Great Lakes sport caught fish: A retrospective cohort study. *Environ Health* 2: 2–19
- WHO [2003]: Polychlorinated biphenyls: Human Health aspects. World Health Organization, Geneva, Switzerland Concise International Chemical Assessment Document 55
- Wilhelm M, Ewers U, Schulz C. [2003]. Revised and new reference values for some persistent organic pollutants (POPs) in blood for human biomonitoring in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 206: 223-229.
- Wilhelm M, Ranft U, Krämer U, Wittsiepe J, Lemm F, Fürst P, Eberwein G, Winneke G. [2008a]: Lack of Neurodevelopmental Adversity by Prenatal Exposure of Infants to Current Lowered PCB Levels: Comparison of Two German Birth Cohort Studies. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A*, 71:700-702
- Wilhelm M, Wittsiepe J, Lemm F, Ranft U, Krämer U, Fürst P, Röseler SC, Greshake M, Imöhl M, Eberwein G, Rauchfuss K, Kraft M, Winneke G. [2008b]: The Duisburg birth cohort study: influence of the prenatal exposure to PCDD/Fs and dioxin-like PCBs on thyroid hormone status in newborns and neurodevelopment of infants until the age of 24 months. *Mutat Res.* 659(1-2):83-92.
- Winneke G, Bucholski A, Heinzow B., Krämer U, Schmidt E, Walkowiak J, Wiener A, Steingruber HJ. [1998]: Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): cognitive and psychomotor functions in 7-months old children. *Toxicol Lett* 102/103: 423-428.
- Winneke G, Krämer U, Sucker K, Walkowiak J, Fastabend A, Heinzow B, Steingrüber HJ. [2005]: PCB-Related neurodevelopmental deficit may be transient: Follow-up of a cohort at six years of age. *Environ Toxicol and Pharmacol* 19: 701-706
- Winneke G. [2011]. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: Lessons learnt from lead and polychlorinated biphenyls. *J. Neurol. Sci.* 308: 9-15.
- Wittsiepe J, Fürst P, Wilhelm M. [2007]: The 2005 World Health Organization reevaluation of TEFs for dioxins and dioxin-like compounds – What are the consequences for German human background levels? *Int. J. Hyg. Environ. Health* 210: 335-339
- Wittsiepe J, Wilhelm M, Kraus T. [2012]: Levels of PCDD/F in blood samples of occupationally exposed workers from a transformer recycling plant in Dortmund, Germany – First results. *J Toxicol Environ Health A*, submitted for publication
- Yamashita F, Hayashi M. [1985]: Fetal PCB syndrome: clinical features, intrauterine growth retardation and possible alteration in calcium metabolism. *Environ. Health Perspect.* 1985 59: 41–45.
- Zhao F, Mayura K, Harper N, Safe SH, Phillips TD. [1997]: Inhibition of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl-induced fetal cleft palate and immunotoxicity in C57BL/6 mice by 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl. *Chemosphere* 34, 1605–1613.
- Zoeller RT. [2001]: Polychlorinated biphenyls as disruptors of thyroid hormone action. In: Robertson LW, Hansen LG, (Eds.): PCBs. Recent Advances in Environmental Toxicology and Health Effects. Louisville: University Press of Kentucky: 265-271.