

Forschungsberichtsblatt: Projekt PUG U 97004 „Wirkung der kombinierten Belastung mit ausgewählten PCB-Kongeneren auf spezifische Verhaltensweisen, Neurotransmitter im Gehirn und Schilddrüsenhormone bei der Ratte“

1. Kurzbeschreibung des Forschungsergebnisses

liegt bei

2. Fortschritte in der Wissenschaft

Die Ergebnisse zeigen, daß PCB anti-androgene Eigenschaften besitzen. Diese Wirkung war in allen untersuchten Bereichen, Hormonspiegel, Nervensystem und Verhalten, konsistent. Bei männlichen Nachkommen PCB-belasteter Rattenmütter waren Veränderungen zu beobachten 1) bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung des Gehirns, gemessen an der Aromatase-Aktivität im Hypothalamus zum Zeitpunkt der Geburt, 2) bei den Hodengewichten und der Testosteron-Konzentrationen im Serum erwachsener Tiere sowie 3) im geschlechtspezifischen Verhalten, das eine tendenziell weibliche Ausprägung hinsichtlich der Süßpräferenz aufwies. 4) Ferner wurde bei exponierten adulten männlichen Nachkommen eine erhöhte Stimulationswirkung von Testosteron im Verhalten bei der Platzpräferenz gefunden. 5) Erstmals wurde nachgewiesen, daß die Serumkonzentration des Steroidhormons 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol, der aktiven Form des Vitamin D₃, bei PCB-exponierten Rattenmüttern dosisabhängig verringert ist.

3. Empfehlungen für die Praxis

Die Dosis-Wirkungsbeziehungen ergaben, daß der Serumspiegel von 1,25-(OH)₂- Vitamin D₃ sowie im Verhaltensbereich die passive Vermeidung schon in der niedrigsten Belastungsstufe signifikant verändert waren. Die inneren Belastungen im Fettgewebe dieser Tiere liegen etwa 20fach höher als die aktuellen Belastungswerte beim Menschen. Für das obere Ende der Verteilung der menschlichen Belastungen verringert sich dieser Faktor auf 10. Da bei diesen Konzentrationen noch Wirkungen festgestellt wurden, liegt der NOEL für diese Endpunkte demnach darunter, so daß der Abstand zur aktuellen Hintergrundexposition nochmal kleiner wird. Da die Ergebnisse zeigen, daß Veränderungen nach maternalen Exposition lang anhaltend sind, sollte die PCB-Belastung der Bevölkerung weiterhin untersucht werden. Ferner sollten epidemiologische Untersuchungen an Kindern weitergeführt werden. Hierfür sollten gezielt Parameter ausgewählt werden, bei denen nach tierexperimentellen Befunden Veränderungen zu erwarten sind. Dies betrifft insbesondere das Hormon- und Nervensystem mit Verhalten. Dazu

müssen die experimentelle Arbeiten zum Mechanismus PCB-induzierter Wirkungen fortgesetzt werden.

WIRKUNG DER KOMBINIERTEN BELASTUNG MIT AUSGEWÄHLTEN PCB-KONGENEREN AUF SPEZIFISCHE VERHALTENSWEISEN, NEUROTRANSMITTER IM GEHIRN UND SCHILDDRÜSENHORMONE BEI DER RATTE

H. Lilienthal, J. Hany, H. Kaya, A. Fastabend, A. Roth-Härer, G. Winneke

Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf

Zusammenfassung

Zweck der Untersuchung war, ein technisches PCB-Gemisch (Aroclor 1254) mit einem Gemisch zu vergleichen, das nach dem Muster der in Muttermilch vorhandenen PCB-Kongeneren rekonstituiert wurde und dann für das rekonstituierte Gemisch eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu erstellen. Bei den Experimenten standen Einflüsse auf die geschlechtsspezifische Differenzierung des Gehirns und des Verhaltens nach maternaler Belastung im Vordergrund. Dabei ergaben sich im ersten Teil deutlichere Wirkungen des rekonstituierten PCB-Gemisches auf die Aromatase-Aktivität (CYP19) im Hypothalamus neugeborener Rattenmännchen und die Süßpräferenz im adulten Stadium, die beide für anti-androgene Wirkungen sprechen. Diese wurden begleitet von verminderten Hodengewichten und reduzierten Testosteron-Spiegeln im Serum adulter Rattenböcke. In Übereinstimmung damit fanden sich im zweiten Teil ein erniedrigtes Prostatagewicht und eine erhöhte Süßpräferenz in den beiden höheren Dosierungsstufen (20 und 40 mg/kg Futter). Bei der höchsten Belastung war zudem die Wirkung von Testosteron in der Platzpräferenz ausgeprägt. Besonders sensitiv sprachen auf die Belastung die Serumkonzentration des Steroidhormons 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ und im Verhalten die passive Vermeidung an, bei denen schon in der niedrigsten Expositionsgruppe (5 mg/kg Futter) signifikante Veränderungen auftraten. Beim Vergleich der inneren Belastung mit PCB ergibt sich ein Sicherheitsfaktor von etwa 20 im Mittel für diese Wirkungen, der aber am oberen Rand der Verteilung nur etwa 10 beträgt. Da der NOEL demnach bei noch geringeren Belastungen liegt, nähert er sich dem Bereich der gegenwärtigen Exposition beim Menschen.

EFFECTS OF COMBINED EXPOSURE TO SELECTED PCB CONGENERS ON BEHAVIOR, NEUROTRANSMITTERS IN THE BRAIN, AND THYROID HORMONES IN RATS

H. Lilienthal, J. Hany, H. Kaya, A. Fastabend, A. Roth-Härer, G. Winneke

Summary

The aim of this study was 1) to compare a technical mixture of PCBs (Aroclor 1254) with a mixture reconstituted according to the congener pattern found in breast milk and 2) to describe the dose-response relation for the reconstituted mixture. In particular, effects on sex-specific differentiation of the brain and behavior following maternal exposure were examined. In the first part, effects on the activity of aromatase (CYP19) in the hypothalamus of newborn male offspring and on saccharin preference in adult males were more pronounced after maternal exposure to the reconstituted mixture, suggesting anti-androgenic actions of PCBs. In addition, testes weights and testosterone concentration in the serum were reduced in adult male offspring. In general accordance with this, decreased prostata weights and elevated saccharin preference were detected in both of the higher exposed groups (20 and 40 mg/g diet). At the highest exposure level, affective properties of testosterone were also found in a place preference test. The level of 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ and passive avoidance behavior were found to be particularly sensitive to

PCB exposure as effects on these variables were detected in the lowest exposure group (5 mg/kg diet). In comparison to the internal exposure values in human beings, the safety factor is about 20 considering these effects, but only about 10 for persons in the upper range of the distribution. As a consequence, the NOEL can be found at even lower levels. Thus, it approaches the range of recent human exposure.