

## **Forschungsberichtsblatt: Projekt PUG U 95003 „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 bestätigen, daß eine Belastung mit PCB während der prä- und frühen postnatalen Entwicklung der Ratte zu lang anhaltenden Veränderungen im Nervensystem und Verhalten führt. Es konnte gezeigt werden: 1) Daß bei der Kombination eines coplanaren mit einem ortho-chlorierten PCB die Wirkungen bei der gewählten Dosis fast ausschließlich von dem coplanaren Kongener ausgehen. 2) Zum ersten Mal konnten Störungen des visuellen Systems, die in Japan bei Yusho-Patienten beobachtet waren, experimentell nachgewiesen werden. 3) Ferner ergibt sich aus dem Muster der Verhaltensänderungen, welche Hirnareale durch PCB-Exposition verändert sind (eher die Amygdala als der Hippocampus) und infolgedessen welche Verhaltensbereiche (emotional eher als kognitiv). 4) Darüber hinaus ergaben sowohl neurochemische als auch funktionelle Veränderungen, daß PCB-Exposition das serotonerge System beeinflusst. 5) Ferner ergaben die Untersuchungen, welche neuro- und verhaltenstoxischen Wirkungen durch Veränderungen der Schilddrüsenhormonspiegel während der neuronalen Entwicklung bedingt sein könnten. 6) Weiter liegen jetzt auch Daten zum Vergleich eines rekonstituierten PCB-Gemisches mit einem technischen Gemisch im Hinblick auf neuronale Wirkungen vor.

### 3) Empfehlungen für die Praxis

Die Untersuchungen zeigen, daß auch PCB-Belastungen, die keine groben toxischen Wirkungen haben, Veränderungen im Nervensystem und Verhalten induzieren können, wenn die Exposition während früher Entwicklungsphasen erfolgt. Wirkungen traten bei inneren Belastungen auf, die nach vorsichtigen Schätzungen, um einen Faktor von <50 höher als beim Menschen liegen. Deshalb sollte die Exposition im Humanbereich weiter erfaßt werden. Darüberhinaus sollten neuropsychologische Funktionen bei Kindern unter dem Gesichtspunkt gezielter Auswahl von Tests untersucht werden. Diese Auswahl sollte sich an den Ergebnissen von Studien an Labortieren orientieren. Dazu sind weitere tierexperimentelle Untersuchungen

zum Mechanismus der PCB-induzierten Einflüsse auf das Nervensystem und Verhalten erforderlich.

## **Wirkung der kombinierten Belastung mit ausgewählten PCB-Kongeneren auf spezifische Verhaltensweisen, Neurotransmitter im Gehirn und Schilddrüsenhormone bei der Ratte**

H. Lilienthal, A. Roth-Härer, J. Hany, C. Huppa, H. Kremer, M. Petsas, G. Winneke  
Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf

### **Zusammenfassung**

In diesen Versuchen sollte die Wirkung bestimmter Kombinationen von PCB-Kongeneren nach Belastung während der Entwicklung geprüft werden. Dazu wurden an Ratten Verhaltenstests durchgeführt, die für Veränderungen in bestimmten Hirnarealen sensitiv sind. Die Ergebnisse wurden zu Änderungen von Neurotransmitterkonzentrationen in verschiedenen Gehirnarealen und Schilddrüsenhormonen in Beziehung gesetzt. In dem ersten Teil des Projektes wurden zwei PCB-Kongeneren, ein ortho-chloriertes (2,2',4,4'-Tetrachlorbiphenyl) und ein coplanares (3,3',4,4'-Tetrachlorbiphenyl) einzeln oder in Kombination eingesetzt. Zu verschiedenen Zeitpunkten in der Entwicklung wurden Blut- und Organproben für chemische und biochemische Analysen bei Müttern und Nachkommen entnommen. Bei gleicher Dosis war die innere Belastung mit dem coplanaren PCB deutlich geringer als beim ortho-chlorierten Kongener. Trotzdem war der überwiegende Teil der Wirkungen durch das coplanare PCB verursacht. Es konnten erstmals geschlechtsspezifische Wirkungen auf Elektretinogramme (ERG) nachgewiesen werden. Die Verhaltensexperimente ergaben Veränderungen in den emotionalen Komponenten und sprechen damit für Wirkungen auf die Amygdala im Gegensatz zum Hippocampus. Ferner traten Wirkungen bei der Haloperidol-induzierten Katalepsie auf, die im Einklang mit neurochemischen Veränderungen sind. Bei Aktivitätsmessungen war eine Altersabhängigkeit der Wirkungen zu beobachten. Im zweiten Projektteil wurde ein technisches PCB-Gemisch mit einem Gemisch verglichen, das nach dem Muster der in Muttermilch vorhandenen Kongeneren rekonstituiert war. Wirkungen waren dabei erneut auf die Katalepsie und auf emotionales Verhalten zu beobachten. Die Wirkungen beider PCB-Gemische waren in diesen Tests ziemlich ähnlich, während in den noch andauernden Messungen zu steroidabhängigen Funktionen das rekonstituierte Gemisch die deutlicheren Wirkungen zeigt.

### **Effects of Combined Exposure to Selected PCB Congeners on Behavior, Neurotransmitters in the Brain, and Thyroid Hormones in Rats**

H. Lilienthal, A. Roth-Härer, J. Hany, C. Huppa, H. Kremer, M. Petsas, G. Winneke

### **Summary**

The purpose of this study was to evaluate the effects of developmental exposure to combinations of selected PCB congeners in rats. Several behavioral tests were conducted which are sensitive to alterations in different parts of the brain. The outcome was related to changes in levels of neurotransmitters and thyroid hormones. In the first part an ortho-chlorinated PCB congener (2,2',4,4'-tetrachlorobiphenyl) and a coplanar PCB (3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl) were used for single and combined exposure. Blood and tissue samples were taken at different time points during development for chemical and biochemical analyses. At the same dose level internal exposure to the coplanar PCB was lower than values of the ortho-chlorinated PCB. However, the coplanar congener induced most of the effects. For the first time sex-dependent effects on the electroretinogram could be demonstrated. Behavioral tests revealed changes in emotional components and, therefore, suggest effects on the amygdala rather than on the hippocampus. Effects were further found on haloperidol-induced catalepsy which are consistent with neurochemical changes. An age-dependency of effects was observed in activity measurements. In the second part, a technical mixture of PCBs was compared with a mixture reconstituted according to the congener pattern in breast milk. Again, effects could be detected on catalepsy and emotional behaviors. The technical and the reconstituted mixtures exerted similar effects in these tests, while in the ongoing evaluation of steroid-mediated functions effects by the reconstituted mixture were more pronounced.